

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Багаутдинова Зухра Рифкатовна**

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.22 – ревматология

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук  
доцент **И.Р. Гайсин**

Ижевск – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1. Распространенность феномена Рейно при ревматических заболеваниях....	10
1.2. Классификация и дифференциальная диагностика феномена Рейно.....	12
1.3. Цитокины и их роль в развитии феномена Рейно и ревматических заболеваний.....	15
1.4. Клиническая картина феномена Рейно.....	17
1.5. Висцеральные эквиваленты феномена Рейно .....	20
1.6. Лабораторно-инструментальные методы диагностики феномена Рейно.....	21
1.7. Лечение феномена Рейно.....	26
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Расчет объема выборки.....	36
2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	36
2.3. Методы исследования пациентов, получивших лечение простаноидами...	41
2.4. Клиническая характеристика пациентов I этапа исследования.....	46
2.5. Клинико-лабораторная характеристика пациентов II этапа исследования..	47
2.6. Общая характеристика пациентов группы контроля.....	55
2.7. Статистический анализ полученных результатов.....	61
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОМЕНА РЕЙНО ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ</b>	
3.1. Клиническая частота встречаемости и структура феномена Рейно при ревматических заболеваниях.....	63
3.2. Генерализованный показатель выраженности феномена Рейно у пациентов II этапа исследования.....	70
<b>ГЛАВА 4. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОСТАНОИДОВ ПРИ ФЕНОМЕНЕ РЕЙНО У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ</b>	
4.1. Динамика основных проявлений феномена Рейно на фоне длительного применения илопроста и алпростадила.....	78

4.2. Оценка эффективности простаноидов в терапии феномена Рейно у пациентов с системной склеродермией.....	82	
4.3. Оценка качества здоровья и жизни у пациентов с ревматическими заболеваниями при различных вариантах лечения феномена Рейно .....	85	
4.4. Динамика профиля цитокинов на фоне терапии простаноидами.....	88	
ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ И ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОМЕНОМ РЕЙНО ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ		
5.1. Функциональное состояние легких у пациентов с феноменом Рейно при ревматических заболеваниях .....	91	
5.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с феноменом Рейно при ревматических заболеваниях .....	93	
Клинические наблюдения.....	98	
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....		117
ВЫВОДЫ.....	130	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	132	
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	133	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	136	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	140	
СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА .....	158	
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	162	

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Клиническая и медико-социальная значимость феномена Рейно (ФР) обусловлена его высокой распространенностью и частой ассоциацией с другими, нередко угрожающими жизни заболеваниями. Распространенность ФР, по данным исследований в европейских странах, составляет в среднем 3–5% в популяции [109], пик заболеваемости приходится на 2–3-ю декаду жизни [3]. 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 [93]. Учитывая факторы риска, провоцирующие вазоспастические реакции, характерную клиническую картину и данные инструментальных исследований, возможна ранняя диагностика дигитальной ишемии.

Во всех случаях вторичного ФР необходимо назначение лекарственной терапии, обладающей вазодилатирующим действием – блокаторов кальциевых каналов [34, 52]. При неэффективности антагонистов кальция в качестве базисных препаратов для лечения выраженного ФР назначаются препараты группы простаноидов: аналог простагландина  $E_1$  алпростадил и стабильный аналог простациклина – внутривенный илопрост [34]. Наибольший опыт в лечении ФР накоплен при применении алпростадила [7, 18]. Внутривенный илопрост поддержан рекомендациями Европейской антиревматической лиги *EULAR* и Ассоциацией ревматологов России [34]. Снижение частоты, выраженности и длительности атак ФР наблюдалось при применении как высоких, так и низких доз илопроста [98]. Внутривенный илопрост оказался эффективным в заживлении ДЯ и в уменьшении числа рецидивов ФР, поэтому был рекомендован для лечения тяжелого ФР, ведущего к инвалидизации больных [67].

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. Отсутствие единых критериев оценки эффективности сосудистой терапии ФР при РЗ затрудняет выбор тактики терапии ФР. Ограниченное количество научных сообщений о влиянии внутривенных простаноидов, применяемых в лечении ФР, на клинико-функциональное состояние органов 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 нам дать определенную характеристику особенностей феномена Рейно при различных ревматических заболеваниях. 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  $\gamma$ -интерферона и интерлейкина

8. При СКВ для феномена Рейно 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 феномена Рейно на основании генерализованного показателя, вычисление которого основывается на клинических проявлениях феномена Рейно. На примере генерализованного показателя выраженности феномена Рейно показана возможность единой оценки эффективности терапии простаноидами. Лечение илопростом и алпростадиллом оказывает существенное влияние на уменьшение клинических проявлений феномена Рейно при соответствующем снижении уровня его выраженности.

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

### **Практическая значимость**

Разработаны анкеты для выявления феномена Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями и для определения тактики терапии пациентов с феноменом Рейно.

Генерализованный показатель выраженности феномена Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями может быть рекомендован в определении уровня выраженности феномена Рейно, а также при динамическом наблюдении с целью коррекции тактики ведения. Показана значимость раннего, до развития дигитальных язв, применения препаратов из группы простаноидов у пациентов с тяжелым феноменом Рейно с неэффективностью блокаторов кальциевых каналов при различных аутоиммунных ревматических заболеваниях, особенно при системной склеродермии. Учитывая полученный лучший ответ простаноидами при наличии феномена Рейно у пациентов с минимальной тяжестью и неактивностью ССД, для получения максимального эффекта

целесообразно назначение терапии простаноидами при достижении неактивности ССД в процессе ее базисной терапии.

Выявленные изменения свидетельствуют о целесообразности назначения простаноидов также у пациентов с ревматическими заболеваниями и феноменом Рейно, 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 феноменом Рейно диагностируется системная склеродермия (56,2%), реже – другие ревматические заболевания – системная красная волчанка (17,1%), васкулиты (10,5%), ревматоидный артрит (5,7%), полимиозит и перекрестный синдром (по 3,8%), смешанное заболевание соединительной ткани (1,9%), болезнь Шегрена (1%). У больных системными ревматическими заболеваниями отмечаются особенности в течении феномена Рейно в виде преобладания двух- и трехфазных изменений цвета пальцев на холод при системной склеродермии; однофазных изменений в виде гиперемии при системной красной волчанке. У пациентов с системной склеродермией и системной красной волчанкой чаще диагностируется ангиопаралитическая стадия феномена Рейно. При ангиопаралитической и трофопластической стадиях феномена Рейно у больных системной склеродермией чаще встречаются активный и поздний склеродермический типы изменений капилляров ногтевого ложа.

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

3. Длительное лечение илопростом или алпростадиллом в течение в целом не менее трех лет оказывает существенное влияние на уменьшение

клинических проявлений феномена Рейно при соответствующем снижении уровня его выраженности. При терапии простаноидами отмечается улучшение параметров диастолической функции сердца. Ответ на терапию простаноидами лучше у пациентов с меньшей степенью тяжести и неактивной системной склеродермии. Терапия илопростом эффективнее комбинированной терапии илопростом и алпростадиллом.

### **Внедрение в практику**

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ревматологических отделений поликлиники и стационара БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». 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 ревматологических конгрессах *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), а также на совместном заседании терапевтических кафедр ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России: кафедры 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.

**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 Российской Федерации 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, осуществлялось 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Распространенность феномена Рейно при ревматических заболеваниях

Динамично развивающаяся иммунология – яркий пример научно-экспериментальной медицины, которая быстро и точно находит свое место в практической медицине. Иммуновоспалительные заболевания человека развиваются в результате нарушения регуляции иммунитета, развития хронического воспаления и повреждения тканей [33]. Иммуновоспалительные заболевания включают две категории – аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания, отличающиеся механизмом активации иммунитета [33]. Классификация иммуновоспалительных заболеваний представлена в табл. 1.1.

*Таблица 1.1. Классификация иммуновоспалительных заболеваний [33]*

Иммуновоспалительные заболевания		Примеры заболеваний
Аутоиммунные заболевания	Моногенные	Аутоиммунный пролиферативный синдром
	Полигенные	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системная склеродермия, системные васкулиты, ассоциированные с АНЦА, синдром Шегрена
Аутовоспалительные заболевания	Моногенные	Семейная средиземноморская лихорадка; периодический синдром, ассоциированный с рецепторами ФНО
	Полигенные	Остеоартрит, подагра, псевдоподагра, гигантоклеточный артериит, болезнь Такаясу, узловатая эритема
Смешанные		Анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, псориаз, псориатический артрит, болезнь Бехчета, увеит (связанный с <i>HLA-B27</i> )

Ревматические заболевания (РЗ) составляют большую долю иммуновоспалительных заболеваний и играют ключевую роль как модель

изучения механизмов их патогенеза и разработки новых методов диагностики и лечения. По МКБ-10 РЗ рассматриваются в рубрике болезней костно-мышечной системы (БКМС). На основании статистических отчетов Минздрава России, в 2013 году заболеваемость БКМС составила 23247,1 на 100 тыс. взрослого населения [10]. РЗ среди хронических неинфекционных заболеваний занимают третье место по случаям временной нетрудоспособности [16] и определяют социальную значимость в развитии ранней инвалидности и необходимости своевременного и длительного приема лекарственной терапии. В этой связи особое внимание в настоящее время уделяется возможностям ранней диагностики РЗ, и введен термин «окно терапевтических возможностей».

Причина большинства РЗ неизвестна, но благодаря научным достижениям выявлено, что развитие РЗ связано и с нарушениями микроциркуляции [2]. Наиболее изученным общим проявлением микроангиопатии является феномен Рейно (ФР). ФР – это васкулопатия, характеризующаяся обратимыми пароксизмальными эпизодами вазоспазма, с вовлечением обычно периферических сосудов микроциркуляторного русла (артерии, артериолы, прекапилляры и посткапиллярные венулы) на пальцах рук и ног [110]. Эпизоды сужения сосудов провоцируются температурным (холод), механическими (компрессия, вибрация), химическими факторами и эмоциональным стрессом, но также возникают спонтанно, без триггеров [89, 110, 137]. Это важно в понимании различий ФР, когда пароксизм вазоспазма лежит в основе как общего феномена «холодные пальцы», так и хронической гипоперфузии в результате ангиопатии с изменением структуры [110].

По данным литературы, ФР встречается у 3–5% взрослого населения [4]. Чаще всего ФР становится клинически выраженным между 20 и 60 годами жизни, но болезнь может также манифестировать в детском, подростковом или пожилом возрасте [88, 110, 132]. У женщин ФР встречается в 7 раз чаще, чем у мужчин. По данным зарубежной литературы, такая высокая распространенность среди женщин связана с гормональным фоном. Повышение эпизодов вазоспастических атак наблюдается в предовуляторную фазу в период

повышения уровня эстрогенов в организме [75, 81, 110]. Для женщин развитие ФР чаще связано с преобладанием эмоциональных переживаний и наличием ФР в семейном анамнезе, в то время как у мужчин преобладают курение и вибрация [84]. Согласно данным Ассоциации Рейно и склеродермии (*Raynaud's and Scleroderma Association*), температура тела снижается на 1° через 20 минут курения [84].

В России эпидемиологические исследования ФР не проводились, но есть данные Р.Т. Алекперова, согласно которым пропорция женщин и мужчин с ФР в России такая же, как и в странах Северной Европы [4]. Известно, что в странах с теплыми климатическими условиями частота встречаемости ФР ниже, чем в районах с относительно холодным климатом [65, 4]. Так, в Великобритании, Швеции и Франции – наибольшая частота ФР, наименьшая – в Испании и Италии [4].

## **1.2. Классификация и дифференциальная диагностика феномена Рейно**

Впервые описание феномена дал *Maurice Raynaud* в 1862 году и определил его как «локальная асфиксия конечностей» [4, 123]. В 1929 году *T. Lewis* выделил два варианта: первичная болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно [3]. В мае 2011 года на конференции, организованной секцией сосудистой медицины британского Королевского общества медицины (*Vascular Medicine Section of the Royal Society of Medicine*) было рекомендовано использовать термин «ФР» взамен «синдрома Рейно» и «болезни Рейно» в связи с отсутствием единого мнения [84]. На сегодняшний день, согласно классификации этого общества, выделяют первичный ФР и вторичный ФР.

При отсутствии признаков основного заболевания диагностируют первичный ФР. Первичный ФР встречается приблизительно в 80% случаев ФР, при этом признаки этого состояния могут быть у 30% родственников первой линии [110, 146]. Дисфункция автономной нервной системы, заключенная в нарушении регуляции симпатической нервной системы и закономерного изменения парасимпатической, играет важную роль в развитии первичного ФР

[102, 110, 122]. Первичный ФР характеризуется отсутствием структурных изменений или, в большинстве случаев, только минимальными повреждениями стенки сосудов [110].

Вторичный ФР ассоциирован с определенными заболеваниями, преимущественно с системными заболеваниями соединительной ткани (табл. 1.2) [110]. При вторичном ФР происходят изменения мелких и крупных сосудов в зависимости от заболевания, вызвавшего этот синдром [110].

*Таблица 1.2. Этиология вторичного феномена Рейно [110]*

Системные заболевания соединительной ткани	ССД, <i>CREST</i> -синдром, СЗСТ, СКВ, недифференцированные заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, дерматомиозит/полимиозит
Васкулиты	Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), эозинофильный полиангиит (Чердж-Стросс), гиперчувствительный васкулит, криоглобулинемический васкулит, гипокмплементический уртикарный васкулит, узелковый полиартрит, болезнь Бюргера, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит
Другие заболевания сосудов	Атеросклероз, эмболия артерий, заболевание периферических артерий, артерио-венозная фистула, синдром вибрации руки, синдром канала Гийона, синдром замороженных пальцев
Гематологические нарушения	Множественная миелома, полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, криоагглютинация, криоглобулинемия, криофибриногемия, амилоидоз, <i>POEMS</i> -синдром, антифосфолипидный синдром
Солидные образования	Рак легких, желудочно-кишечного тракта, женских половых органов, предстательной железы
Нейровегетативные причины	Рефлекторная симпатическая дистрофия, комплекс регионарного болевого синдрома
Болезни нервной системы	Идиопатическая периферическая нейропатия, туннельный синдром карпального канала, синдром верхней апертуры грудной клетки
Эндокринные заболевания	Гипотиреоз
Лекарственные и токсические воздействия	Химиотерапия (винбластин, блеомицин), интерферон- $\alpha$ , циклоsporин, эстрогены, симпатомиметики, неселективные $\beta$ -блокаторы, клонидин, агонисты серотониновых рецепторов, эрготамин, бромкриптин, имипрамин, никотин, наркотики, амфетамин, кокаин, мышьяк, воздействие поливинилхлорида или органических растворителей
<i>Примечание:</i> ССД – системная склеродермия, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, СКВ – системная красная волчанка	

Ретроспективный анализ данных 3035 пациентов с ФР за период 1–10 лет (в среднем 4,8 лет), проведенный группой авторов под руководством *S. Pavlov-Dolijanovic*, показал, что в 37,2% случаев ФР развивался при РЗ, в 8,1% были другие причины вторичного ФР, в 54,7% случаев ФР оставался первичным [132]. При РЗ встречаемость ФР разная и составляет при ССД 96% случаев, смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ) – 86%, системной красной волчанке (СКВ) – 31%, недифференцированном заболевании соединительной ткани – 30%, РА – 22%, БШ – 13% [137]. ФР является одним из «красных флагов», позволяющих врачу заподозрить наличие у пациента ССД и продолжить обследование для подтверждения диагноза [29]. В 2013 году ФР был включен в новые классификационные критерии ССД Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги – *ACR/EULAR* (табл. 1.3).

*Таблица 1.3. Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR (2013)*

Признак	Подпризнак	Баллы
Проксимальная склеродермия		9
Утолщение кожи пальцев кистей	Склередерма	2
	Склеродактилия	4
Дигитальная ишемия	Дигитальные рубчики	3
	Дигитальные язвочки	2
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
Легочная артериальная гипертензия или интерстициальное поражение легких		2
Феномен Рейно		3
ССД-аутоантитела (к <i>Scl-70</i> , к центромерам, к РНК-топоизомеразе 3)		3

*Примечание:* максимально возможный счет составляет 28 баллов. Пациенты, набирающие 9 баллов и более, классифицируются как имеющие системную склеродермию

В аббревиатуре *CREST*-синдром, который является подтипом ССД, заключены такие клинические проявления, как кальциноз, ФР, нарушение моторики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазии [46, 79].

Среди васкулитов ФР наиболее часто встречается при облитерирующем тромбангиите (болезнь Бюргера) и при поражении сосудов малого и среднего калибра [87, 127, 137]. У пожилых ФР развивается вследствие дегенеративных изменений сосудов. В настоящее время атеросклероз в 60% случаев является причиной ФР лиц старше 60 лет. Если ФР развивается у лиц старше 50 лет как изолированный симптом, и подозревается вторичный ФР, в связи с асимметричным поражением пальцев и прогрессированием симптомов с образованием некроза необходимо исключить онкологическое заболевание. Паранеопластический ФР описан, в первую очередь, при карциноме печени, легких, яичников, яичек и почек, а также при меланоме, лимфоме, миелопролиферативных заболеваниях и множественной миеломе [138, 155]. В рамках онкологических заболеваний ФР может быть спровоцирован как самим процессом, так и проводимой терапией, например химиотерапией препаратом блеомицин [82, 118]. Парапротеинемия, полицитемия и макроглобулинемия сопровождаются повышением вязкости крови, что приводит к нарушению реологии и может стать причиной закупорки сосудов малого калибра. Причиной развития ФР под воздействием холода может быть болезнь холодových агглютининов и криофибриногенемия [121, 158]. Криопатия может быть первичной и вторичной для таких заболеваний как карцинома, инфекции, васкулиты и СЗСТ [110].

### **1.3. Цитокины и их роль в развитии феномена Рейно и ревматических заболеваний**

В основе развития ФР при аутоиммунных РЗ находится повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, приводящее к разрушению капилляров [4]. В результате повреждения вырабатываются цитокины – биологически активные медиаторы межклеточного взаимодействия [12]. Роль цитокинов определяется как регулирующее обязательное звено между воспалением (в результате повреждения) и активацией врожденного и

приобретенного иммунитета [12]. Основой иммунного ответа в организме является пролиферация и дифференцировка *T*- и *B*-лимфоцитов с участием цитокинов [12].

Развитие иммунного ответа начинается с фагоцитоза антигена клетками системы моноцит/макрофаг, которые вырабатывают в межклеточное пространство провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и участвуют в антиген-специфической активации *CD4*<sup>+</sup> *T*-лимфоцитов по *Th1*-типу. В результате *Th1*-лимфоциты синтезируют провоспалительные цитокины ИЛ-2, интерферон- $\gamma$  ( $\gamma$ -ИФ), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17, и происходит активация *B*-лимфоцитов. Данный процесс сопровождается гиперпродукцией *T*-лимфоцитами-хелперами 2-го типа ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 (обладают профиброзным действием) [165].

$\gamma$ -ИФ влияет на дифференцировку *T*- и *B*-лимфоцитов, подавляет синтез коллагена фибробластами и предотвращает развитие фиброза. Синтез коллагена регулируется матриксными металлопротеиназами и тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы [165]. Кроме того,  $\gamma$ -ИФ вызывает экспрессию ангиостатических *ELR-CXC* хемокинов, тем самым блокируя потенциальные ангиогенные сигналы [156].

Согласно данным *M. Matucci-Cerinic* и соавт., увеличение уровня ИЛ-2 и рецепторов ИЛ-2 (ИЛ-2-Р), наряду с другими факторами (фактор активации фибробластов, фактор повреждения эндотелия), отнесено к потенциальным сывороточным маркерам активности при ССД [117]. *T. Medsger* в обзорной статье описал, что цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, pИЛ-2-Р, *JgF*- $\beta$ , *E*-селектины и нецитокиновые протеины, участвующие в патогенезе ССД, коррелируют с активностью процесса [19, 119]. Согласно выводам других исследователей (*J. Baraut* и соавт., 2010), ИЛ-4, ИЛ-10 и *TGF*- $\beta$ , продуцируемые *Th2*, отвечают за развитие фиброза ткани, а *Th1* и *Th17* поддерживают воспаление при ССД [51]. Многочисленные нервные медиаторы, включая кальцитонин ген-связанный пептид (нейротрансмиттер) и нейропептид *Y*, и агенты, взаимодействующие с альфа-адренорецепторами, также могут ухудшать



вазодилатацию и усилить вазоконстрикцию. Кроме того, в патофизиологии ФР играют роль агрегация тромбоцитов, фибринолиз и окислительный стресс [109].

Сравнительные исследования илопроста и алпростадила в литературе встречаются нечасто. В одной из статей, опубликованной в 2017 году, были описаны эффекты илопроста и алпростадила на реперфузию в скелетной мышце верхней конечности, в том числе влияние на уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) [85]. Илопрост и алпростадил снижали уровень как ФНО- $\alpha$ , так и ИЛ-1 $\beta$ , однако не оказывали существенного влияния на уровень ИЛ-6 [85].

#### 1.4. Клиническая картина феномена Рейно

Классически ФР характеризуется трехфазным изменением цвета: побеление (соответствует ишемической фазе), следующие за ним посинение (фаза нарушения оксигенации крови) и покраснение (фаза восстановления кровотока) – т.н. «французский триколор» [137]. По мнению некоторых авторов, данная клиническая триада встречается только в 19% случаев [88]. В большинстве случаев, при отсутствии классического изменения цвета в трех фазах, наблюдаются эпизоды двухцветных атак в нескольких вариантах: бледность и цианоз; бледность и эритема или цианоз и эритема [137]. Также отмечено, что высокочувствительным (94–100%) и высокоспецифичным (75–78%) признаком служит побеление пальцев [131]. Тяжесть ФР определяется частотой клинических проявлений: от спонтанных атак до симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов [110]. Атака ФР может сопровождаться разными по выраженности болью и парестезиями в кончиках пальцев [110].

При ФР в процесс вовлекаются кисть и пальцы, и только в 5% случаев изменения могут касаться только пальцев. В 85% случаев изменение цвета происходят на обеих руках и всех пальцах [88]. В работе *LaMontaga* и соавт. показано, что у 100 пациентов с ССД признаки ФР выявлены в 90% на ногах и в

100% – на руках. При лимитированной ССД ФР на стопах проявляется позже, чем при диффузной форме [104]. Авторы по-разному определяют частоту вовлечения большого пальца в атаку ФР. По данным Р.Т. Алекперова, наиболее часто в приступ ФР вовлекаются II–IV пальцы кистей при неизменном большом пальце [4]. *H. Heidrich* и соавт., проведя ретроспективный анализ данных 900 пациентов, сделали вывод, что у 40–65% пациентов наблюдается вовлечение большого пальца и наиболее часто – у пациентов с ФР при РЗ [64, 133]. Редко при атаке ФР происходят изменения на носу, глазах, языке и сосках [96]. Типичное среднее время продолжения атаки ФР 20 минут, но также атака Рейно может наблюдаться и в течение нескольких часов.

Ежедневные приступы вазоспазма отмечают 60% пациентов, в то время как в 10% случаев – от одного до трех атак в месяц, и только в 1% случаев – от одного до трех атак в год [88]. Частота встречаемости объясняется температурой окружающей среды, физической активностью и эмоциональным стрессом [110]. В практике может быть рекомендована к применению клинически валидированная шкала – счет состояния Рейно (*Raynaud's Condition Score – RCS*): «Сколько атак Рейно у Вас было, и как долго они продолжались?; как часто возникали боли, онемение и другие симптомы Рейно на Ваших пальцах (включая безболезненные атаки)?» [120].

При ФР у пациентов с ССД и *CREST*-синдромом наблюдаются нарушения микроциркуляции и высокий уровень вазоконстрикторных медиаторов [126]. Повторные атаки ФР приводят к развитию длительной ишемии пальцев, дигитальных язв (ДЯ), при критической ишемии – дигитальной гангрены [149]. ДЯ очень болезненны, сохраняются долго, медленно заживают, имеют высокий риск инфицирования и ампутаций [149]. Около 40–50% пациентов в течение заболевания отмечают, по крайней мере, одну ДЯ, из них 31–71% могут иметь рецидивирующие язвы [149]. ДЯ существенно влияют на качество жизни пациентов и функции кистей, а также коррелируют со степенью поражения внутренних органов и тяжестью заболевания [93]. ДЯ также включены в критерии классификации ССД (*ACR/EULAR*) [93].

По эпидемиологическим данным, ДЯ встречаются в 50% случаев ССД [73]. *Y.A. Suliman* и соавт. (2017) описывают термин «кожная язва» (по определению *World Scleroderma Foundation – WSF*) [157]. Кожная язва развивается в результате повреждения эпидермиса и базальной мембраны, кровеносных сосудов и нижележащих структур (например, мышц, связок, жировой ткани). В формировании кожной язвы при ССД играют роль различные факторы патогенеза: микроангиопатия, изменения крупных сосудов при локализации язв на стопах, артерио-венозная ангиопатия при локализации язв на нижних конечностях. В зависимости от этиопатогенеза, локализации и клинической картины кожные язвы при ССД подразделяются следующим образом: 1) кожные язвы рук; 2) кожные язвы в области сгибов суставов и выдающихся участков костей; 3) кожная язва в области кальцината; 4) кожные язвы на нижних конечностях; 5) гангрена. В течении заболевания треть пациентов с ССД развивают два или более вариантов кожных язв, часто в качестве сопутствующих повреждений [73]. В одном из последних проспективных когортных исследований с включением в регистр *Digital Ulcer Outcome (DUO)* было показано, что у пациентов с ДЯ при ССД в 18% случаев развивалась гангрена пальцев. Независимыми факторами риска для развития гангрены были курение (в том числе в анамнезе), наличие 3 и более ДЯ, предшествующая симпатэктомия верхней конечности [47]. Решение об уровне ампутации пальцев должно приниматься специализированной командой специалистов. В настоящее время для восстановления утраченной функции кисти используют протезы пальцев – рис. 1.1 [73].

**Рисунок 1.1. Применение протезов пальцев после ампутации [73]**



С учетом клинической картины ФР для своевременной диагностики ФР рекомендовано при сборе анамнеза использовать следующие вопросы: 1. Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду? 2. Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода? 3. Становятся ли они белыми и/или синеватыми? [4]. Достоверным ФР считается при ответе положительно на все три вопроса [4].

Дальнейшая тактика определяется путем исключения причинных факторов (лекарства и токсины, экзогенные факторы, профессиональные вредности, признаки системного заболевания соединительной ткани и другие), по показаниям проводятся лабораторно-инструментальные методы исследования [4].

### **1.5. Висцеральные эквиваленты феномена Рейно**

Воспаление в сосудах микроциркуляторного русла при участии иммунного ответа приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса, изменению архитектоники капилляров и нарушению кровоснабжения органа. Повышение уровня эндотелина (вазоконстрикторного медиатора) и снижение синтеза простациклина и оксида азота (вазодилатирующих медиаторов) лежит в основе развития эндотелиальной дисфункции при ФР [14, 95]. Висцеральными эквивалентами прогрессирующего ФР при РЗ являются легочная артериальная гипертензия – ЛАГ, кардиопатия и нефропатия [18]. По данным регистров, ЛАГ, ассоциированная с РЗ (ЛАГ-РЗ), занимает 1-е место среди всех ассоциированных форм ЛАГ и варьирует от 2,8% до 32%. Наиболее часто ЛАГ встречается при ССД и может быть обусловлена интерстициальным фиброзом легких или поражением левых отделов сердца (поражения миокарда или клапанов) [13].

Следующее состояние, угрожающее жизни и влияющее на прогноз болезни, – склеродермическая кардиопатия. Клинические проявления поражения сердца отмечают 30–35% больных, в структуре смертности больных ССД – 29–36% (по данным аутопсии 16–90%) [21, 76, 77]. При проведении

морфологического исследования у умерших больных ССД частота ишемии и очагов некроза миокарда достигала 43% и коррелировала со степенью поражения интрамуральных артерий [43].

Ярким примером вазоспазма почечных сосудов, так называемым «почечным ФР», является склеродермический почечный криз, впервые описанный в 1952 году *H.C. Moore* и *H.L. Sheehan* [124]. В настоящее время распространенность склеродермического почечного криза составляет 2–5%, однако 40–60% пациентов с ССД нуждается в проведении программного гемодиализа или трансплантации почки [17].

### **1.6. Лабораторно-инструментальные методы диагностики феномена Рейно**

Полный анализ крови и определение антинуклеарных антител (*ANA*) в крови рекомендуется проводить пациентам с подозрением на системное заболевание соединительной ткани [110]. Неинвазивным методом исследования и признанным «золотым стандартом» определения изменения капилляров ногтевого ложа является видеокапилляроскопия [110]. Также может быть рекомендован для проведения капилляроскопии стереомикроскоп с внешним источником света или дерматоскоп [110]. При проведении капилляроскопии ногтевого ложа оценивается локальная капиллярная сеть, наличие структурных изменений капилляров и нарушения кровотока [4] – рис. 1.2. Отсутствие структурных изменений капилляров, наличие функциональных нарушений в виде выраженного снижения скорости кровотока в капиллярах и внутрикапиллярный стаз позволяют верифицировать первичный ФР.

*Рисунок 1.2. Капилляроскопическая картина в норме [65]*



*Примечание:* петли капилляров U-образной формы приблизительно одинаковой ширины и длины, равномерно распределены

Характеристика капилляроскопической картины дистального ряда капилляров ногтевого ложа включает наличие гигантских капилляров (дилатация), количество микрогеморрагий, количество аваскулярных участков и количество ветвистых или кустовидных капилляров (неоангиогенез). Изменения числа, размеров и формы капиллярных петель, признаки деструкции капилляров, редукция капиллярной сети характерны для вторичного ФР [4]. Для оценки изменений капилляров ногтевого ложа в процессе заболевания предложена шкала, включающая от 0 до 3 пунктов, где 0 – более чем 9 капилляров на 1 мм; 1 – снижение плотности на 33% или 7–9 капилляров на 1 мм; 2 – снижение плотности на 33–66% или 4–6 капилляров на 1 мм; 3 – более 66% снижение плотности или 1–3 капилляра на 1 мм [143].

К другим методам инструментальной диагностики сосудов при ФР также относятся:

- лазерная доплеровская флоуметрия для функциональной оценки кожного кровотока;
- метод для оценки периферических артерий, включая дигитальные артерии, с измерением скорости кровотока и систолического давления в них при помощи ультразвукового цветного доплеровского сканирования;

- ангиография и магнитно-резонансная ангиография разрешает оценить периферические артерии и дигитальные артерии;
- термография – косвенная оценка кожного кровотока по уровню температуры кожи;
- плетизмография – позволяет измерить давление крови в дигитальной артерии при понижении давления до нуля при температуре 30°, методика высокоспецифична (100%) для ФР при ССД [4, 105].

*Первичный ФР* определяется при следующих условиях: дебют болезни в раннем возрасте (обычно до 30 лет), семейный анамнез, симметричность процесса, менее/более интенсивные эпизоды атак, отсутствие некроза, изъязвлений или гангрены, нормальные капилляры ногтевого ложа, отсутствие ANA или их обнаружение в низком титре ( $\leq 160$ ), отсутствие отклонений в лабораторных анализах – нормальные значения СОЭ [4, 162].

Если пациент подходит по критериям первичного ФР, и при наблюдении в последующие два года нет развития дополнительных клинических и лабораторных признаков, то высока вероятность отсутствия у пациента вторичного ФР [110].

Наличие изменений капилляров ногтевого ложа служат лучшим предиктором развития *вторичного ФР* [100, 153]. Положительный титр ANA имеет низкую прогностическую ценность. При этом обнаружение в крови антител к специфическим антигенам (*ENA* – извлекаемые ядерные антитела, такие как антитела к *Scl-70* и антицентромерные антитела (для ССД), антитела к *Sm* (для СКВ), антитела к *RNP* (для СЗСТ), антитела к *La* и *Ro* (для БШ), антитела к *Jo-1* (для ДМ) имеют большую прогностическую ценность для вторичного ФР [106, 153].

Вторичный ФР характеризуется следующими критериями: возраст развития болезни старше 30 лет; эпизоды атак интенсивные, болезненные, асимметричные, или ассоциированы с ишемическим повреждением кожи; наличие специфических антител в крови; наличие клинических признаков, характерных для РЗ; изменения капилляров ногтевого ложа при

капилляроскопии; окклюзирующие заболевания крупных и мелких сосудов [4, 106, 162].

При подозрении на РЗ у пациента со вторичным ФР при сборе анамнеза и проведении клинического осмотра должны быть выявлены следующие симптомы: миалгии, артралгии, лихорадка, общая слабость, похудение, сыпь, сухой синдром, легочная гипертензия или дисфагия [110].

У пациентов с ССД ФР встречается в 90% случаев [159]. При ССД ФР в большем числе случаев, чем при других РЗ, клинически проявляется ДЯ [86]. Отмечено более позднее начало некрозов при ФР на стопах у пациентов с ССД, чем на кистях [104]. Данные по частоте встречаемости ФР при других РЗ следующие: при СКВ от 10–45%, и имеет благоприятный прогноз в отношении дигитальных некрозов [56]; при СЗСТ – от 75–96%, и частым осложнением являются трофические нарушения пальцев [151]; при недифференцированном заболевании соединительной ткани – около 80% случаев [105]; при РА – окончательно не определены [105].

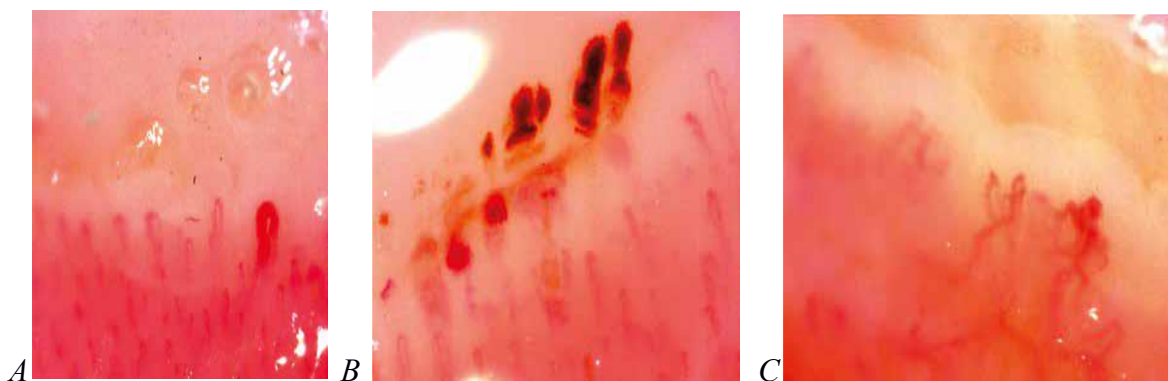
Ранняя диагностика РЗ в реальной клинической практике возможна, учитывая данную частоту встречаемости ФР, при проведении капилляроскопии и определении серологических маркеров. Например, наличие изменений капилляров ногтевого ложа по склеродермическому типу и обнаружение специфических антител увеличивают риск развития ССД на 47%, 69% и 79% у пациентов в течение последующих 5, 10 и 15 лет, соответственно [100], и являются достаточными для постановки диагноза «очень ранняя ССД» [110].

В многочисленных исследованиях описаны характерные капилляроскопические изменения при ССД: разная степень выраженности дилатация капилляров, от незначительной до мегакапилляров; снижение числа капилляров, часто с формированием аваскулярных участков; микрогеморрагии, обычно ассоциированные с мегакапиллярами; рост кустовидных капилляров [110]. Более чем у 95% пациентов склеродермическая микроангиопатия может иметь ранний, активный и поздний типы – рис. 1.3, табл. 1.4 [70].



**Рисунок 1.3. Капилляроскопическая картина ногтевого ложа при ССД:**

*A* – ранний тип, *B* – активный тип, *C* – поздний тип [70]



**Таблица 1.4. Типы склеродермических изменений капилляров ногтевого ложа [70]**

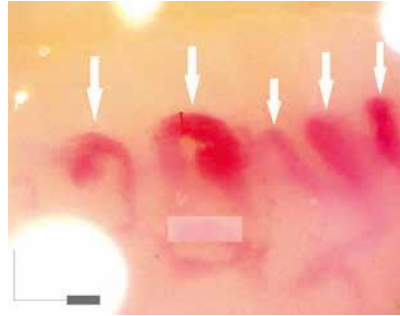
Ранний тип	Капиллярная архитектура сохранена Несколько гигантских капилляров и микрогеморрагий Нет аваскулярных участков
Активный тип	Незначительная дезорганизация капиллярной архитектуры Многочисленные гигантские капилляры и микрогеморрагии Умеренное снижение плотности капилляров Единичные кустовидные капилляры
Поздний тип	Полной дезорганизацией капиллярной архитектуры Отсутствуют гигантские капилляры и микрогеморрагии Множество аваскулярных участков Множество кустовидных капилляров с неоангиогенезом

Как отмечалось в предыдущих описаниях, ранний тип выявляется в преклиническую ССД, в то время как активный и поздний типы соответствуют изменениям состояния внутренних органов и их поражению при системном склерозе [68]. По данным другого автора, выделяют еще два дополнительных типа: неактивный (медленный) – большое количество значительно расширенных капилляров, аваскулярные участки отсутствуют или минимально выражены и переходный тип – заметное снижение количества капилляров и одновременно выявление расширенных капилляров и аваскулярных участков [3]. Капилляроскопические изменения были включены в новые классификационные критерии ССД *ACR/EULAR* (2013) [30, 160].

Капилляроскопия ногтевого ложа может быть использована для прогнозирования развития дигитальных язв при ССД. Индекс риска кожных язв

при капилляроскопии (*CSURI – Capillaroscopic Skin Ulceration Risk Index*), разработанный *M. Sebastiani* и соавт., рассчитывается по формуле  $D \times M / N^2$  ( $D$  – диаметр петли наиболее гигантского капилляра,  $M$  – количество гигантских петель,  $N$  – количество всех петель) – рис. 1.4 [144].

**Рисунок 1.4. Капилляроскопия ногтевого ложа (вычисление *CSURI*)**



*Примечание:* 5 гигантских петель (на рисунке в виде *U*), диаметр наиболее широкой части петли ( $82 \mu\text{m}$ ), общее число капилляров (5). Таким образом,  $CSURI=16,4$  говорит о высоком риске развития новых ДЯ

В проспективном клиническом исследовании показано, что *CSURI* коррелирует с развитием новых язв в течение 3 месяцев после проведения капилляроскопии, с положительной прогностической ценностью 81% при  $CSURI > 2,96$  и отрицательной прогностической ценностью 93% при  $CSURI < 2,96$  [145].

Необходимо отметить, что капилляроскопические изменения могут быть описаны и при таких заболеваниях, как сахарный диабет, псориаз, атеросклероз, васкулит, антифосфолипидный синдром и воздействие радиации [50, 164].

### 1.7. Лечение феномена Рейно

Лечение ФР должно быть патогенетически обоснованным, комплексным и дифференцированным в зависимости от клинической формы, характера течения и активности основного заболевания. Медикаментозная терапия аутоиммунных РЗ включает противовоспалительные, иммуносупрессивные средства

(кортикостероиды, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) – синтетические и биологические, антифиброзные) и вазоактивные препараты [18]. Актуальным в лечении ФР остаются хирургические методы. При выраженных ишемических нарушениях и выраженном болевом синдроме у пациентов со вторичным ФР более эффективна дигитальная симпатэктомия [3]. Шейная симпатэктомия дает временное улучшение и считается спорным методом [3].

Выделены следующие принципы лечения ФР: характер и объем терапии зависит от интенсивности атак Рейно и осложнений; лечение считается успешным при уменьшении выраженности атак и отсутствии появления новых ишемических повреждений; при первичном ФР лекарственная терапия показана преимущественно в зимний сезон; при вторичном ФР всем больным следует проводить длительную лекарственную терапию; при неэффективности монотерапии возможно сочетание препаратов синергичного действия из разных групп [3].

Немедикаментозное лечение заключается в следующем: беречь руки от холода, избегать эмоционального стресса, исключить употребление кофеина и отказаться от курения, а также исключить прием лекарств, вызывающих вазоконстрикцию, – этого может быть достаточно для пациентов с первичным ФР [52].

Ключевыми факторами дисбаланса вазоконстрикции и вазодилатации являются эндотелин-1, дисфункция эндотелия и снижение синтеза оксида азота [52]. Медикаментозное лечение включает препараты, вызывающие вазодилатацию (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, простагландины, ингибиторы ФДЭ-5) и препараты, подавляющие вазоконстрикцию (антагонисты рецепторов эндотелина-1, альфа-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к ангиотензину II). Помимо вышеперечисленных, применяются препараты, улучшающие эндотелиальную функцию – ингибиторы *Rho*-киназы и статины, и препараты, оказывающее влияние на нейрорегуляцию сосудов – ингибиторы обратного захвата серотонина [52].

На сегодняшний день блокаторы кальциевых каналов (БКК) являются препаратами выбора в терапии первичного и вторичного ФР [3, 109, 52]. Механизм действия БКК заключается в закрытии кальциевых каналов, в результате ионы кальция не проникают в клетку, блокируя биоэнергетические процессы клетки. БКК оказывают сосудорасширяющее действие, уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов, и понижается артериальное давление. Дополнительный эффект этой группы препаратов связан с нарушением синтеза проагрегантных простагландинов и уменьшением агрегации тромбоцитов [38]. Наилучший результат в лечении ФР показали БКК дигидропиридинового ряда, из них наиболее широко изучен нифедипин [3, 109]. В терапии ФР в клинической практике используют также никардипин, фелодипин и амлодипин [3, 109]. Мета-анализ исследований по лечению первичного ФР показал, что БКК уменьшают частоту атак на 2,8–5 эпизодов в неделю и выраженность симптомов – на 33% [3, 109]. Другой мета-анализ показал, что БКК уменьшают частоту атак вторичного ФР при ССД на 8,3 эпизода за две недели и выраженность атак – на 35% [109]. Согласно проекту клинических рекомендаций, предложенному экспертным советом МЗ Российской Федерации, препаратами первой линии лечения ФР при ССД являются БКК дигидропиридинового ряда (главным образом, нифедипин в дозе 30–60 мг/сут) – уровень доказательности *A* [8]. Ограничения применения БКК связаны с наличием у трети пациентов противопоказаний или развитием побочных эффектов (артериальная гипотензия, тахикардия, головная боль, отеки стоп, лодыжек, локтей и др.). Рекомендовано назначать длительнодействующие БКК [3, 8]. В Кохрейновском обзоре опубликовано, что на сегодняшний день нет других оральных вазодилататоров с доказанной эффективностью при первичном ФР [161].

Исследование в небольших группах пациентов с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) не выявило их эффективность в терапии ФР [3, 109]. В одном сравнительном исследовании отмечено, что блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан уменьшал частоту

и выраженность атак ФР в большей степени, чем нифедипин при лечении в течение 12 недель [74].

Терапия ФР нитроглицерином в виде мази, таблеток под язык и трансдермального пластыря приводила к улучшению со стороны температурной реакции и перфузии крови в пальцах [109]. В то же время пациентов беспокоили головные боли и головокружения. Нитроглицерин при местном применении уменьшал тяжесть и частоту эпизодов вазоспазма при первичном и вторичном ФР [109].

Пациентам с недостаточным ответом на вазодилататоры первого ряда (БКК) показано назначение препаратов из группы стабильных аналогов простагландинов (простаноидов) [109]. К данной группе относятся синтетические аналоги простаглицина  $I_2$  илопрост и трепростинил и аналог простагландина  $E_1$  алпростадил. Препараты простаноидов в клинической практике продемонстрировали эффекты выраженной вазодилатации и подавления агрегации тромбоцитов [3]. В 1980 году *P.C. Clifford* и соавт. впервые сообщили об эффективности лечения ФР алпростадилем [1]. Применение алпростадиле в России началось в ангиологических центрах с конца 80-х годов при прогрессирующих облитерирующих заболеваниях периферических артерий [1].

Наибольшую доказательную базу для сосудистой терапии имеет ФР при ССД [7]. По данным контролируемого исследования, проведенного в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, алпростадил был эффективен у 93% пациентов с ССД в виде снижения частоты, продолжительности и интенсивности атак ФР, у 82% – уменьшение зябкости, онемения и болей, у 80% – локальное улучшение язвенно-некротических изменений в области конечностей вплоть до полного заживления язв у 1/3 больных [18]. Специалистом по системной склеродермии Н.Г. Гусевой был отмечен пролонгированный эффект и патогенетическое влияние алпростадиле на механизмы повреждения сосудов при ССД [18]. Из побочных эффектов отмечены преходящая головная боль, временное снижение АД, локальные флебиты, повышение уровня трансаминаз

[18]. Показания к лечению ФР при ССД у пациентов пожилого возраста как бы удваиваются при наличии атеросклеротического поражения сосудов конечностей, ввиду доказанной эффективности алпростадилла [18]. Согласно российским клиническим рекомендациям, для лечения ФР и ДЯ при ССД алпростадилл следует назначать курсами по 20–60 мкг на инфузию по 10–15 внутривенных введений с периодичностью 2–3 раза в год [34].

В 1979 году синтезирован илопрост как активный ингибитор агрегации тромбоцитов. По данным Кохрейновской библиотеки, внутривенный илопрост эффективен в лечении ФР при ССД, применяется как средство снижения частоты и тяжести атак и предотвращения или излечения ДЯ; эффект пролонгируется после проведенной внутривенной инфузии от нескольких недель до нескольких месяцев [3, 109]. Илопрост обладает сосудорасширяющим и антипролиферативным эффектами, подавляет адгезию лейкоцитов, защищает эндотелий сосудов и усиливает эндогенный фибринолитический потенциал [49]. В 2009 году *J. Pore* и соавт. отметили, что в результате лечения илопростом у пациентов с ФР при ССД снизилась частота, длительность и тяжесть вазоспастических атак, наблюдалось быстрое заживление трофических нарушений, уменьшался риск появления новых язв [134]. Позднее в 2013 году был представлен мета-анализ лечения и профилактики ДЯ при ССД: в большинстве работ проводилась монотерапия внутривенным илопростом, и показано предотвращение образования новых язв [159]. В терапии ФР при РЗ экспертами рекомендована схема введения илопроста 20 мкг внутривенно 0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 дней, каждые 6–8 недель [12]. Согласно российским клиническим рекомендациям, терапия ФР и ДЯ при ССД илопростом в той же дозе (реже 50 мкг) проводится курсами 2–3 раза в год [34].

При совместном применении нифедипина и илопроста могут усиливаться нежелательные сосудистые явления [12]. Всем пациентам перед назначением простаноидов рекомендовано оценивать кардиоваскулярный риск, так как при применении этих препаратов достоверно чаще отмечаются ишемические осложнения (инфаркт, инсульт) [3, 8]. Таким пациентам для снижения риска

развития осложнений может быть рекомендована терапия низкими дозами илопроста (0,5 нг/кг/мин) [3].

При лечении склеродермического почечного криза илопрост при внутривенном введении увеличивал почечный плазмоток, расширяя приносящую и выносящую артериолы [92]. В ряде стран внутривенный илопрост используется в лечении ЛАГ, ингаляционная же форма илопроста показана для больных ЛАГ III и IV функциональных классов по ВОЗ-NYHA [34].

В ходе многоцентрового проспективного наблюдения 158 пациентов с облитерирующим тромбангиитом и критической ишемией конечностей была показана эффективность терапии илопростом в дозе 1 нг/кг/мин внутривенно в течение 28 дней. Снижение боли в покое и/или ишемических повреждений, заживление язв без возврата боли в покое и больших ампутаций составили 60% случаев, существенное снижение интенсивности боли наблюдалось с 4-й по 24-ю неделю [59, 99]. Внутривенный илопрост при облитерирующем тромбангиите, по сравнению с люмбальной симпатэктомией, приводил к значительному улучшению состояния трофических язв (как к полному заживлению, так и уменьшению их площади), а также к снижению выраженности болевого синдрома [58]. Наш опыт свидетельствовал о высокой эффективности внутривенного илопроста в сохранении единственной конечности у пациента с болезнью Бюргера [15].

A.A. *Shah* и соавт. ретроспективно проанализировали применение другого аналога простаглицина I2 трепростинила в пероральной форме у пациентов с ДЯ при ССД. В результате лечения наблюдалось снижение общего числа ДЯ во время приема и увеличение частоты ДЯ после прекращения приема в течение 6–12 месяцев ( $p=0,0027$ ) [146].

При неэффективности антагонистов кальция и простаглицидов с целью уменьшения частоты и длительности атак ФР и профилактики появления новых или рецидивов ДЯ рекомендован бозентан (уровень доказательности B/A) [8]. Бозентан, мацитантан и амбризентан, рекомендованные для терапии вторичного ФР, относятся к группе антагонистов рецепторов эндотелина-1, блокирующие

вазоспастические реакции. Эндотелин-1 является вазоконстрикторным медиатором, он способствует пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии мышечной оболочки сосудистой стенки, приводит к ремоделированию сосудов [3]. Проведено два рандомизированных контролируемых исследования, сравнивающих эффект бозентана с плацебо на заживление и предотвращение ДЯ [101, 116]. Начальная доза бозентана составила 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в день в течение 12 недель в первом исследовании ( $n=122$ ) [101] и в течение 20 недель во втором исследовании ( $n=188$ ) [116]. В обоих исследованиях не было получено статистически значимых различий в заживлении ДЯ. Мета-анализ этих двух работ показал, что бозентан предотвращает развитие новых ДЯ со статистически значимым снижением среднего числа новых ДЯ на одного пациента [159]. На фоне терапии бозентаном в первом исследовании отмечено повышение уровня печеночных ферментов и развитие отеков/задержки жидкости [101]. В США бозентан разрешен *FDA* только для лечения ЛАГ [8]. В России, а также по рекомендации *EULAR* 2017, бозентан включен в схемы лечения ФР и ишемических ДЯ [34].

Другая группа препаратов – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) – рекомендована к применению в терапии выраженного ФР при неэффективности БКК и простаноидов [8]. Терапевтический эффект ингибиторов ФДЭ-5 заключается в вазодилатации за счет снижения активности ФДЭ-5 и повышения неактивной циклической формы гуанозинмонофосфата в клетках гладкомышечной ткани сосудов и внутренних органов, тромбоцитах и в скелетных мышцах [3]. Ингибитор ФДЭ-5 силденафил уменьшал частоту атак и длительность атак ФР и улучшал заживление ДЯ при ССД [53, 60, 80, 130]. В рандомизированном исследовании силденафил применяли в лечении ФР, резистентного к терапии вазодилататорами [80]. Частота и продолжительность атак уменьшились на фоне терапии силденафилом. Заживление ДЯ наблюдалось у всех пациентов, но после прекращения терапии в 12,5% случаев был отмечен рецидив ДЯ [80]. Побочными эффектами ингибиторов ФДЭ-5 являются головная



боль, миалгии, аллергические реакции, боли в грудной клетке, сердцебиение, отек лица [80, 90, 148]. По данным *FDA*, серьезные кардиоваскулярные осложнения составляют 10–15% всех побочных эффектов силденафила [3].

В небольших клинических исследованиях препарат из группы альфа-адреноблокаторов празозин, за счет блокады вазоконстрикции, значительно уменьшил число и интенсивность атак Рейно у больных ССД [136]. Ограничение его применения в практике связаны с развитием побочных эффектов: сердцебиения, артериальной гипотензии и др. [3].

Ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, кетансерин), оказывая влияние на нейрорегуляцию сосудов, находят клиническое применение в терапии ФР, связанного с эмоциональным стрессом [57, 61, 97, 141, 167]. Мета-анализ эффективности кетансерина не выявил положительного влияния на течение ФР у больных ССД [135].

Применение ингибиторов *Rho*-киназы и статинов в терапии ФР связано с их ангиопротективным эффектом. *Rho*-киназы активируются под воздействием холода, ишемических состояниях (головной мозг, сердце) и участвуют в перемещении вазоконстрикторных альфа<sub>2</sub>-с-рецепторов на поверхность клеточной мембраны. Представителем ингибиторов *Rho*-киназы является фасудил [3]. Статины – препараты гиполипидемического действия – уменьшают эндотелиальную дисфункцию и оказывают ангиопротективный эффект. В исследовании, проведенном *A. Abou-Raya* и соавт., показана эффективность аторвастатина по сравнению с плацебо у пациентов с ФР при ССД – уменьшение образования новых ДЯ [45]. Плейотропный эффект статинов также связан со снижением активности *Rho*-киназ [4], влиянием на функциональное состояние эндотелия (на факторы воспаления), на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, апоптоз, на фиброз, антиишемическим действием, антиоксидантным эффектом, влиянием на гемостаз, на ангиогенез, на гипертрофию миокарда [22, 24, 35]. *О.М. Драпкиной* и соавт. продемонстрирована эффективность применения статина при ССД у пациентки с ФР и ДЯ,

отмечены уменьшение боли в кистях рук, лучшая переносимость холода [23].

Во всех работах предлагается следующая тактика лечения ФР, которая должна быть персонифицированной и эффективной. Пациенты с первичным ФР, в первую очередь, должны изменить образ жизни перед назначением медикаментозной терапии. Избегание холода и профилактика ФР – наиболее важные факторы у этих пациентов. Отказ от курения рекомендуется у пациентов с облитерирующим тромбоангиитом, в других случаях развития ФР фактор курения в патогенезе пока не ясен [91]. Если в силу тяжести ФР требуется медикаментозная терапия, то рекомендуются нитраты местного применения и низкие дозы БКК [52].

Терапия вторичного ФР заключается в лечении заболевания, лежащего в основе развития ФР [52]. Также препаратами первой линии для вторичного ФР являются БКК, и необходимо изменение образа жизни. Пациентам, не отвечающим на терапию БКК, или имеющим противопоказания и побочные эффекты БКК, должны быть назначены препараты других групп вазодилататоров в монотерапии или в комбинации, хотя данных по изучению комбинаций в настоящее время нет. Ингибиторы ФДЭ-5, ингибиторы *Rho*-киназ и антагонисты рецепторов эндотелина-1 кажутся наиболее прогностически эффективными в лечении как первичного, так и вторичного ФР [52].

Пациенты с тяжелыми ишемическими повреждениями, включая ДЯ, требуют в большинстве случаев госпитализации с внутривенным введением аналогов простагландинов (простаноидов). Пациентам с ССД и наличием в анамнезе ДЯ может быть назначен бозентан для предотвращения развития новых ДЯ [52].

Согласно вышеизложенному материалу, диагностика и лечение ФР сохраняют свою актуальность в связи с многообразием симптомов и различных патофизиологических механизмов, в частности при аутоиммунных РЗ. Сосудистые изменения, в том числе структурные, лежат в основе развития ФР, что служит основанием для дальнейшего изучения эффективности лекарственных препаратов и оптимизации лечения. В доступной литературе мы

не обнаружили данных о совместном применении илопроста и алпростадила при ревматических заболеваниях.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Расчет объема выборки

Эпидемиологических исследований по распространенности вторичного ФР в России не проводилось, что затрудняет проведение расчета объема выборки по формуле Закса. Учитывая частоту явления в популяции, расчет проведен по следующей формуле [31]:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2},$$

где  $n$  – объем выборки,  $t$  – доверительный коэффициент,  $p$  – частота изучаемого явления по литературным данным,  $q=100-p$ ,  $\Delta$  – максимально допустимая ошибка (%).

Распространенность ФР в популяции разных странах колеблется от 3 до 5%. Среднее арифметическое – 4, подставляем в формулу и находим объем выборки.

При расчете установлено, что при 95,0%-й вероятности, что обеспечивает  $t=2$ , и при максимально допустимой ошибке не более 6,6%, число наблюдений должно быть не меньше 35 человек.

### 2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В настоящей работе исследование проведено в два этапа.

На I этапе оценена клиническая частота встречаемости и структура вторичного ФР при РЗ методом анкетирования пациентов, обратившихся за консультацией и лечением к врачу-ревматологу в БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР» (БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР») или находившихся на лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой») с 2012

по 2017 год. Для удобства мы выбрали классификацию болезни Рейно по стадиям для описания клиники ФР: 1-я стадия – ангиоспастическая (кратковременные спазмы дигитальных капилляров, быстро сменяющиеся расширением сосудов с покраснением кожи); 2-я стадия – ангиопаралитическая (цианоз и отек пальцев); 3-я стадия – трофопластическая (образование дигитальных рубчиков – ДР и ДЯ) [44].

На II этапе проведена терапия простаноидами пациентам с вторичным ФР с/без ДЯ при РЗ при неэффективности БКК, которые находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» в 2012–2015 гг.

Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, получена одобрительная форма (аппликационный № 388 от 05.11.2013).

В анкетировании приняло участие 230 пациентов (182 женщины и 48 мужчин) с РЗ, средний возраст пациентов составил  $52,8 \pm 14,4$  лет [95% ДИ 50,9; 54,7]. Анкета содержала 21 вопрос, целенаправленный на выявление признаков и особенностей ФР, а также факторов, влияющих на развитие ФР; заключение о наличии ФР у пациента делалось уже лечащим врачом-ревматологом (*приложение 1*, «Методический прием своевременной диагностики феномена Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями» (рационализаторское предложение № 08.18 зарегистрировано в реестре Банка интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России 10.04.2018)). Анкеты заполнялись самостоятельно самими пациентами, обратившимися за консультацией врача-ревматолога или находившимися на лечении в ревматологических отделениях. Все 230 проанкетированных пациентов были опрошены и осмотрены врачом-ревматологом, по заключению которого выделено две группы пациентов с РЗ, имеющих вторичный ФР и не имеющих вторичный ФР. Далее оценивалась эффективность принимаемой терапии для лечения вторичного ФР на основании частоты атак Рейно, наличия дигитальных рубчиков, дигитальных язвочек или гангрены пальцев (*приложение*

2, «Тактика терапии пациентов с феноменом Рейно с учетом счета состояния Рейно» (рационализаторское предложение № 15.18 зарегистрировано в реестре Банка интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России 25.05.2018)).

Критериями включения в исследование были: вторичный ФР при РЗ, возраст 18 лет и старше. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие участия в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Беременность, период лактации.
3. Повышенная чувствительность к илопросту или алпростадилу или другим компонентам препаратов (по анамнезу).

4. Патологические состояния, при которых действие илопроста или алпростадилу на тромбоциты может повысить риск кровотечения (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровотечение).

5. Тяжелые хронические коронарные синдромы или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; острая сердечная недостаточность или хроническая застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца); тяжелые нарушения сердечного ритма.

6. Подозрение на застойные явления в малом круге кровообращения.

7. Почечная недостаточность, требующая диализа.

8. Цирроз печени.

Группа пациентов, имеющих ФР, была представлена больными со следующими диффузными заболеваниями соединительной ткани: ССД, васкулиты, СКВ, полимиозит (ПМ), перекрестный синдром (системная склеродермия и ревматоидный артрит, системная склеродермия и системная красная волчанка, системная склеродермия и полимиозит), СЗСТ, БШ, а также

РА. Пациенты, не имеющие ФР, имели следующие диагнозы: остеоартрит (ОА), васкулиты, РА, СКВ, ПМ, СЗСТ, БШ (табл. 2.1).

*Таблица 2.1. 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	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  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$

Вторичный ФР чаще диагностировали у пациентов с ССД и СКВ, и в меньшей степени – в других случаях системных заболеваний соединительной ткани (ПМ, БШ, СЗСТ, перекрестный синдром). Большинство пациентов были с ОА, РА и васкулитами (*IgA*-васкулит, болезнь Бехчета, криоглобулинемический васкулит), что объясняется большей встречаемостью и обращаемостью пациентов с данной патологией.

Данное распределение по встречаемости РЗ среди пациентов, проанкетированных на приеме врача-ревматолога и находившихся на лечении в ревматологических отделениях, отражает внутригрупповую структуру как среди пациентов со вторичным ФР, так и при отсутствии ФР. Для постановки ФР врачи использовали критерии Британской группы по исследованию склеродермии, по данным которой ФР считается достоверным при наличии повторных эпизодов двухфазного изменения окраски кожи на холоде; вероятный ФР – однофазного изменения окраски кожи, сопровождающегося онемением или парестезией под

воздействием холода; и ФР нет – изменение окраски кожи под воздействием холода отсутствует [3].

У всех пациентов с ФР ( $n=105$ ) на фоне различных системных РЗ оценивались особенности течения ФР. Всем пациентам проводилась тщательная клиническая оценка течения ФР (изменение цвета пальцев на холод, наличие дигитальных язв, дигитальных рубчиков, трещинок, ампутаций пальцев, счет состояния Рейно (*Raynaud's Condition Score – RCS*) – частота атак); капилляроскопия (оцениваемые параметры приведены далее).

У всех пациентов с ФР ( $n=105$ ) на фоне различных системных РЗ оценивалась эффективность проводимой базисной терапии, а также сосудистых препаратов в отношении проявлений болезни, особое внимание уделялось эффективности лечения ФР.

По полученным данным только 53 (50%) пациента со вторичным ФР при РЗ принимали БКК. У 13 пациентов была хорошая переносимость и эффективность принимаемых БКК 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 пациентов была выявлена неэффективность данной терапии (сохранялись частые атаки ФР, имелись дигитальные язвочки, дигитальные рубчики). Тяжесть ФР у данных 40 пациентов обосновала целесообразность назначения препаратов из группы простаноидов.

Пациенты, не получавшие БКК, в группу дальнейшей терапии не включались; таким образом, терапия илопростом и алпростадиллом была проведена 40 пациентам (неэффективность принимаемых БКК): 30 пациентов с ССД, 1 пациент с СКВ, 2 пациента с перекрестным синдромом, 2 пациента с РА, 4 пациента с ПМ, 1 пациент с СЗСТ.

Терапия алпростадиллом (Вазапостан<sup>®</sup>, *UCB*) по 1–3 курса в год или внутривенным илопростом (Иломедин<sup>®</sup>, *Bayer*) по 1–2 курса в год проводилась в течение трех лет 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 (пациенты получили сменную терапию одним из этих простаноидов последовательно при очередной госпитализации в зависимости от неэффективности алпростадилла (8 пациентов, 61%) или побочных эффектов илопроста (5 пациентов, 39%). Средний период между первым и последним введениями аналогов простагландинов во всех группах составил 1,7 лет.

Критериями эффективности терапии простаноидами стали: уменьшение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и онемения в пальцах кистей, констатация факта заживления дигитальных язв и отсутствие рецидива дигитальных язв, отсутствие новых случаев ампутаций по поводу гангрены. Также эффективность терапии оценивали при помощи таких инструментов, как опросники оценки здоровья и качества жизни *HAQ*, *SF-36*.

### **2.3. Методы исследования пациентов, получивших лечение простаноидами**

У 40 пациентов с различными РЗ, имевших ФР, резистентный к лечению БКК, проведено углубленное исследование за период 2012–2015 гг., после чего назначалась терапия илопростом, алпростадиллом или их комбинация с оценкой исследуемых параметров в динамике. Количество визитов за данный период составило от 3 до 6 в зависимости от получаемой терапии. Полученные результаты обследований в первый и последний визиты были взяты за основу для проведения анализа и оценки эффективности терапии простаноидами. Все приведенные ниже исследования были выполнены до и после лечения, за исключением иммунологических параметров. Клинически при осмотре и опросе пациентов проводились:

1. Оценка активности болезни проводилась общепринятыми для каждой патологии методами: определение активности ССД (активное при индексе активности  $>3$  баллов) с использованием унифицированной системы полуколичественной оценки по 10-балльной шкале индексов активности *EScSG*

(*European Scleroderma Study Group*) [19]; РА по  $DAS28_{CO2}$  (0 = ремиссия  $DAS28 < 2,6$ ; 1 = низкая  $2,6 < DAS28 < 3,2$ ; 2 = средняя  $DAS28 3,2-5,1$ ; 3 = высокая  $DAS28 > 5,1$ ); СКВ по индексу *SLEDAI* (нет активности – *SLEDAI* 0 баллов, низкая активность – *SLEDAI* 1–5 баллов, средняя степень активности – *SLEDAI* 6–10 баллов, высокая степень активности – *SLEDAI* 11–19 баллов); ПМ по индексу *Myositis Intention to Treat Activity Index* (*MITAX* – оценка активности болезни в зависимости от необходимого лечения, категории: *A*, *B*, *C*, *D* или *E*); СЗСТ (низкая (1), средняя (2) и высокая (3) активность); перекрестного синдрома – соответственно активности каждой составляющей нозологической единицы. Оценка тяжести ССД проводилась при подсчете суммарного индекса тяжести – СИТ (*Medsgers scale*) – приложение 3.

2. Оценка ФР – счет состояния Рейно (*Raynaud's Condition Score – RCS*): частота атак, онемение и другие симптомы Рейно на пальцах (включая безболезненные атаки) [120], интенсивность боли, оцененная пациентом по 100-мм ВАШ, где за 0 принимается отсутствие боли, за 100 мм – максимальная интенсивность боли.

3. Оценка дигитальных язв: количество, ампутации фаланг.

4. Оценка качества жизни и функции пациентов по опросникам *HAQ* и *SF-36*.

*Health Assessment Questionnaire (HAQ)* представляет собой опросник оценки здоровья. *HAQ* включает подсчет индекса нарушения жизнедеятельности и оценку боли по ВАШ. Состоит из 20 вопросов в виде 8 шкал по 2–3 вопроса в каждой шкале, характеризующих активность пациента в повседневной жизни (приложение 4). Нарушения жизнедеятельности считаются «минимальными» при итоговых значениях от 0 до 1,0, «умеренными» – от 1,1 до 2,0, «выраженными» – от 2,1 до 3,0 [6].

*Health Status Survey Short Form-36 (SF-36)* применяют для оценки качества жизни (КЖ). *SF-36* представлен в виде опросника, который состоит из 8 шкал: физическое функционирование (*PF*), ролевая деятельность (*RP*), телесная боль (*BP*), общее здоровье (*GH*), жизнеспособность (*VT*), социальное

функционирование (*SF*), эмоциональное состояние (*RE*) и психическое здоровье (*MH*). Каждая шкала имеет количественное значение в виде балла. Полученный результат в виде максимального значения соответствует более высокому уровню КЖ (приложение 5). Шкалы «физическое функционирование, ролевая деятельность, интенсивность боли, общее здоровье» формируют показатель «физического компонента здоровья» (*PH*). Шкалы «жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье» формируют показатель «психологический компонент здоровья» (*MH*) [25]. Опросники заполнялись пациентами, подсчет результатов *HAQ* и *SF-36* проводился диссертантом.

Всем пациентам на базе клинико-диагностической лаборатории №2 БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» проводились общепринятые для каждого заболевания лабораторно-инструментальные обследования: общий анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, биохимический анализ крови (*C*-реактивный белок – СРБ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, креатинфосфокиназа – КФК, креатинин крови, глюкоза, мочевая кислота, холестерин), определение белка в суточной моче. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась при помощи универсального калькулятора расчета СКФ и клиренса креатинина, оценка проводилась по формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* [26].

При отсутствии признаков повреждения почек и рСКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ХБП была исключена, и состояние оценивалось как снижение рСКФ. У пациентов 60 лет и старше показатели рСКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> расценивались как возрастная норма [41].

Качественное определение антител к ядерным антигенам (*ANA*) проведено с использованием набора *ORGENTEC ANA COMBI*. В исследовании были учтены следующие *ANA*: антицентромерные антитела (*Anti-CentB*), антитела к топоизомеразе I (*Anti-Scl-70*), антитела к рибонуклеопротеину (*Anti-RNP-70*), антитела к *SS-A/Ro* (*Anti-SS-A*), антитела к двуспиральной ДНК (*Anti-dsDNA*). *Anti-CentB* и *Anti-Scl-70* относятся к склеродермической группе антител. *Anti-*

*RNP-70* полезен для диагностики системных заболеваний соединительной ткани (уровень доказательности *A*). *Anti-SS-A* полезен для диагностики первичного и вторичного синдрома Шегрена, также может быть положительным у пациентов с СКВ. *Anti-dsDNA* полезен для диагностики СКВ. АНФ качественно или количественно определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции набором *HEp-2 IIFT*, Германия. Тестирование АНФ проводится с целью диагностики СКВ и ССД, а также синдрома Шегрена, ассоциированного с СКВ (уровень доказательности *A*) [34]. Анализ крови включал определение уровня ревматоидного фактора – РФ, уровня *C3*- и *C4*-компонентов комплемента с использованием иммунотурбидиметрического метода на аппарате *DIRUICS-1200*.

Всем пациентам определяли уровень цитокинов крови (γ-ИФ, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) методом иммуноферментного анализа *DigiScan* (Австрия) с использованием реактивов фирмы Вектор-Бест (г. Новосибирск) на полуавтоматическом иммуноанализаторе. Контрольная группа состояла из 20 относительно здоровых людей (им проводился контроль лабораторных данных и капилляроскопии).

Всем пациентам проводилась *капилляроскопия ногтевого ложа* с использованием оптического микроскопа. Характеристика капилляроскопической картины дистального ряда капилляров ногтевого ложа при вторичном ФР включает наличие изменений по форме капилляров – гигантские (дилатация) или извитые (изгибы, зигзагообразность), повреждение капилляров в виде микрогеморрагий, изменение числа капилляров – нормальная (9 капилляров на 1 мм) или сниженная (менее 9 капилляров на 1 мм) плотность капилляров, деструкция капилляров с развитием аваскулярных участков, развитие новых капилляров в виде кустовидных капилляров (единичные или множественные, расположены по краям бессосудистых участков), дезорганизация капиллярной сети (хаотичное расположение капилляров – незначительное или полное). Капилляроскопические изменения при ССД имеют три типа склеродермических изменений: ранний тип (капиллярная

архитектоника сохранена, несколько гигантских капилляров и микрогеморрагий, нет аваскулярных участков), активный тип (незначительная дезорганизация капиллярной сети, многочисленные гигантские капилляры и микрогеморрагии, умеренное снижение плотности капилляров, единичные кустовидные капилляры), поздний тип (полная дезорганизация капиллярной сети, отсутствуют гигантские капилляры и микрогеморрагии, множество аваскулярных участков, множество кустовидных капилляров с неоангиогенезом) [70].

Всем пациентам проведена *спирография* с оценкой функционального легочного теста – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), рентгенография органов грудной клетки (ОГК) и/или компьютерная томография высокого разрешения (КТ) на базе БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». Данные исследования позволяли выявить степень тяжести и характер поражения легких при РЗ. По литературным данным, ФЖЕЛ является чувствительным показателем вентиляционных нарушений при различных вариантах интерстициального поражения легких (ИПЛ) [11]. В нашем исследовании данный тест полезен для уточнения степени рестриктивных нарушений вентиляции легких.

*Тест 6-минутной ходьбы* проводился врачом лечебной физкультуры в БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». Результаты теста использовались для диагностики функционального состояния у пациентов с сердечной недостаточностью.

Для оценки уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.) и ремоделирования сердца проводилась *эхокардиография* (ЭхоКГ) на аппарате *Siemens Acuson CV 70* (Япония) на базе БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». Исследование и расчет параметров проводили сертифицированные врачи ультразвуковой диагностики БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». Согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества, ЭхоКГ проводили в положении лежа на левом боку, после 10-минутного пребывания в покое [39]. Полученные результаты исследования вносились в установленную форму протокола. Нами была проведена оценка определенных параметров, характеризующих размеры сердца, диастолическую и систолическую функцию.

Расчет индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) проводился по формуле ММЛЖ/площадь поверхности тела, где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка [39]. ИММЛЖ составляет в норме для мужчин <115 г/м<sup>2</sup>, для женщин <95 г/м<sup>2</sup>. Фракцию выброса (ФВ, %) левого желудочка (ЛЖ) определяли по формуле *L. Teicholts* [39]. Прогностически важным параметром сердечно-сосудистой системы является оценка диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, которая отражает давление наполнения ЛЖ [5]. Отношение скорости раннего наполнения ЛЖ к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана ( $E/e'$ ) в режиме импульсно-тканевой доплерографии используют для оценки давления наполнения ЛЖ. Соответственно полученному значению, выделяют 3 степени ДД: I степень – небольшая ( $\leq 8$ ), соответствует характеру трансмитрального кровотока при сниженном расслаблении ЛЖ, II степень – умеренная (9–12), соответствует псевдонормализации трансмитрального кровотока и III степень – выраженная ( $\geq 13$ ), соответствует рестриктивному характеру трансмитрального кровотока [5]. Для оценки давления наполнения ЛЖ у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ проводилось измерение объема левого предсердия как важного морфометрического показателя [5]. Увеличение индекса объема левого предсердия ( $>34$  мл/м<sup>2</sup>) является обязательным для диагностики ДД [5].

Для ранней диагностики атеросклеротического поражения артерий оценивали *толщину интимы-медиа* (ТИМ) общей сонной артерии. Измерение проводилось на аппарате *Simens Acuson CV 70* (Япония) сертифицированным врачом ультразвуковой диагностики БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР».

## **2.4. Клиническая характеристика пациентов**

### **I этапа исследования**

На I этапе исследования при опросе и объективном осмотре пациентов с РЗ ревматологом устанавливалось наличие ФР. Таким образом, пациенты были

распределены в 2 группы: в 1-й группе ( $n=105$ ) были пациенты с ФР, во 2-й группе ( $n=125$ ) – пациенты без ФР.

Пациенты со вторичным ФР при РЗ были сопоставимы по возрасту и полу с группой пациентов с РЗ без ФР ( $p>0,05$ ), соотношение мужчин и женщин в 1-й группе 1:5. Более 50% опрошенных 1-й группы были в возрасте от 40 до 69 лет, а во 2-й группе (без ФР) пациенты статистически достоверно были старше 50 лет.

Все пациенты при включении в исследование имели достоверный диагноз РЗ, удовлетворяющий диагностическим критериям ССД (табл. 1.3), РА ACR/EULAR 2010 года [34], СКВ Американской коллегии ревматологов (1997), ОА (R. Altman и др., 1991) [34], БШ (American European Consensus Group, 2002), ПМ (A. Bohan, J.B. Peter, 1975), СЗСТ (G. Sharp и соавт., 1972), перекрестного синдрома (наличие у одного пациента клинических и серологических признаков, соответствующих достоверному диагнозу двух и более аутоиммунных заболеваний соединительной ткани – ССД и РА, ССД и СКВ, ССД и ПМ) [34], васкулиты (диагностические критерии IgA-васкулита, международные критерии болезни Бехчета (2014 год), диагностические критерии криоглобулинемического васкулита (разработанные Итальянской группой, дополненные C. Ferri)) [34].

Средняя длительность РЗ, согласно времени постановки диагноза, составила 6 лет [3; 11], длительность ФР, согласно началу появления симптомов – 10 лет [4; 15].

## **2.5. Клинико-лабораторная характеристика пациентов**

### **II этапа исследования**

На II этапе исследования в группы лечения простаноидами включено 40 пациентов: 37 (92,5%) женщин и 3 (7,5%) мужчин – табл. 2.2. Во всех группах лечения простаноидами пациенты были сопоставимы по возрасту и полу ( $p>0,05$ ). Средний возраст пациентов на момент включения составил  $50,5 \pm 12,2$  лет. ССД была у 30 (75%) пациентов, перекрестный синдром (ССД в сочетании с РА и с СКВ) имели 2 (5%) пациента, остальные 8 (20%) – другие РЗ (РА, ПМ,

СЗСТ, СКВ). Активная ССД была у 17 пациентов, у остальных 13 пациентов ССД была вне активности. Другие РЗ имели 2, 3 степень 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). Длительность РЗ до 5 лет на момент включения в исследование была у 15 (37%) пациентов, от 5 до 10 лет – у 16 (40%) пациентов, более 10 лет – у 9 (23%).

**Таблица 2.2. Клиническая характеристика пациентов с феноменом Рейно (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 утолщения внутри- и междолькового интерстиция	8 (26)	-	-	-	-	-
КТ-признаки «матового стекла»	6 (20)	-	-	-	-	-
КТ-признаки «сотового 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)	-	-

*Примечание:* сокращения диагнозов см. в «Списке сокращений»; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; активность ССД по 10-балльной шкале индексов активности EScSG (вне активности до 3 баллов, активная – более 3 баллов)

При сборе анамнеза и лабораторно-инструментальном обследовании пациентов в группах лечения были диагностированы соответствующие системные проявления РЗ (табл. 2.2).



Поражение легких в виде интерстициальных изменений выявлено во всех группах лечения у пациентов с ССД. Частота обнаружения КТ-признаков ИПЛ в виде: (а) утолщения внутри- и междольковой соединительной ткани (которые приводят к появлению характерной ретикулярной исчерченности, а фиброзные изменения междолькового интерстиция проявляются неровностью контура септальных перегородок и могут служить причиной деформации формы долек), (б) «матового стекла» и (в) «сотового легкого» достоверно не различалась между группами ( $p > 0,05$ ).

По данным ЭхоКГ перикардит выявлен у 10 (25%) пациентов, из них 8 пациентов были с ССД, СДЛА  $>30$  мм рт.ст. – у 9 (22,5%), из них 7 пациентов были с ССД. По данным ЭКГ среднее значение ЧСС у пациентов группы А было 80 [71; 87,5] ударов в минуту, группы И – 75,5 [68; 86], группы АИ – 84 [75; 94] ударов в минуту. Нарушение ритма сердца выявлено в группе А у 1 пациента в виде пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП); в группе И – постоянной формы ФП ( $n=1$ ), частой наджелудочковой экстрасистолии ( $n=1$ ); в группе АИ – полиморфной одиночной (с эпизодом тригеминии) желудочковой экстрасистолии ( $n=1$ ), пароксизмальной формы ФП и частой (по типу бигеминии) одиночной, парной полиморфной желудочковой экстрасистолии ( $n=1$ ). Нарушение проведения в виде блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса отмечено по 1 случаю во всех трех группах лечения протаноидами, что могло свидетельствовать о наличии миокардита или кардиосклероза.

По данным лабораторного анализа крови у пациентов с ФР выявлены следующие изменения (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Лабораторная характеристика пациентов с феноменом Рейно при различных ревматических заболеваниях (n=40)

Цитокины, аутоантитела	ССД (n=30)	СКВ (n=1)	Перекрестный синдром (n=2)	РА (n=2)	ПМ (n=4)	СЗСТ (n=1)
<b>γ-ИФ</b> (N 0–10 нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 9,7]	0,1	4,2 [0,1; 8,23]	0,1 [0,1; 0,1]	0,063 [0,01; 0,17]	0,12
<b>ФНО-α</b> (N 0–6 нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,085; 7,3]	<b>10,5</b>	0,085 [0,01; 0,16]	6,4 [0,1; 12,7]	0,1 [0,01; 16,09]	0,01
<b>ИЛ-1</b> (N 50–1000 нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	587,4 [286,5; 798,3]	<b>5414</b>	426,1 [401,3; 451]	1635 [142; 3129]	350,4 [276,2; 826,7]	213
<b>ИЛ-4</b> (N 0–13 нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 0,16]	1,2	0,055 [0,01; 0,1]	0,127 [0,1; 0,153]	0,92 [0,15; 7,08]	1,2
<b>ИЛ-6</b> (N 0–10 нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,01; 1,58]	5,33	<b>16,52</b> [9,86; 23,19]	<b>16,85</b> [3,2; 30,5]	0,1 [0,01; 21,6]	4,13
<b>ИЛ-8</b> (N 0–10 нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,32 [5,24; 15,74]	<b>17,7</b>	<b>12,1</b> [1,48; 22,72]	<b>18,36</b> [9,9; 26,81]	2,02 [0,1; 7,19]	5,9
<b>РФ</b> (N 0–15 МЕ/мл)	<b>37</b> [7,16; 20,9]	н/д	<b>56,35</b> [9,4; 103,3]	<b>234,1*</b> [60,1; 408]	0	н/д
<b>С3</b> (N 0,9–1,8 г/л)	1,334 [1,13; 1,51]	1,395	1,28 [1,05; 1,51]	0,97	1,273 [1,26; 1,29]	н/д
<b>С4</b> (N 0,1–0,4 г/л)	0,293 [0,17; 0,33]	0,17	0,25 [0,19; 0,31]	0,26	0,227 [0,1; 0,34]	н/д

Примечание:  $p^*$  – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами; н/д – нет данных

Полученные данные подтверждают наличие специфичных аутоантител для определенного диффузного заболевания соединительной ткани. *Anti-Scl-70* и *Anti-CentB* выявлены только у пациентов с ССД. *Anti-RNP-70* был выявлен у пациента с СЗСТ, *Anti-SS-A* – у 1 пациента с ССД. Повышение *Anti-dsDNA* определялось у 2 пациентов с СКВ. Значимое повышение уровня РФ в крови

было выявлено у пациентов с РА, по сравнению с пациентами, имеющими перекрестный синдром или ССД. Незначимое исходное повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 было выявлено у пациентов с перекрестным синдромом и РА.

По сопутствующим заболеваниям группы лечения были также сопоставимы (табл. 2.4).

**Таблица 2.4. Сопутствующие заболевания у пациентов с феноменом Рейно (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)
Артериальная гипертония, 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)	-

*Примечание:* сокращения диагнозов см. в «Списке сокращений»; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; сравнение различий между группами с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса

Все пациенты получали соответствующее лечение симптом- и болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами – БМАРП (табл. 2.5).

**Таблица 2.5. Терапия глюкокортикоидами и болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами пациентов с феноменом Рейно (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)
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:* сокращения диагнозов см. в «Списке сокращений»; ГКС – глюкокортикостероиды; сравнение различий между группами с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса

Из 40 включенных в исследование больных 33 получали системную терапию глюкокортикоидами: у 29 доза преднизолона составила 5–20 мг/сут, у 4 – высокие дозы преднизолона (21–75 мг/сут) в связи с активностью РЗ (ПМ, КВ, СЗСТ). Дополнительное введение метилпреднизолона в суммарной дозе от 325 мг до 3,0 граммов было проведено 8 пациентам. При этом статистически значимых различий между группами лечения не выявлено ( $p>0,05$ ).

В ходе наблюдения в зависимости от активности РЗ больные продолжали получать БМАРП: Д-пеницилламин – 250–500 мг/сут (18 пациентов с ССД,  $p<0,05$ ), гидроксихлорохин – 200 мг/сут ( $n=5$ ), метотрексат – 10–15 мг/неделю внутрь ( $n=4$ ), суммарная доза ритуксимаба – 2,0–5,0 грамм ( $n=3$ ), микофенолата мофетил – 500–2000 мг/сут ( $n=3$ ), азатиоприн – 100 мг ( $n=1$ ). Суммарная доза циклофосфида составила от 400 мг до 9,0 грамм ( $n=16$ ).

В таблице 2.6 представлены данные параметров легочной, сердечной и почечных функций у пациентов на момент включения в исследование. Исходно у пациентов групп лечения илопростом и в группе комбинированной терапии (илопрост, алпростадил) отмечено снижение ФЖЕЛ, но при этом не было получено статистически достоверных различий между группами лечения. Структурно-функциональное изменение сердца оценивалось по расчетному ИММЛЖ, показатели которого во всех группах не превышали нормальных значений ( $p>0,05$ ). При этом диастолическая дисфункция ЛЖ в группе И соответствовала ригидному типу, в группах А и АИ – псевдонормальному типу. Объем левого предсердия, по данным ЭхоКГ, был выше в группе А и в группе И без статистически значимых изменений между группами.

**Таблица 2.6. Характеристика основных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем и функции почек у пациентов групп лечения простаноидами на момент включения в исследование**

Показатели (норма)	Группа А ( $n=17$ )	Группа И ( $n=10$ )	Группа АИ ( $n=13$ )	Межгрупповая $p$
ФЖЕЛ, (>80 %)	94 [78; 98]	77,9 [42; 96]	72 [65; 74]	>0,05

СДЛА,(до 30 мм рт.ст)	25 [25; 32]	28 [25; 35]	28 [26; 29]	>0,05
ВКИМ, мм	0,9 [0,9; 1,3]	0,7 [0,6; 0,7]	1,1 [1,1;1,1]	>0,05
Диастол. дисфункция ЛЖ	10,4 [7,8; 11]	8,5 [8,2; 9,8]	8,5 [8,2; 9,8]	>0,05
Правое предсердие, ширина (до 38 мм)	37 [35; 39]	38 [34; 40]	34 [33; 38]	>0,05
Объем левого предсердия, (менее 50 мл)	59 [45; 64]	53,5 [46; 57]	50 [45; 54]	>0,05
Индекс левого предсердия,(до 34 мл/м <sup>2</sup> )	34 [28; 34,6]	34 [27; 34,4]	34 [24; 35,3]	>0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> (до 95 у жен., до 115 у муж.)	83 [78; 95]	79 [75; 83]	85 [75; 90]	>0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77* [62; 83]	85 [74; 102]	87 [86; 89]	A-И>0,05 AI-И>0,05 A-AI=0,048

*Примечание:* А – алпростадил, И – илопрост, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ВКИМ – величина комплекса интима-медиа, диастол. дисфункция ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; \* – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами  $p < 0,05$

Отмечено увеличение ВКИМ в группе AI до лечения, но не выявлено статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Снижение рСКФ по формуле *СКД-EPI* выявлено во всех группах, статистически значимо в группе А по сравнению с группой AI ( $p_{A-AI} = 0,048$ ).

Исходно до лечения простаноидами пациенты групп И и AI имели умеренные нарушения качества здоровья по опроснику *HAQ*, что соответствовало показателям 1,59 [1,37; 1,75] и 1,62 [0,75; 1,87], и минимальные нарушения у пациентов в группе А – 0,5 [0; 1,62] без статистически достоверных различий между группами. Согласно данным опросника *SF-36*, исходно в группе терапии *илопростом* по всем шкалам, кроме интенсивности боли (*BP*), были получены более низкие баллы по сравнению с другими группами лечения простаноидами ( $p > 0,05$ ). В группах терапии *алпростадилом* комбинированной терапии (*алпростадил, илопрост*) по всем показателям, кроме интенсивности боли (*BP*), исходно были умеренные изменения качества жизни, без статистически достоверных различий между группами. По шкале интенсивность боли (*BP*) пациенты групп А и AI имели более низкие баллы, чем пациенты группы И ( $p > 0,05$ ).

Клинически ФР у пациентов в группах лечения сопровождался болью и/или онемением пальцев. По частоте атак ФР характеризовался как 1 раз в месяц / 1 раз в день / чаще 1 раза в день (множественно в течение дня). Согласно предложенной градации по тактике ведения пациента с ФР (приложение 2), терапия ФР определялась по выраженности клинических проявлений. Частота атак Рейно более 1 раза в день была у 34 (85%) пациентов, субъективно атака сопровождалась болью и/или онемением. Трофические нарушения в виде дигитальных рубчиков и дигитальных язв наблюдались у 26 (65%) пациентов. Прогрессирующая дигитальная ишемия с развитием дигитальных язв была диагностирована у 11 (27%) пациентов: при ССД ( $n=8$ ), при перекрестной форме ССД и РА ( $n=1$ ) и при ПМ ( $n=2$ ). Необходимо отметить, что в группе А не было пациентов с дигитальными язвами. Дигитальные рубчики как проявления менее глубокой ишемии выявлены у 15 (37%) пациентов, при этом в группе АИ дигитальные рубчики встречались статистически чаще, чем в группе А ( $p<0,05$ ). Ампутация пальцев по поводу гангрены в группе И проведена у 1 пациента до включения в исследование, в группе АИ – у 3 пациентов с ССД в течение наблюдения. В группе АИ у 1 пациента с ССД был ампутирован III палец левой стопы по поводу гангрены, развившейся на фоне облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Тяжесть ФР и неэффективность БКК у данных пациентов обосновали целесообразность назначения препаратов из группы простаноидов. Алпростадил назначался пациентам без дигитальных язвочки на момент включения в исследование. Илопрост применялся преимущественно у пациентов с постоянными атаками Рейно и у пациентов с ДЯ. Применение двух простаноидов последовательно было у пациентов с неэффективностью терапии алпростадилом (сохранении частых атак ФР) и при непереносимости илопроста (снижение АД 90/60 мм рт.ст., головные боли, боли в месте введения препарата).

Режим назначения простаноидов был следующим: в группе А ( $n=17$ ) – алпростадил (Вазапостан<sup>®</sup>, UCB) в дозе 10–40 мкг внутривенно капельно от 3 до 10 вливаний, по 1–3 курса в год; в группе И ( $n=10$ ) – внутривенный илопрост

(Иломедин<sup>®</sup>, Bayer) 20 мкг внутривенно капельно через инфузомат 3–5 дней, по 1–2 курса в год; в группе АИ ( $n=13$ ) – алпростадил или илопрост (в зависимости от переносимости и эффективности).

## 2.6. Общая характеристика пациентов группы контроля

Группу контроля составили 30 пациентов (29 женщин и 1 мужчина в возрасте 19–68 лет, табл. 2.7) с ФР при РЗ, находившихся на стационарном лечении в 4-м ревматологическом отделении ФГБНУ «НИИР им. В.А.Насоновой». ССД была у 21 (70%) пациентов, перекрестный синдром (ССД в сочетании с РА и с ПМ) имели 2 (7%) пациента, остальные 7 (23%) – СКВ. Активная ССД была у 12 пациентов, у остальных 9 пациентов ССД была вне активности. Другие РЗ имели 1–3 степень активности: у 1 пациента активность СКВ по *SLEDAI* 3 балла, у 2-х пациентов – по 6 баллов, у 2-х – по 8 баллов, у 1 – 10 баллов, у 1 – 12 баллов; перекрестный синдром (активность ССД *EScSG* 2 балла и 5,5 балла, соответственно 2 степень активности ПМ и РА *DAS28* 7,2). Длительность РЗ до 5 лет на момент включения в исследование была у 9 (30%) пациентов, от 5 до 10 лет – у 2 (7%) пациентов, более 10 лет – у 19 (63%).

Таблица 2.7. Клиническая характеристика пациентов группы контроля ( $n=30$ )

Ревматические заболевания ( $n=30$ )	ССД ( $n=21$ )	СКВ ( $n=7$ )	Перекрестный синдром ( $n=2$ )
Возраст пациентов, годы, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	52,5 [49; 61]	38 [34; 49]	63,5 [63; 64]
Длительность РЗ, лет			
До 5 лет	7 (33)	2 (28)	-
5–10 лет	2 (10)	-	-
Более 10 лет	12 (57)	5 (72)	2 (100)
Пол, <i>n</i>			
мужской	1 (5)	-	-
женский	20 (95)	-	-
ССД вне активности	9 (43)		
Активная ССД	12 (57)		
ИПЛ КТ-признаки утолщения внутри- и междолькового интерстиция, <i>n</i> (%)	8 (38)	-	-
ИПЛ КТ-признаки «матового стекла», <i>n</i> (%)	3 (14)	-	-
ИПЛ КТ-признаки «сотового легкого», <i>n</i> (%)	2 (10)	-	-
Перикардит			
- адгезивный, <i>n</i> (%)	4 (19)	1 (14)	-

- сухой, <i>n</i> (%)	10 (47)	2 (28)	1 (50)
Легочная гипертензия, <i>n</i> (%)	15 (71)	2 (28)	1 (50)
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%)	9 (43)	2 (28)	1 (50)
ОИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	1 (5)	1 (14)	-
ОНМК в анамнезе, <i>n</i> (%)	1 (5)	1 (14)	-
ГКС 5–20 мг/сут, <i>n</i> (%)	16 (76)	7 (100)	2 (100)
Пульс-терапия ГКС, <i>n</i> (%)	1 (5)	6 (85)	-
Циклофосфамид, <i>n</i> (%)	4 (19)	1 (14)	-
Д-пеницилламин, <i>n</i> (%)	1 (5)	-	-
Гидроксихлорохин, <i>n</i> (%)	2 (10)	7 (100)	1 (50)
Сульфасалазин, <i>n</i> (%)	-	-	1 (50)
Метотрексат, <i>n</i> (%)	3 (14)	-	-
Ритуксимаб, <i>n</i> (%)	2 (10)	3 (43)	-
Микофенолата мофетил, <i>n</i> (%)	2 (10)	2 (28)	-
Азатиоприн, <i>n</i> (%)	3 (14)	-	-
Лейкеран, <i>n</i> (%)	-	-	1 (50)
Иммуноглобулин человека нормальный, <i>n</i> (%)	-	1 (14)	-

*Примечание:* сокращения диагнозов см. в «Списке сокращений»; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; активность системного РЗ оценивалась по степени в зависимости от изменений баллов соответственно методам определения активности; активность ССД 1 степень – до 3 баллов, 2 степень (т.е. активная) более 3 баллов (по 10-балльной шкале индексов активности *EScSG*); ГКС – глюкокортикостероиды

Клинический осмотр и сбор данных осуществлялись автором исследования. Лабораторно-инструментальные исследования проводились сертифицированными сотрудниками ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Клинический и биохимический анализы крови осуществлялись унифицированным методом в биохимической лаборатории. Иммунологическая диагностика проводилась в Лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний.

Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с группой лечения протаноидами (табл. 2.8). Прогрессирующая дигитальная ишемия с развитием дигитальных язв в анамнезе была диагностирована у 3 (10%) пациентов группы контроля при ССД; дигитальные рубчики выявлены у 9 (30%) пациентов.

Диффузная форма ССД достоверно чаще диагностирована у пациентов в группах И и АИ, чем в группе А ( $p_{А-И}=0,002$ ;  $p_{А-АИ}=0,033$ ). Активная ССД была у 17 пациентов, при этом активность статистически значима выше в группе АИ, чем в группе И ( $p_{И-АИ}=0,035$ ) и в группе А ( $p_{А-АИ}=0,004$ ). У остальных 13 пациентов ССД была вне активности. При включении в исследование тяжесть



ССД была значительно выше в группе АИ, чем в группе А ( $p_{А-АИ}=0,02$ ). Необходимо отметить, что в группе А не было пациентов с ДЯ. ДР как проявления менее глубокой ишемии выявлены у 15 (37%) пациентов, при этом в группе АИ ДР встречались статистически чаще, чем в группе А ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2.8. Сравнительная характеристика пациентов в группах лечения простаноидами и группе контроля**

Показатель	Группы			Группа контроля (n=30)	Межгрупповая p
	Группа А (n=17)	Группа И (n=10)	Группа АИ (n=13)		
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	55 [47; 60]	49 [43; 57]	52 [40; 57]	55 [38; 61]	>0,05
Пол, n (%): мужчины женщины	1 (6) 16 (94)	0 10 (100)	2 (15) 11 (85)	1 (4) 29 (96)	>0,05 >0,05
ССД, n (%): Диффузная форма  Лимитированная форма	1 (6)  10 (58)	6 (60)  4 (40)	4 (31)  5 (37)	3 (10)  18 (60)	А-АИ=0,033 А-И=0,002 И-АИ>0,05 И-К>0,05 ост. >0,05 >0,05
Индекс активности ССД, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,75; 4,25]	3,5 [2; 4,5]	6,5 [4,0; 7,5]	3,5 [2; 4]	И-АИ=0,006 А-АИ=0,0008 А-И>0,05 ост. >0,05
Активная ССД, n (%)	4 (36)	4 (40)	9 (100)	12 (57)	И-АИ=0,035 А-АИ=0,004 А-И>0,05 ост. >0,05
Неактивная ССД, n (%)	7 (64)	6 (60)	0	9 (43)	И-АИ=0,002 А-АИ=0,004 А-И>0,05 ост. >0,05
Суммарный индекс тяжести ССД, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2; 6]	7,5 [4; 16]	9,5 [5; 12]	5 [4; 7]	И-АИ>0,05 А-АИ=0,02 А-И>0,05 ост. >0,05
Дигитальные рубчики, n (%)	3 (18)	4 (40)	8 (62)	9 (30)	И-АИ>0,05 А-АИ<0,05 А-И>0,05 ост. >0,05
Дигитальные язвы: - активные, n (%)	0	5 (50)	4 (31)	0	И-АИ>0,05 А-АИ<0,05 А-И<0,05 ост. >0,05
- неактивные (в анамнезе), n (%)	0	0	2 (15)	3 (10)	И-АИ>0,05 А-АИ>0,05 А-И>0,05 ост. >0,05

Примечание: А – алпростадил, И – илопрост; К – контроль; ост. – остальные; сокращения диагнозов

см. в «Списке сокращений»; сравнение различий между группами с использованием двустороннего критерия Манна-Уитни и критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса

Частота ИПЛ и артериальной гипертензии была сопоставима с группами лечения простаноидами. Сухой перикардит при ССД в группе контроля достоверно чаще диагностировался, чем у пациентов с ССД, леченных простаноидами ( $p < 0,001$ ). Пациентов с легочной гипертензией при ССД в группе контроля было статистически значимо выше, чем в группах лечения ( $p < 0,001$ ). Острое нарушение мозгового кровообращения выявлено у пациентов с СКВ и антифосфолипидным синдромом. По данным ЭКГ среднее значение ЧСС у пациентов группы контроля было 70 [61; 74] ударов в минуту. Кардиопатия по заключению кардиолога выявлена у 1 пациента в виде нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной формы трепетания предсердий, желудочковых экстрасистолий 4а градации, наджелудочковых экстрасистолий в сочетании с нарушением проводимости в виде блокады левой и правой ножек пучка Гиса.

Все пациенты контрольной группы получали соответствующее лечение симптом- и болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (табл. 2.6). Терапия глюкокортикоидами проводилась в дозе 5–20 мг/сут 27 пациентам и метилпреднизолоном внутривенно в суммарной дозе 250–500 мг 7 пациентам. В зависимости от активности РЗ больные получали комплексную иммуносупрессивную терапию БМАРП.

В лечении ФР у пациентов группы контроля применялись следующие препараты: амлодипин от 2,5 мг до 10 мг ( $n=12$ ) или нифедипин 30 мг ( $n=1$ ), пентоксифиллин внутрь 300–1200 мг/сут ( $n=11$ ) или внутривенно 5 мл 1–10 инфузий ( $n=4$ ), реополиглюкин внутривенно 5–10 инфузий ( $n=5$ ), актовегин 200–800 мг 5–10 инфузий ( $n=4$ ), дипиридамол внутрь 75–100 мг/сут ( $n=2$ ).

Иммунологическая активность пациентов по *Anti-CentB*, *Anti-Scl-70*, *Anti-SS-A*, *Anti-dsDNA*, уровню РФ была сопоставима с группами лечения простаноидами (табл. 2.9). Позитивность по *Anti-dsDNA* выявлена у 4 пациентов с СКВ и у 1 пациента с ССД. АНФ и *Anti-RNP-70* достоверно чаще встречались

у пациентов в группе контроля ( $p < 0,001$  и  $p = 0,024$ , соответственно). Уровни РФ, С3 и С4 компонентов были в пределах нормальных значений.

**Таблица 2.9. Сравнительная иммунологическая характеристика пациентов групп лечения простаноидами и группы контроля**

Показатель	Группы			Группа контроля (n=30)	Межгрупповая <i>p</i>
	Группа А (n=17)	Группа И (n=10)	Группа АИ (n=13)		
АНФ, n (%)	6 (35)	3 (30)	3 (23)	25 (83)	>0,05
Anti-CentB, n (%)	4 (23)	2 (20)	0	7 (23)	>0,05
Anti-Scl-70, n (%)	3 (18)	3 (30)	3 (23)	4 (13)	>0,05
Anti-RNP-70, n (%)	0	0	2 (15)	7 (23)	>0,05
Anti-SS-A, n (%)	0	0	1 (7)	2 (7)	>0,05
Anti-dsDNA, n (%)	2 (12)	0	2 (15)	5 (17)	>0,05
РФ (N 0–15 МЕ/мл)	11,1 [9,4; 21,2]	9 [0; 9,5]	12 [0; 22,3]	10,6 [9,5; 20,3]	>0,05
С3 (N 0,9–1,8 г/л)	1,4 [1,2; 1,5]	1,6 [1,4; 1,7]	1,2 [1,05; 1,51]	1,4 [1,25; 1,51]	>0,05
С4 (N 0,1–0,4 г/л)	0,3 [0,12; 0,35]	0,23 [0,17; 0,29]	0,25 [0,19; 0,31]	0,15 [0,1; 0,23]	>0,05

*Примечание:* А – алпростадил, И – илопрост; сравнение различий между группами с использованием двустороннего критерия Манна-Уитни и критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса

При проведении капилляроскопии получены подтверждающие данные за вторичный ФР при РЗ.

В таблице 2.10 представлены данные параметров легочной, сердечной и почечных функций у пациентов на момент включения в исследование.

**Таблица 2.10. Характеристика основных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем и функции почек у пациентов группы контроля на момент включения в исследование**

Показатели (норма)	Группа контроля
ФЖЕЛ (>80 %)	97,1 [85,1; 112,5]
СДЛА (до 30 мм рт.ст.)	31 [29; 35]
Диастолич. дисфункция ЛЖ	10,4 [7,8; 11]
Правое предсердие, ширина (до 38 мм)	36 [33; 39]
Объем левого предсердия (< 50 мл)	46 [44; 52]
Индекс левого предсердия (до 34 мл/м <sup>2</sup> )	27 [25; 31]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> (до 95 у жен., до 115 у муж.)	81 [75; 87]
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	88 [71; 98]

*Примечание:* СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, диастолич. дисфункция ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

У пациентов группы контроля из основных параметров выявлено увеличение уровня СДЛА выше нормальных значений, при этом не было достоверных различий с группами лечения (табл. 2.11). Выявленная диастолическая дисфункция ЛЖ в группе контроля соответствовала ригидному типу. При сравнении других параметров с показателями в группах лечения отмечено статистически значимое снижение рСКФ в группе А по сравнению с группой контроля ( $p_{к-А}=0,032$ ).

**Таблица 2.11. Сравнительная характеристика основных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем и функции почек пациентов групп лечения простаноидами с группой контроля на момент включения в исследование**

Показатели (норма)	Группа А (n=17)	Группа И (n=10)	Группа АИ (n=13)	Группа контроля (n=30)	Межгрупповая p
<b>ФЖЕЛ</b> , (>80 %)	94 [78; 98]	77,9 [42; 96]	72 [65; 74]	97,1 [85,1;112,5]	>0,05
<b>ОФВ 1</b> , (>75%)	87 [79;98]	84,2 [42; 96]	72 [70; 77]	96,7 [82,4;115,2]	>0,05
<b>СДЛА</b> , (до 30 мм рт.ст)	25 [25; 32]	28 [25; 35]	28 [26; 29]	31 [29; 35]	>0,05
<b>Диастолич. дисфункция ЛЖ</b>	10,4 [7,8;11]	8,5 [8,2;9,8]	8,5 [8,2;9,8]	10,4 [7,8;11]	>0,05
<b>Правое предсердие, ширина</b> (до 38 мм)	37 [35; 39]	38 [34; 40]	34 [33; 38]	36 [33; 39]	>0,05
<b>Объем левого предсердия</b> , (менее 50 мл)	59 [45; 64]	53,5 [46; 57]	50 [45; 54]	46 [44; 52]	>0,05
<b>Индекс левого предсердия</b> , (до 34 мл/м <sup>2</sup> )	34 [28; 34,6]	34 [27; 34,4]	34 [24; 35,3]	27 [25; 31]	>0,05
<b>ИММЛЖ</b> , г/м <sup>2</sup> (до 95 у жен., до 115 у муж.)	83 [78; 95]	79 [75; 83]	85 [75; 90]	81 [75; 87]	>0,05
<b>рСКФ</b> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77 [62;83]	85 [74;102]	87 [86;89]	88 [71;98]	$p_{к-А}=0,032$

*Примечание:* А – алпростадил, И – илопрост, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, диастол. дисфункция ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

По опроснику *HAQ* пациенты группы контроля имели минимальные нарушения жизнедеятельности – 0,94 [0,5; 1,12], что не имело статистически значимой разницы с группами лечения. По опроснику *SF-36* в группе контроля по всем показателям, кроме интенсивности боли (*BP*), исходно были умеренные изменения качества жизни. По шкале интенсивность боли (*BP*) пациенты группы контроля имели более низкие показатели по сравнению с пациентами групп лечения простаноидами. Качество жизни пациентов по шкалам физического функционирования (*PF*;  $p=0,011$ ), общего здоровья (*GH*;  $p=0,037$ ), эмоционального состояния (*RE*,  $p=0,024$ ), физического (*TotalPH*;  $p=0,001$ ) и психологического (*TotalMH*;  $p=0,03$ ) компонентов здоровья, жизненной активности (*VT*;  $p=0,037$ ) было статистически значимо выше, чем пациентов, группы терапии *илопростом* исходно. Исходные данные показателей *HAQ* и *SF-36*, а также их динамика в ходе наблюдения представлены в главе 4 (табл. 4.4.).

## 2.7. Статистический анализ полученных результатов

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ *Statistica 10.0*, *SPSS v11.50*. 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 метод 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  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОМЕНА РЕЙНО ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### 3.1. Клиническая частота встречаемости и структура феномена Рейно при ревматических заболеваниях

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).

Следует отметить, что ФР преимущественно был ассоциирован с системными заболеваниями соединительной ткани: ССД (59; 56,2%;  $p_{1-2}<0,001$ ), СКВ (18; 17,1%;  $p_{1-2}<0,05$ ), ПМ (4; 3,8%;  $p_{1-2}>0,05$ ), перекрестным синдромом (4; 3,8%;  $p_{1-2}>0,05$ ), СЗСТ (2; 1,9%;  $p_{1-2}>0,05$ ), БШ (1; 1%;  $p_{1-2}>0,05$ ). Во 2-й группе РЗ, в большинстве случаев, представлены ОА (44; 35,2%;  $p_{1-2}<0,001$ ), РА (23; 18,4%;  $p_{1-2}<0,05$ ), васкулитами (43; 34,4%;  $p_{1-2}<0,001$ ). Исходя из данных, представленных в табл. 3.1, средний возраст пациентов с РЗ при наличии ФР составил 49,21 [40; 60] и без ФР – 55,3 [46; 66] ( $p_{1-2}>0,05$ ), при этом в возрасте 40–60 лет пациентов с ФР было достоверно больше, чем пациентов без ФР ( $n_1=53$ ;  $n_2=23$ ;  $p_{1-2}<0,001$ ). Средний возраст пациентов 1-й группы на момент начала вторичного ФР в целом для всех РЗ составил 37 лет [28; 46], и, в частности, при ССД – 39 лет [30; 50], при СКВ – 30 лет [18; 36], при РА – 44 лет [26; 57], при ПМ – 38 лет [32; 47], при перекрестном синдроме – 40 лет [34; 46].

**Вибрация** или другое механическое воздействие, травмирующее кисть, как факторы, влияющие на проявления ФР, отметили 4 (3,8%) пациента (2 – ССД, 1 – с СКВ, 1 – с криоглобулинемическим васкулитом). Во 2-й группе пациентов, не имевших ФР, вибрация или другое механическое воздействие были выявлены в 13 (10%) случаях ( $p_{1-2}>0,05$ ). Таким образом, вибрация не играла существенной роли в развитии ФР при системных РЗ.

**Таблица 3.1. Сравнительная характеристика пациентов с различными ревматическими заболеваниями (по данным анкетирования)**

Ревматические заболевания (n=230)	Возраст пациентов, годы, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	Возрастные группы, <i>n</i>				Возраст начала ФР, годы, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	Пол, <i>n</i>		Вибрация, <i>n</i>	
		До 20 лет	20–40 лет	40–60 лет	Старше 60 лет		м	ж	да	нет
ССД+ФР (n=59)	52,5 [47; 61]	-	8	33	18	39 [30; 50]	13	46	2	57
ОА без ФР (n=44)	62,6 [55; 71]	-	2	14	28	-	3	41	10	34
Васкулиты+ФР (n=11)	43,9 [26; 56]	-	5	4	2	н/д	4	7	1	10
Васкулиты без ФР (n=43)	51,7 [37; 65]	1	11	12	19	-	18	25	2	41
РА+ФР (n=6)	56,6 [48; 63]	-	-	4	2	44 [26; 57]	3	3	-	6
РА без ФР (n=23)	53,3 [46; 64]	-	4	8	11	-	4	19	-	23
СКВ+ФР (n=18)	39,9 [34; 50]	2	7	9	-	30 [18; 36]	-	18	1	17
СКВ без ФР (n=10)	43,7 [32; 56]	-	4	4	2	-	2	8	-	10
Полиммиозит+ФР (n=4)	41,5 [34; 48]	-	2	2	-	38 [32; 47]	1	3	-	4
Полиммиозит без ФР (n=1)	56	-	-	1	-	-	-	1	-	1
Перекрестный синдром+ФР (n=4)	54 [49; 58]	-	-	3	1	40 [34; 46]	-	4	-	4
СЗСТ+ФР (n=2)	40 [28; 52]	-	1	1	-	н/д	-	2	-	2
СЗСТ без ФР (n=2)	68 [60; 77]	-	-	-	2	-	-	2	-	2
БШ+ФР (n=1)	36	-	1	-	-	н/д	-	1	-	1
БШ без ФР (n=2)	61 [60; 62]	-	-	-	2	-	-	2	-	2

*Примечание:* ФР – феномен Рейно, ССД – системная склеродермия, ОА – остеоартрит, СКВ – системная красная волчанка, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, БШ – болезнь Шегрена, РА – ревматоидный артрит

При сравнении пациентов 1-й и 2-й групп с нозологически одинаковыми РЗ (СКВ, ПМ, БШ и т.д.) не имели статистических различий по возрасту и полу пациентов (табл. 3.1).



В 1-й группе изменение цвета при атаке Рейно наблюдалось *на кистях и стопах* у 43 (49%) больных, только на кистях – у 28 (32%), только на стопах – 17 (19%). Атака Рейно сопровождалась *болью* у 46 больных (43,8%) и онемением у 65 (61,9%). *Частота атак ФР* чаще 1 раза в день выявлена у 44 (42%) пациентов. *Дигитальные язвы* наблюдались у 13 (12,3%) пациентов, *трещинки* в области пальцев – у 23 (21,9%), *Дигитальные рубчики* – у 15 (14,2%), *ампутации* фаланг – у 7 (6,6%). Средний период возникновения дигитальных язв от момента диагностики ФР составил 3 года [0,1; 9]. Прием вазодилататоров был отмечен у 53 (50%) пациентов с ФР при РЗ, при этом БКК у 40 больных были неэффективны. Тяжесть ФР (частые болезненные атаки, образование ДЯ и ДР, повторные ампутации) стала основанием для назначения простаноидов.

Также проанализирована частота *приема β-блокаторов* как вероятного фактора возможных проявлений ФР. Артериальная гипертензия в 1-й группе выявлена у 51 (48,5%) пациента, во 2-й группе – у 89 (71,2%;  $p_{1-2}=0,003$ ), перенесенный инфаркт миокарда в 1-й группе у 3 (2,8%) пациентов (ССД ( $n=2$ ), СКВ ( $n=1$ )), во 2-й группе – у 5 (4,0%;  $p_{1-2}>0,05$ ). В 1-й группе β-адреноблокаторы принимали 10 (9,5%) пациентов, во 2-й – 23 (18,4%;  $p_{1-2}>0,05$ ). При этом 7 (30%) из 23 пациентов 2-й группы, принимавших β-блокаторы, отметили необычную чувствительность пальцев к холоду и однофазные изменения цвета пальцев под воздействием холода, однако ФР у них не был диагностирован.

При анализе результатов анкетирования выявлено, что положительный ответ на 3 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?), в 1-й группе был получен у 88 (83,8%) человек, во 2-й группе – у 36 (28,8%;  $p_{1-2}<0,001$ ). *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 в 1-й группе – у 32 (30,5%) – табл. 3.2.

**Таблица 3.2. Сравнительная характеристика изменения цвета пальцев под воздействием холода при феномене Рейно у пациентов с различными ревматическими заболеваниями (по данным анкетирования), *n***

РЗ / Изменение цвета пальцев	ССД, <i>n</i> =59	СКВ, <i>n</i> =18	ПМ, <i>n</i> =4	Перекрестный синдром ( <i>n</i> =4)	СЗСТ, <i>n</i> =2	БШ, <i>n</i> =1	РА, <i>n</i> =6	Васкулиты, <i>n</i> =11	Межгрупповая <i>p</i> *
Побеление	7 <sup>'</sup>	2	1	0	0	0	1	1	>0,05
Посинение	5	6 <sup>#</sup>	0	1	0	0	2	1	>0,05
Покраснение	0	2	1	0 <sup>##</sup>	0 <sup>##</sup>	1 <sup>##</sup>	3 <sup>##</sup>	6 <sup>##^</sup>	>0,05
Двухфазные	24 <sup>''</sup>	3	1	2	1	0	0	2	>0,05
Трехфазные	23 <sup>''</sup>	5	1	1	1	0	0	1	>0,05

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

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 ( $p < 0,001$ ). При СКВ изменение цвета пальцев на холод в виде цианоза достоверно чаще встречалось, чем при ССД ( $p=0,027$ ). При перекрестном синдроме, СЗСТ, БШ, РА, васкулитах изменение цвета пальцев на холод в виде покраснения встречалось достоверно чаще, чем при ССД ( $p < 0,001$ ), и при васкулитах чаще, чем при СКВ ( $p=0,035$ ). При СКВ, РА и васкулитах выявлены все три вида однофазных изменений цвета пальцев на холод.

Также были проанализованы **стадии ФР** (1-я – ангиоспастическая, 2-я – ангиопаралитическая, 3-я – трофопластическая) при различных РЗ – табл. 3.3. При ССД ангиоспастическая стадия ФР встречалась достоверно чаще, чем у пациентов с РА ( $p=0,004$ ). При ССД ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) и СКВ ( $p=0,008$ ;  $p < 0,001$ ) ангиопаралитическая стадия ФР отмечалась чаще, чем ангиоспастическая и трофопластическая. При РА ангиоспастическая стадия ФР диагностировалась чаще, чем трофопластическая стадия ( $p=0,026$ ).

**Таблица 3.3. Сравнительная характеристика стадий феномена Рейно у пациентов с различными ревматическими заболеваниями**

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) <sup>#</sup>	4 (22)	1 (25)	0	0	1 (100)	5 (83) <sup>^</sup>	5 (45)	>0,05
2	38 (64) <sup>^^</sup>	13 (72) <sup>^</sup>	2 (50)	3 (75)	2 (100)	0	1 (17)	5 (45)	>0,05
3	12 (21)	1 (6) <sup>^^</sup>	1 (25)	1 (25)	0	0	0	1 (10)	>0,05

*Примечание:* РЗ – ревматические заболевания, ССД – системная склеродермия, СКВ – системная красная волчанка, ПМ – полимиозит, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, БШ – болезнь Шегрена, РА – ревматоидный артрит; \* – по критерию  $\chi^2$  Пирсона; 1 – ангиоспастическая стадия ФР (кратковременные спазмы дигитальных капилляров, быстро сменяющиеся расширением сосудов с покраснением кожи); 2 – ангиопаралитическая стадия ФР (цианоз и отек пальцев); 3 – трофопластическая (образование ДР и ДЯ); <sup>#</sup> – по критерию  $\chi^2$  Пирсона при сравнении различий между ССД и РА  $p < 0,05$ ; <sup>^</sup> – по критерию  $\chi^2$  Пирсона при внутригрупповых различиях при СКВ  $p < 0,05$ , при РА  $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup> – по критерию  $\chi^2$  Пирсона при внутригрупповых различиях при ССД и СКВ  $p < 0,001$

При проведении капилляроскопии 52 пациентам из 70 пациентов с ФР (включенных во II этап исследования) при различных РЗ были выявлены следующие изменения, представленные в табл. 3.4 и отраженные на рис. 3.1.

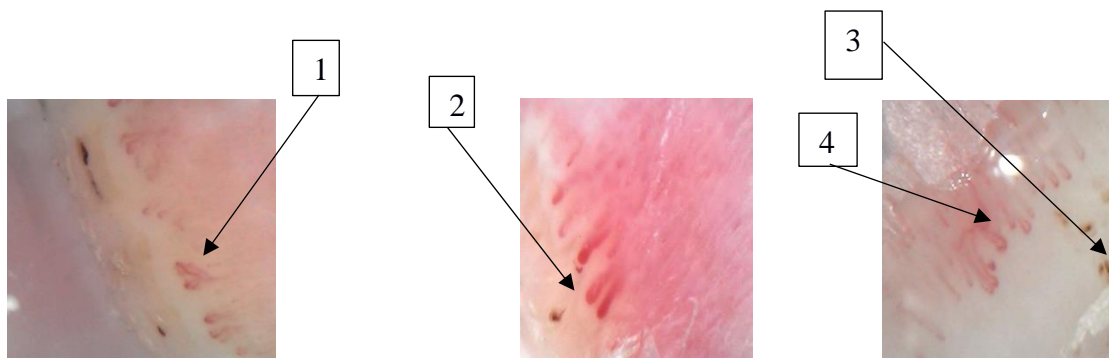
**Таблица 3.4. Капилляроскопическая картина ногтевого ложа пациентов с феноменом Рейно при различных ревматических заболеваниях, n (%)**

Характеристика капилляров ногтевого ложа	ССД (n=34)	СКВ (n=8)	Перекрестный синдром (n=3)	РА (n=2)	ПМ (n=4)	СЗСТ (n=1)
<b>Плотность капилляров:</b>						
- нормальная	13 (38)	8 (100)	0	2 (100)	2 (50)	1 (100)
- снижена	11 (32)	0	1 (33)	0	2 (50)	0
<b>Гигантские капилляры</b>	22 (69)*	0	0	0	0	0
<b>Микрогеморрагии</b>	11 (32)	0	0	0	0	0

<b>Аваскулярные участки</b>	12 (35)	0	1 (33)	0	0	0
<b>Кустовидные капилляры:</b>						
- единичные	9 (27)	0	0	0	2 (50)	0
- множественные	12 (35)	0	2 (67)	0	0	0
<b>Дизорганизация капиллярной архитектоники:</b>						
- незначительная	9 (27)	0	0	2 (100)	2 (50)	1 (100)
- полная	12 (35)	0	2 (67)	0	2 (50)	0
<b>Извитые капилляры</b>	0	8 (100)*	1 (33)	2 (100)*	0	1 (100)*

Примечание:  $p^*$  – по критерию  $\chi^2$  Пирсона при сравнении различий между группами

**Рисунок 3.1. Капилляроскопическая картина ногтевого ложа (собственные данные):**



Примечание: 1 – кустовидные капилляры; 2 – гигантские капилляры; 3 – геморрагии; 4 – дезорганизация капиллярной сети

Анализируя представленные данные в таблице, 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, дезорганизации 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 ангиопаралитическая стадия ФР характеризовалась всеми тремя типами склеродермических изменений капилляров ногтевого ложа. В табл. 3.5 дана характеристика склеродермического паттерна в зависимости от стадий ФР у пациентов с ССД.

**Таблица 3.5. Данные капилляроскопии у пациентов с системной склеродермией при различных стадиях феномена Рейно**

Стадии ФР/ Склеродермический тип	1 (n=6)	2 (n=24)	3 (n=4)	Межгрупповая <i>p</i> *
Ранний	0	11 (46)	0	<i>p</i> >0,05
Активный	5 (83)^	6 (25)	0	<i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,05 <i>p</i> <sub>2-3</sub> >0,05 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,05
Поздний	1 (17)	7 (29)	4 (100)^^	<i>p</i> <sub>1-2</sub> >0,05 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,01 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,05

*Примечание:* \* – по критерию  $\chi^2$  Пирсона; 1 – ангиоспастическая стадия ФР; 2 – ангиопаралитическая стадия ФР; 3 – трофопластическая стадия ФР; ^ – по критерию  $\chi^2$  Пирсона при внутригрупповых различиях  $p<0,05$ ; ^^ –  $p<0,01$

Активный склеродермический тип изменений достоверно 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, 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 выявлено, что для ангиоспастического типа у наших пациентов с ССД чаще встречался активный

склеродермический тип изменений капилляров ногтевого ложа, чем ранний тип ( $p=0,01$ ). В то время как при трофопластической стадии чаще отмечался поздний тип склеродермических изменений, чем ранний и активный (по  $p=0,005$ , соотв.). Эти данные представлены в табл. 3.4, где дана характеристика склеродермического паттерна в зависимости стадий ФР у пациентов с ССД.

### **3.2. Генерализованный показатель выраженности феномена Рейно у пациентов II этапа исследования**

Для оценки эффективности проводимой терапии ФР и объективизации результатов, полученных в ходе лечения, был разработан генерализованный показатель выраженности ФР с помощью факторного анализа с использованием метода главных компонент. Расчет генерализованного показателя выраженности ФР осуществлялся при помощи сохранения значений фактора методом главных компонент и анализа согласованности показателя фактора. Преимуществом такого метода по сравнению с суммированием или нахождением среднего на основе частных показателей является сохранение специфики согласованностей показателей [30, 32, 154].

Значение меры адекватности выборки Кайзера-Майера-Олкина для факторизуемых показателей составило 0,58. Критерий сферичности Бартлетта ( $\chi^2=172,019$ ,  $df=36$ ;  $p<0,001$ ) также свидетельствовал о пригодности данных для факторизации. В ходе применения факторного анализа было получено двухкомпонентное решение, объясняющее 45,2% дисперсии вошедших в него показателей. Результаты представлены в табл. 3.6.

**Таблица 3.6. Результаты факторного анализа методом главных компонент, компоненты первого фактора (24,2% показателей)**

<b>Параметр</b>	<b>Компонент</b>
Дигитальные язвы	0,849
Дигитальные рубчики	0,754
Ампутации фаланг	0,730
Частота атак Рейно	0,489

Наибольший вклад в объяснение шкалы «Выраженность ФР» вносит выявленная латентная переменная – показатель «ДЯ» ( $r=0,84$ ), наименьший – «частота атак Рейно» ( $r=0,49$ ).

Оценка согласованности отдельных субшкал, вошедших в общий фактор, реализовывалась при помощи расчета показателя Альфа-Кронбаха. Значение данного показателя составило 0,84, что говорит о высокой согласованности частных показателей.

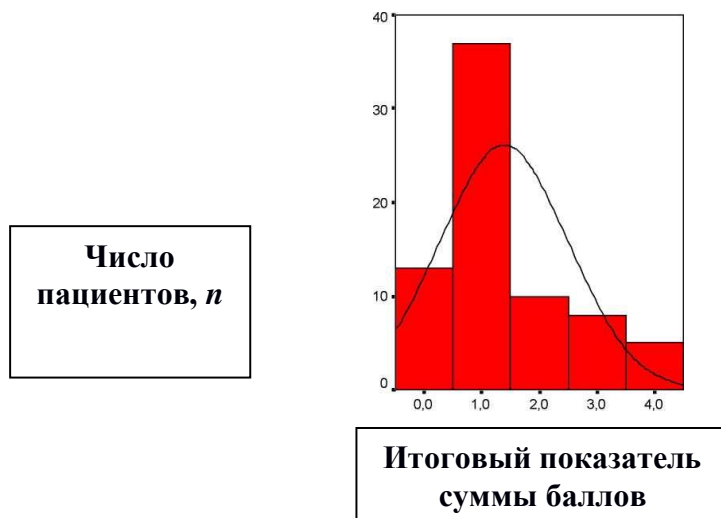
Таким образом, первую субшкалу «Тяжесть ишемии пальцев» составили следующие показатели:

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 (0) или постоянно (1).

Результаты итогового показателя (суммы баллов по 4 проявлениям ФР) представлены на рис. 3.2.

Таким образом, наличие первой латентной переменной «Тяжесть ишемии пальцев», выявленной в ходе факторного анализа, и высокая согласованность частных показателей позволяет рассматривать их как субшкалу для определения выраженности ФР. Описательные статистики значений полученной субшкалы представлены в табл. 3.7.

**Рисунок 3.2. Диаграмма распределения значений итогового показателя субшкалы «Тяжесть ишемии пальцев»**



**Таблица 3.7. Описательные статистики значений субшкалы «Тяжесть ишемии пальцев»**

	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Асимметрия	Экссесс
Тяжесть ишемии	0	4	1,38	1,1	0,92	0,12

Распределение значений первой субшкалы близко к нормальному, хотя и характеризуется небольшой асимметрией. Данный факт может быть объяснен природой самого конструкта – большинство пациентов имеют данные симптомы.

Компоненты второго фактора, составляющие 21% переменных и 45,2% общей дисперсии, представлены в табл. 3.8.

**Таблица 3.8. Результаты факторного анализа методом главных компонент, компоненты второго фактора**

Параметр	Компонент
Интенсивность боли	0,95
Длительность болезни	0,93
Побеление пальцев	0,50
Покраснение пальцев	0,45



Наибольший вклад в объяснение шкалы «Выраженность ФР» вносит выявленная латентная переменная – показатель «интенсивность боли» ( $r=0,95$ ), наименьший – «покраснение пальцев» ( $r=0,45$ ).

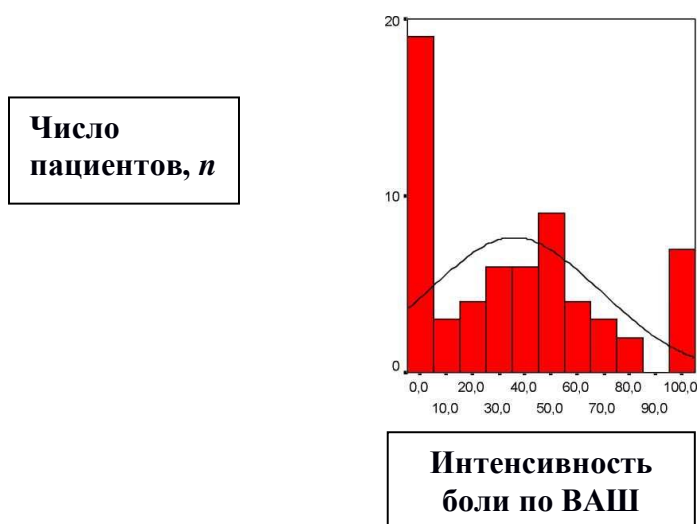
Оценка согласованности отдельных субшкал, вошедших в общий фактор, реализовывалась при помощи расчета показателя Альфа-Кронбаха. Значение данного показателя составило 0,60, что говорит о недостаточно высокой согласованности частных показателей. Оценка согласованности субшкал без показателя «покраснение пальцев» – 0,65, что говорит о достаточной согласованности частных показателей.

Вторую субшкалу «Признаки ФР» составляют показатели:

1. Интенсивность боли до 36 мм (0) или локализация боли свыше 36 мм (1);
2. Длительность болезни до 11 лет (0) или длительность болезни более 11 лет (1);
3. Отсутствие побеления пальцев (0) или наличие (1).

Распределение показателя интенсивности боли близко к нормальному, следовательно, критической границей является среднее значение (36 мм) – рис. 3.3.

*Рисунок 3.3. Распределение показателя интенсивности боли*



Результаты итогового показателя (суммы баллов по 4 проявлениям ФР) представлены в табл. 3.9.

**Таблица 3.9. Распределение значений итогового показателя второй субшкалы «Признаки феномена Рейно»**

Показатель	Частота	Процент
0	11	15,7
1,00	25	35,7
2,00	7	10
3,00	27	38,6
Общее число пациентов	70	100,0

Таким образом, наличие второй латентной переменной «Признаки ФР», выявленной в ходе факторного анализа, и высокая согласованность частных показателей позволяет рассматривать их как субшкалу для определения выраженности ФР.

Описательные статистики значений полученной шкалы представлены в табл. 3.10.

**Таблица 3.10. Описательные статистики значений субшкалы «Признаки феномена Рейно»**

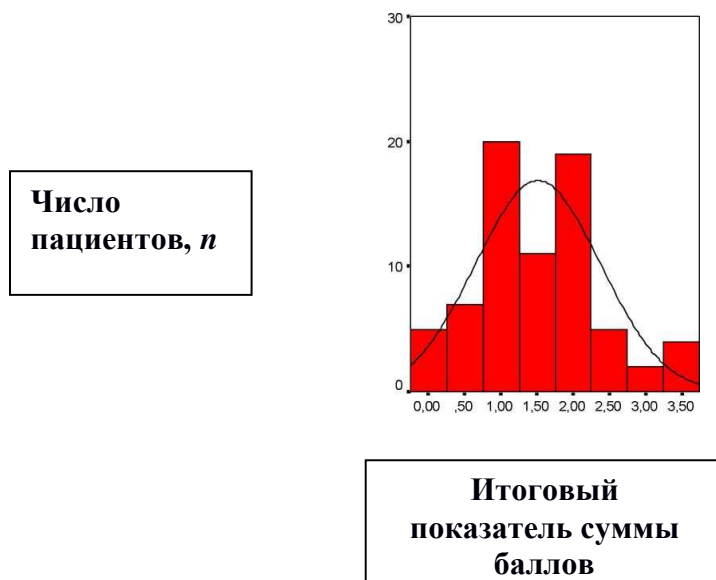
	Минимум	Максимум	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Асимметрия	Экссесс
Признаки ФР	0	3	1,64	1,17	-0,11	-1,02

Распределение второй субшкалы близко к нормальному, хотя и характеризуется небольшой отрицательной асимметрией. Данный факт может быть объяснен природой самого конструкта – большинство пациентов имеют данные симптомы.

Проверка взаимосвязи, выявленных в ходе исследования субшкал, показывает ее достоверность ( $r=0,294$ ;  $p=0,048$ ). Следовательно, средний показатель баллов первой и второй субшкал составляет итоговый показатель

выраженности ФР. Результаты итогового показателя шкалы «Выраженность ФР» представлены на рис. 3.4 и в табл. 3.11.

*Рисунок 3.4. Диаграмма распределения значений итогового показателя шкалы «Выраженность феномена Рейно»*

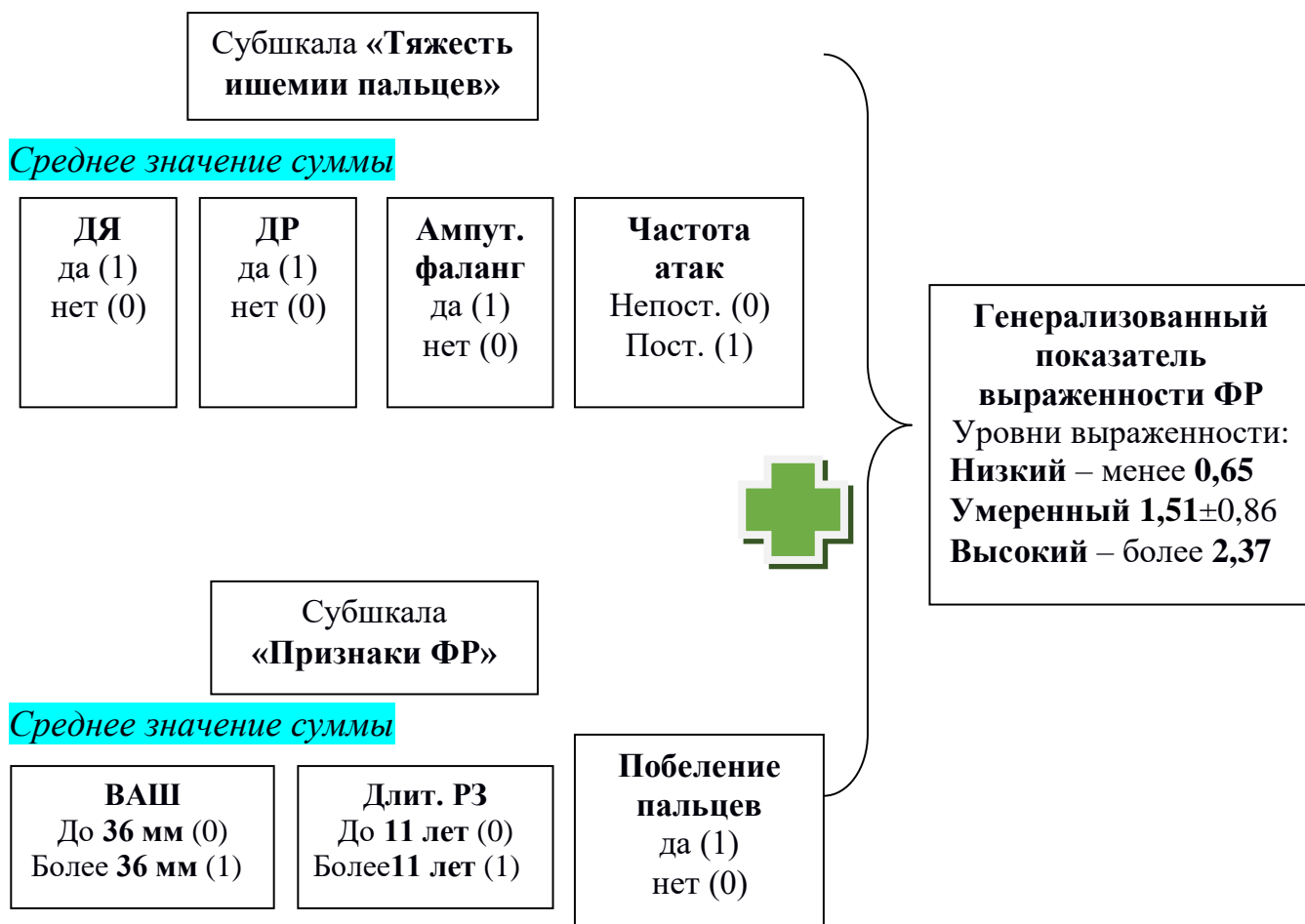


*Таблица 3.11. Распределение значений итогового показателя шкалы «Выраженность феномена Рейно»*

Показатель	Частота	Процент
0	2	2,8
0,5	7	10
1,0	20	28,7
1,5	11	15,8
2,0	19	27,1
2,5	5	7,1
3,0	2	2,8
3,5	4	5,7
Общее число пациентов	70	100

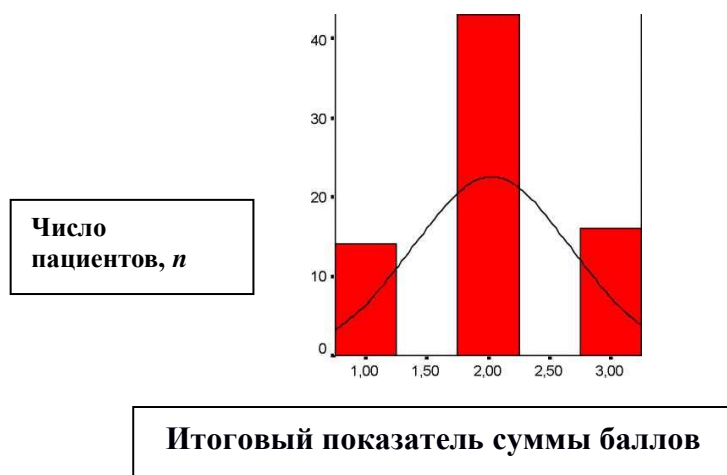
Таким образом, доказано наличие латентной переменной «Выраженность ФР», выявленной в ходе факторного анализа, и высокая согласованность частных показателей субшкал и самих субшкал позволяет рассматривать его как показатель генерализованного проявления ФР (рис. 3.5)

Рисунок 3.5. Генерализованный показатель выраженности феномена Рейно



Распределение итогового показателя близко к нормальному, что позволяет применить его для определения границ *уровней выраженности ФР* (рис. 3.6, табл. 3.12). Умеренно выраженный ФР составили значения 0,65–2,37. Низкий уровень выраженности ФР значения ниже 0,65 и высокий – свыше 2,37.

Рисунок 3.6. Распределение значений уровня выраженности феномена Рейно



При включении в исследование высокий уровень выраженности ФР определен у 16 (22,9%) пациентов, средний – у 43 (61,4%), низкий – у 11 (15,7%).

**Таблица 3.12. Распределение значений уровня выраженности феномена Рейно**

Уровень выраженности	Частота	Процент
1	11	15,7
2	43	61,4
3	16	22,9
Общее число пациентов	70	100

В нашем исследовании пациенты с ССД, ПМ и перекрестным синдромом в целом имели высокий/умеренный уровень выраженности ФР, с СКВ – умеренный/низкий, при РА и СЗСТ был низкий уровень выраженности ФР (табл. 3.13).

**Таблица 3.13. Индексы выраженности ФР у обследованных больных в зависимости от нозологии**

Ревматическое заболевание, $n=70$	Значения уровня выраженности ФР, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]
Системная склеродермия, $n=51$	1,745 [1; 2]
Системная красная волчанка, $n=8$	1 [0,5; 1,5]
Ревматоидный артрит, $n=2$	0,25 [0; 0,5]
Полимиозит, $n=4$	1,375 [1; 1,75]
Перекрестный синдром, $n=4$	1,75 [1,5; 2]
Смешанное заболевание соединительной ткани, $n=1$	0,5 [0,5; 0,5]

## ГЛАВА 4. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОСТАНОИДОВ ПРИ ФЕНОМЕНЕ РЕЙНО У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

### 4.1. Динамика основных проявлений феномена Рейно на фоне длительного применения илопроста и алпростадила

Учитывая неэффективность общепринятого лечения ФР на фоне системных РЗ, 40 пациентам была проведена терапия препаратами илопрост и алпростадил в течение трех лет. В группу лечения илопростом ( $n=10$ ) вошли 10 пациентов с ССД; алпростадилом ( $n=17$ ) – 11 пациентов с ССД, 1 пациент с СКВ, 1 пациент с перекрестным синдромом, 2 пациента с РА, 2 пациента с полимиозитом; комбинации алпростадила и илопроста ( $n=13$ ) – 9 пациентов с ССД, 1 пациент с перекрестным синдромом, 2 пациента с ПМ, 1 пациент с СЗСТ. В целом эти группы были сопоставимы между собой по течению ФР. Динамика параметров течения ФР на фоне длительного лечения ФР представлена в табл. 4.1 и на рис. 4.1.

**Таблица 4.1. Клинические характеристики феномена Рейно и системной склеродермии на фоне лечения простаноидами и в группе контроля**

	Группа контроля ( $n=30$ )	Группа алпростадила ( $n=17$ )		Группа илопроста ( $n=10$ )		Группа алпростадила 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) <i>Me</i> [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 (число случаев)	0	0	0	5	0	0-7	0-7	>0,05	>0,05
Суммарный индекс тяжести ССД, <i>Me</i> [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-АИ>0,05 А-АИ=0,02 А-И>0,05	И-АИ>0,05 А-АИ=0,02 А-И>0,05
Генерализованный показатель выраженности ФР, <i>Me</i> [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-АИ>0,05 А-И =0,027 А-АИ>0,05	И-АИ>0,05 А-И>0,05 А-АИ>0,05
Частота атак ФР, % ( <i>n</i> )									
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

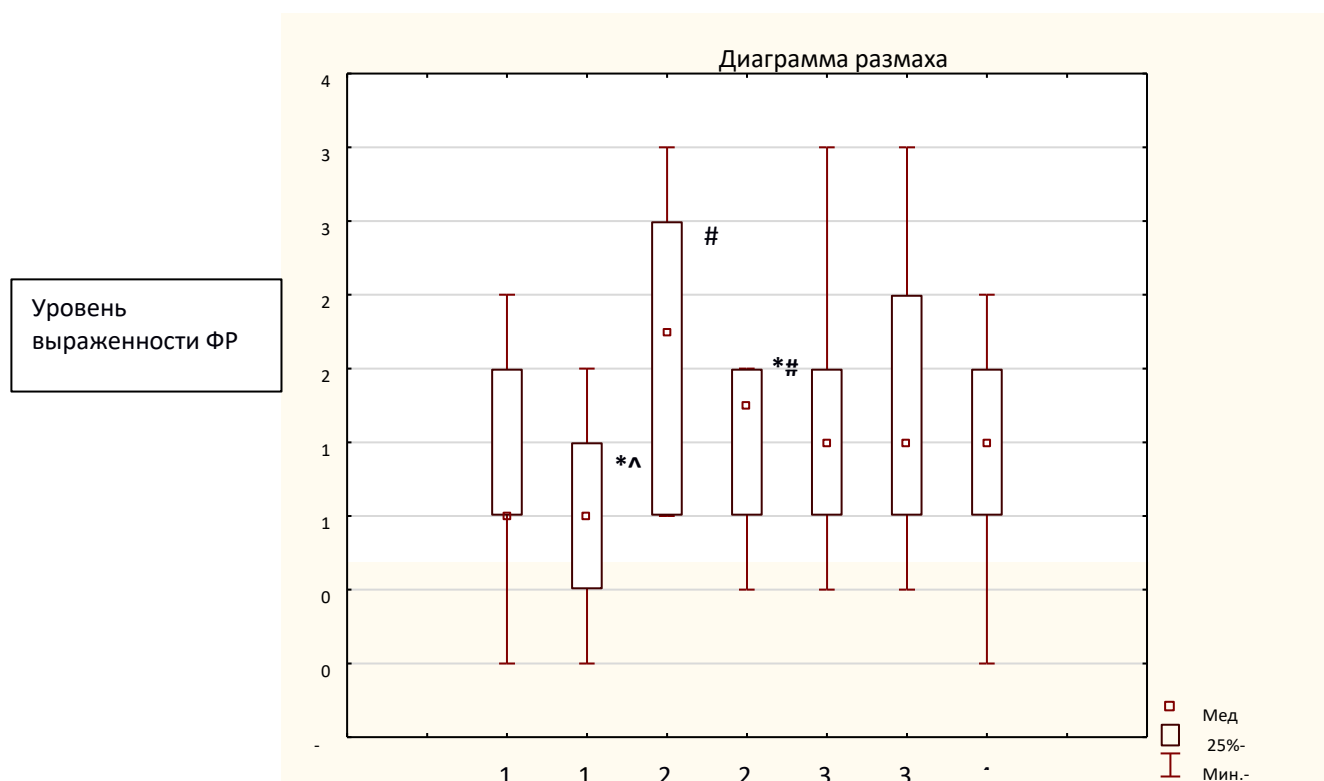
*Примечание:* \* – по критерию Вилкоксона при сравнении с исходными показателями  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; # – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами лечения простаноидами; ^ – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами лечения 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 (многократно в течение дня)

Исходно в группах лечения и в группе контроля генерализованный показатель выраженности ФР был умеренно выраженный и составил: в группе лечения илопростом – 2,25 [1; 3], алпростадилом – 1 [1; 2], при комбинации алпростадила и илопроста – 1,5 [1; 2], в группе контроля – 1,5 [1; 2]. В группе лечения алпростадилом 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 алпростадила 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, в группе И уровень выраженности ФР был статистически значимо выше, чем в группе А ( $p = 0,027$ ).

На фоне *терапии илопростом* (группа И) не отмечено ни одного случая образования новых ДЯ и ампутаций. Боль (по ВАШ) в области пальцев достоверно уменьшилась на 13% ( $p > 0,05$ ). При этом илопрост, по мнению пациентов, не оказал влияния на онемение пальцев. Число больных, отметивших

онемение в группе И, было меньше по сравнению с группой АИ до и после лечения ( $p<0,05$ ) и больше в сравнении с группой А после лечения ( $p<0,01$ ). При включении в исследование 9 (90%) пациентов имели частоту атак более 1 раза в день, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ( $p<0,01$ ). Частота атак ФР уменьшилась с многократной в течение дня до 1 раза в месяц у 4 (40%) пациентов ( $p<0,05$ ), с многократной в течение дня до 1 раза в день – у 2 (20%) пациентов, у 4 (40%) – не изменилась. Отмечалось статистически значимое снижение генерализованного показателя выраженности ФР с 2,25 [1; 3] до 1,75 [1; 2] ( $p=0,012$ ) на фоне терапии илопростом, но уровень выраженности ФР был достоверно выше по сравнению с пациентами, получившими лечение алпростадилом ( $p=0,04$ ).

**Рисунок 4.1. Динамика генерализованных показателей в группах лечения простаноидами и в группе контроля**



*Примечание:* 1.1 и 1.2 – группа А до и после лечения, соотв. 2.1 и 2.2. – группа И до и после лечения, соотв. 3.1 и 3.2 – группа АИ до и после лечения, соотв. 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 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* (группа А) не наблюдалось случаев образования новых язв. Отмечено значительное уменьшение боли по ВАШ, сопровождающей ФР ( $p < 0,05$ ). После терапии онемение не беспокоило более чем 3/4 пациентов ( $p < 0,01$ ), что было существенно лучше, чем в других группах. При включении в исследование 14 (82,3%) пациентов имели многократные атаки Рейно в течение дня, что было статистически значимо выше, чем у пациентов в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Частота атак ФР уменьшилась с многократной в течение дня до 1 раза в месяц у 5 (29%) больных ( $p < 0,05$ ), до 1 раза в день – у 2 (12%), осталась без изменений (1 раз в день и 1 раз в месяц) – по 1 (6%) пациенту. После терапии сохранилось статистически значимо большее число пациентов с многократными атаками Рейно в течение дня по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). У 1 (6%) больного отмечено учащение атак ФР более 1 раза в день. На фоне терапии алпростадилом отмечалось снижение уровня генерализованного показателя выраженности ФР с 1 [1; 2] до 1 [0,5; 1,5] ( $p = 0,038$ ), который после терапии оказался значимо ниже, чем в группе контроля ( $p = 0,0082$ ).

На фоне *комбинированной терапии алпростадилом и илопростом* (группа АИ) было отмечено образование новых ДЯ у половины больных. Ампутации фаланг пальцев проводились до и после лечения с одинаковой частотой. Боль по ВАШ статистически значимо уменьшилась на 47% ( $p < 0,05$ ). Онемение пальцев сохранилось у такого же числа пациентов, как до лечения ( $n = 12$ ). При включении в исследование 11 (84,6%) пациентов имели многократные атаки Рейно в течение дня, что было статистически значимо выше, чем у пациентов в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Частота атак ФР уменьшилась с многократного в течение дня до 1 раза в месяц у 4 (30,8%) больных ( $p > 0,05$ ), у 7 (53,8%) пациентов сохранилась более 1 раза в день, осталась без изменений (1 раз в день и 1 раз в месяц) по 1 (7,6%) пациенту. В данной группе ФР был выраженным по генерализованному показателю ФР, и терапия не оказала влияния на уровень выраженности ФР.

## 4.2. Оценка эффективности протаноидов в терапии феномена Рейно у пациентов с системной склеродермией

Оценка эффективности в зависимости от назначенной проведенной терапии далее проводилась только у пациентов с ССД ( $n=30$ ), так как они были наиболее многочисленными. В целом эти группы были сопоставимы по течению ФР. Динамика параметров течения ФР у пациентов с ССД на фоне длительного лечения ФР представлена в табл. 4.2.

**Таблица 4.2. Динамика основных характеристик феномена Рейно у пациентов с системной склеродермией**

	Группа алпростадила ( $n=11$ )		Группа илопроста ( $n=10$ )		Группа алпростадила и илопроста ( $n=9$ )		Межгрупповая $p$ #	
	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.
Активность ССД	2,5 [1,75; 4,25]	2 [1,5; 3,5]	3,5 [2; 4,5]	3,5 [1,75; 4,5]	6,5 [4,0; 7,5]	6,5 [4,0; 7,5]	и-ли>0,05 л-и>0,05 л-ли>0,05	и-ли>0,05 л-и>0,05 л-ли>0,05
Суммарный индекс тяжести ССД, $Me$ [25-й; 75 перцентили]	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
Рецидив язв (количество случаев)	-	0	-	0	-	1–3	-	>0,05
Ампутации фаланг (кол-во случаев)	0	0	5	0	0–7	0–7	>0,05	>0,05
Боль в пальцах (ВАШ, мм) $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	25 [0;51]	18,5 [0;50]	49 [40;57]	42,3 [0;90]	62 [50;100]	49,7 [30;70]	>0,05	>0,05
Частота атак ФР, % ( $n$ )								
1	0 (0)	27 (3)	0 (0)	40 (4)	11 (1)	33 (3)	>0,05	>0,05
2	18 (2)	18 (2)	10 (1)	30 (3)	11 (1)	11 (1)	>0,05	>0,05
3	82 (9)	55 (6)	90 (9)	30 (3)*	78 (7)	56 (5)	>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 протаноидами; 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 (многократно в течение дня)

Активность ССД, интенсивность боли по ВАШ, образование дигитальных язв, частота ампутаций пальцев были сопоставимы в группах лечения простаноидами. Тяжесть ССД в группе АИ была выше, чем у пациентов в группе А ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии илопростом (группа И) частота атак ФР уменьшилась с многократной в течение дня до 1 раза в месяц у 4 (40%) пациентов ( $p < 0,05$ ), с многократной в течение дня до 1 раза в день – у 2 (20%) пациентов, у 4 (40%) – не изменилась.

По результатам ответа на терапию простаноидами пациенты с ССД разделены на 2 подгруппы.

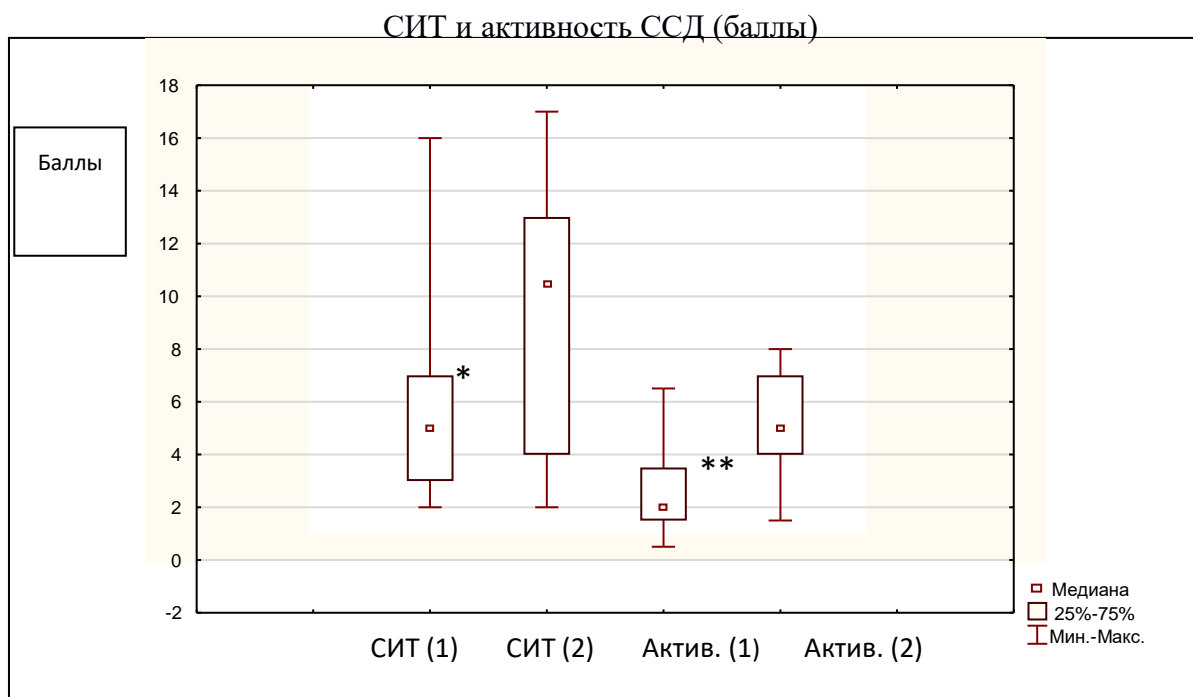
В 1-й подгруппе *ответчиками* ( $n=4$ ) были пациенты из группы А, остальные ( $n=15$ ), частично ответившие, были пролечены по следующей схеме: 6 пациентов – илопростом, 6 – алпростадилом, 3 – комбинированной терапией по 1 курсу А и И ( $n=1$ ), 1 курс А и 2 курса И ( $n=1$ ); 3 курса А и 1 курс И ( $n=1$ ). Следует отметить, что за весь период лечения у пациентов не было образования ДЯ, отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли (ВАШ до лечения 30 [0; 51], после лечения – 10 [0; 40];  $p=0,005$ ). В то время как онемение при атаке Рейно и частота атак Рейно не изменились после терапии более чем у половины больных. Средняя длительность ССД у пациентов данной группы составила 6 [1,5; 10] лет, длительность ФР – 8 [2; 17] лет. Активность ССД для данной группы в целом 2 [1,5; 3,5] баллов *EScSG*, СИТ (*Medsger's scale*) 5 [3; 7].

Во 2-й подгруппе ( $n=11$ , *неответившие* на простаноиды) терапия представлена следующим образом: у 4 пациентов – илопростом; 1 – алпростадилом; 6 – на комбинированной терапии (1 курс А и 2 курса И ( $n=3$ ), 1 курс А и 4 курса И ( $n=1$ ), 1 курс А и 8 курсов И ( $n=1$ ), 4 курса А и 1 курс И ( $n=1$ ). До лечения боль по шкале ВАШ составила 50 [0; 75], после лечения 50 [30; 70] ( $p > 0,05$ ), при этом следует отметить, что в 33% случаев ( $n=3$ ) интенсивность боли не изменилась, 44% ( $n=4$ ) – отметили усиление боли в пальцах кистей при атаке Рейно. Онемение за время наблюдения не изменилось на фоне терапии простаноидами. Урежение частоты ФР с постоянного до 1 раза в месяц

произошло у 3 пациентов, у 1 пациента отмечено учащение атак Рейно более 1 раза в день. На фоне терапии у 2 пациентов отмечено образование новых ДЯ (1–7), и у 2 пациентов проведены ампутации фаланг пальцев (2–5). Средняя длительность ССД у пациентов данной группы составила 8 [2; 12] лет, длительность ФР – 11 [2; 12] лет. Активность ССД для данной группы в целом составила 5 [4; 7] баллов *EScSG* ( $p_{1-2}=0,001$ ), СИТ (*Medsgers scale*) 10,5 [4; 13],  $p_{1-2}=0,012$  (рис. 4.2).

Таким образом, в подгруппе пациентов, ответивших или частично ответивших, на момент начала терапии длительность ССД и ФР была незначительно меньше, чем у неответчиков ( $p>0,05$ ). Ответ на терапию простаноидами был лучше у пациентов с меньшей тяжестью и неактивностью ССД ( $p<0,05$ ).

**Рисунок 4.2. 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

### 4.3. Оценка качества здоровья и жизни пациентов с ревматическими заболеваниями при различных вариантах лечения феномена Рейно

Оценка *качества здоровья* проводилась у всех пациентов с использованием опросника *HAQ*. Минимальные нарушения жизнедеятельности были выявлены в группе контроля и исходно в группе А, умеренные – в группах И и АИ (табл. 4.3).

Таблица 4.3. Динамика показателей качества здоровья в группах лечения простаноидами и в группе контроля

Группы	<i>HAQ</i> до лечения, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	<i>HAQ</i> после лечения, <i>Me</i> [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  $p < 0,05$

Статистически значимые умеренные нарушения жизнедеятельности были выявлены у пациентов при включении в исследование в группе И, по сравнению с группой контроля ( $p=0,016$ ). После терапии в группе И отмечалось незначительное улучшение показателя по *HAQ* ( $p > 0,05$ ). В группах А и АИ не произошло изменений качества жизнедеятельности пациентов.

Оценка *качества жизни* пациентов проводилась по опроснику *SF-36*. Полученные результаты представлены в табл. 4.4.

В группе терапии *илопростом* по всем шкалам, кроме интенсивности боли (*BP*), исходно были получены более низкие баллы по сравнению с другими группами лечения простаноидами ( $p > 0,05$ ). По шкалам физического функционирования (*PF*;  $p=0,011$ ), общего здоровья (*GH*;  $p=0,037$ ), эмоционального состояния (*RE*,  $p=0,024$ ), физического (*Total PH*;  $p=0,001$ ) и

психологического (*Total MH*;  $p=0,03$ ) компонентов здоровья, жизненной активности (*VT*;  $p=0,037$ ) исходно получены статистически значимо низкие баллы, по сравнению с группой контроля. Через три года наблюдения по шкалам интенсивности боли (*BP*), социального функционирования (*SF*), общего здоровья (*GH*) и психического здоровья (*MH*) отмечалось недостоверное ухудшение качества жизни на 9–14% ( $p>0,05$ ) и улучшения показателей по другим шкалам на 9–42% ( $p>0,05$ ).

Таблица 4.4. Динамика показателей качества жизни пациентов за 3 года наблюдения

Критерий <i>SF-36</i>	Исходный уровень, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]			Уровень качества жизни через 3 года, динамика в %			Группа контроля, $n=30$
	Группа А ( $n=17$ )	Группа И ( $n=10$ )	Группа АИ ( $n=13$ )	Группа А ( $n=17$ )	Группа И ( $n=10$ )	Группа АИ ( $n=13$ )	
<i>PF</i>	21,5 [13; 27,5]	13 <sup>#</sup> [11; 14]	16 [12; 24]	-4,5	+42,8	0	21 [17; 24]
<i>RP</i>	4,5 [4; 6,5]	4,0 [4; 4]	5 [4; 6]	-5,0	+12,5	-22,5	5,5 [4; 7]
<i>BP</i>	3,0 [1,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0	-14,2	+30 <sup>##</sup>	2 [2; 3]
<i>GH</i>	13,5 [12,0; 17,9]	9,0 <sup>#</sup> [9,0; 13,0]	15,0 [14,0; 17,0]	-4,5	-9,1 <sup>#</sup>	-25,0	14 [12,0; 15,0]
<i>Total PH</i>	36,55 [27,7; 46,3]	21,9 <sup>##</sup> [19,3; 27,6]	37,16 [24,5; 44,23]	-10,95	+41,7	-8,5 <sup>#</sup>	37,3 [31,15; 43,97]
<i>VT</i>	14,0 [9,0; 16,0]	9,0 <sup>#</sup> [9,0; 12,0]	11,5 [10,0; 14,0]	-11,4	+4,6	+13,3	13,5 [12,0; 16,0]
<i>SF</i>	7,0 [6,0; 8,5]	6,0 [4,0; 7,0]	8,0 [3,0; 8,0]	-8,9	-13,2	-6,06	7,0 [6,0; 9,0]
<i>RE</i>	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 <sup>#</sup>	4,0 [4,0; 4,0]	0	+14,3	-13,5 <sup>*#</sup>	5,0 [4,0; 6,0]

		[3,0; 17,0]					
<b><i>MH</i></b>	20,5 [16,5; 21,5]	17,0 [14,0; 22,0]	20,0 [16,0; 20,0]	-2,6	-13,9	-2,3	21 [18,0; 23,0]
<b><i>Total MH</i></b>	40,14 [34,8; 44,1]	28,2 <sup>#</sup> [27,1; 33,0]	38,89 [23,0; 41,8]	-0,8	-3,4	-1,8 <sup>#</sup>	45,75 [35,4; 52,1]

*Примечание:* *PF* – физическое функционирование, *RP* – ролевая деятельность, *BP* – телесная боль, *GH* – общее здоровье, *Total PH* – физический компонент здоровья, *VT* – жизнеспособность, *SF* – социальное функционирование, *RE* – эмоциональное состояние, *MH* – психическое здоровье, *Total MH* – психологический компонент здоровья; \* – по критерию Вилкоксона при сравнении с исходными показателями  $p < 0,05$ ; # – с использованием двустороннего критерия Манна-Уитни при сравнении различий между группами  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$

В группе терапии алпростадиллом по всем показателям, кроме интенсивности боли (*BP*), исходно были умеренные изменения качества жизни. Не выявлено статистически значимых различий между группами лечения и с группой контроля. Необходимо отметить, что через 3 года наблюдения отмечалось недостоверное ухудшение качества на 1–11% по всем шкалам, кроме эмоционального состояния ( $p > 0,05$ ).

В группе АИ исходно отмечались умеренные нарушения качества жизни по всем шкалам, кроме интенсивности боли (*BP*). После терапии в данной группе произошло статистически значимое ухудшение по шкале эмоциональное состояние (*RE*,  $p = 0,043$ ). Через 3 года наблюдения статистически значимые изменения, по сравнению с группой контроля, произошли по шкале *BP* ( $p = 0,005$ ) в виде улучшения на 30%, а по шкалам *RE*, *Total PH* и *Total MH* в виде ухудшения на 13,5% ( $p = 0,028$ ), 8,5% ( $p = 0,049$ ) и 1,8% ( $p = 0,035$ ), соответственно.

#### 4.4. Динамика профиля цитокинов на фоне терапии простаноидами

Поиск серологических маркеров активности ССД и прогрессирования дигитальной ишемии при ФР, в частности цитокинов периферической крови, является актуальной задачей в современной медицине [18]. В нашей работе была проведена оценка цитокинового профиля у пациентов с различными РЗ и получены следующие данные, представленные в табл. 4.5.

Таблица 4.5. Уровень цитокинов крови у больных с феноменом Рейно при различных вариантах лечения, нг/мл

Группы терапии	Алпростадил (n=17)		Илопрост (n=10)		Алпростадил, илопрост (n=13)		Межгрупповая $p^{\#}$ после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
<b>Цитокины</b> (норма, нг/мл)							
<b><math>\gamma</math>-ИФ</b> (0–10)	0,1 [0,01; 0,1]	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 0,13]	0,2 [0,1; 24,3]	0,1 [0,01; 0,105]*	>0,05
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b> (0–6)	0,16 [0,1; 7,6]	15,82 [8,41; 23,1]*	0,065 [0,02; 10,0]	5,27 [0,1; 5,32]	0,1 [0,01; 5,38]	5,97 [0,01; 18,0]	>0,05
<b>ИЛ-1</b> (50-1000)	401,3 [202; 574]	712,5 [253; 1129]*	625,5 [286; 886]	857,5 [837; 1069]	451 [350; 826]	811,6 [488; 941]*	>0,05
<b>ИЛ-4</b> (0-13)	0,11 [0,1; 0,92]	0,11 [0,11; 0,12]	0,11 [0,1; 8,68]	2,8 [0,12; 5,49]	0,125 [0,01; 0,44]	0,1 [0,08; 0,12]	>0,05
<b>ИЛ-6</b> (0-10)	0,1 [0,1; 0,58]	2,62 [0,78; 6,24]	4,0 [1,6; 8,08]	1,92 [0,1; 2,8]	0,01 [0,01; 1,58]	2,11 [0,1; 6,51]	>0,05
<b>ИЛ-8</b> (0-10)	5,81 [2,02; 9,32]	15,59 [6,18; 23,3]	11,8 [3,64; 16,7]	24,1 [24,01; 24,4]	12,2 [7,19; 19,81]	12,27 [7,08; 23,74]	>0,05

*Примечание:* нормы из тест-системы с использованием реактивов Вектор-Бест, метод ИФА;  
\* – по критерию Вилкоксона при сравнении с исходными показателями  $p < 0,05$ ;  
# – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами после лечения

В группе АИ у пациентов после лечения произошло существенное снижение уровня провоспалительного  $\gamma$ -ИФ ( $p=0,016$ ). В группе А увеличился уровень ФНО- $\alpha$  после лечения и превысил нормальные значения ( $p=0,027$ ). В ходе лечения отмечено статистически значимое повышение уровня



провоспалительного цитокина ИЛ-1 в группе А ( $p=0,017$ ) и в группе АИ ( $p=0,021$ ). Во всех группах после лечения наблюдалось незначимое повышение уровня ИЛ-8 ( $p>0,05$ ). Противовоспалительный ИЛ-4 и провоспалительный ИЛ-6 во всех группах был в пределах нормальных значений ( $p>0,05$ ).

Учитывая, что 75% пациентов из пролеченных протаноидами были пациенты с ССД, нами проведена отдельная оценка уровня цитокинов крови у данных пациентов (табл. 4.6).

**Таблица 4.6. Уровень цитокинов крови у больных с феноменом Рейно на фоне системной склеродермии при различных вариантах лечения (Me [25-й; 75-й перцентили], нг/мл)**

Группы терапии	Алпростадил (n=11)		Илопрост (n=10)		Алпростадил, илопрост (n=9)		Межгрупповая $p^{\#}$ после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
<b>Цитокины</b> (норма, нг/мл)							
<b><math>\gamma</math>-ИФ</b> (0–10)	0,1 [0,01; 0,1]	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 0,13]	4,95 [0,1; 35,5]	0,1 [0,01; 0,105]*	$>0,05$
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b> (0–6)	0,13 [0,1; 7,6]	18,2 [8,41; 32,4]*	0,065 [0,02; 10,0]	5,27 [0,1; 5,32]	0,1 [0,01; 7]	5,5 [0,01; 18]	$>0,05$
<b>ИЛ-1</b> (50-1000)	564,6 [202; 602]	683,3 [253; 849]	625,5 [286; 886]	857,5 [837; 1069]	505 [316; 1284]	811,6 [547; 945]	$>0,05$
<b>ИЛ-4</b> (0-13)	0,1 [0,05; 31,7]	0,11 [0,11; 0,12]	0,11 [0,1; 8,68]	2,8 [0,12; 5,49]	0,1 [0,01; 0,44]	0,1 [0,01; 0,1]	$>0,05$
<b>ИЛ-6</b> (0-10)	0,1 [0,1; 0,12]	1,66 [0,05; 2,62]	4,0 [1,6; 8,08]	1,92 [0,1; 2,8]	0,01 [0,01; 0,54]	2,11 [0,31; 9,5]	$>0,05$
<b>ИЛ-8</b> (0-10)	6,62 [5,24; 11,4]	13,9 [6,35; 21,3]	11,8 [3,64; 16,7]	24,1 [24,01; 24,4]	12,8 [8,9; 19,1]	16,07 [9,08; 23,74]	$>0,05$

*Примечание:* нормы из тест-системы с использованием реактивов Вектор-Бест, метод ИФА;

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

$\#$  – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении различий между группами после лечения

Как видно из представленной выше таблицы 4.6, у пациентов с ССД средний уровень цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 крови был в пределах нормальных

значений. Исходно уровень  $\gamma$ -ИФ крови в группе АИ был выше диапазона нормальных значений ( $p<0,05$ ). Уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов с ССД в группе А после лечения был повышен ( $p<0,05$ ). Уровень ИЛ-8 был повышен во всех группах лечения.

Также была проведена оценка полученных результатов уровня цитокинов в зависимости от ответа на терапию простаноидами у пациентов с ССД (табл. 4.7).

**Таблица 4.7. Уровень цитокинов крови у больных с феноменом Рейно при системной склеродермии, нг/мл**

Группы пациентов	Пациенты с ССД (n=30)				p при сравнении по подгруппам	
	1-я подгруппа – ответчики, n=19		2-я подгруппа – неответчики, n=11			
Цитокины (норма, нг/мл)	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$\gamma$ -ИФ (0–10)	0,1 [0,01; 0,14]	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 24,3]	0,1 [0,1; 0,1]*	0,25	0,625
ФНО- $\alpha$ (0–6)	0,1 [0,07; 7,6]	11,2 [5,5; 21,2]	0,1 [0,05; 2,77]	4,6 [0,05; 13,04]	0,377	0,92
ИЛ-1 (50-1000)	406,7 [202,4; 602,0]	834,65 [263,3; 864,3]	661,6 [408,9; 886,1]	837,3 [625,0; 861,5]	0,078	078
ИЛ-4 (0-13)	2,56 [0,01; 8,68]	0,11 [0,06; 0,115]	0,105 [0,1; 0,135]	0,1 [0,1; 5,49]	0,15	0,15
ИЛ-6 (0-10)	0,1 [0,01; 0,58]	1,66 [0,01; 2,1]	0,1 [0,1; 1,58]	2,13 [0,52; 1,8]	0,99	0,92
ИЛ-8 (0-10)	11,8 [6,62; 16,72]	17,28 [6,35; 24,01]	8,88 [3,64; 13,4]	19,5 [9,9; 24,4]*	0,27	0,71

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

При динамическом наблюдении в 1-й подгруппе пациентов с ССД, ответивших на терапию простаноидами, отмечались недостоверное девятикратное повышение уровня ФНО- $\alpha$  после лечения ( $p=0,085$ ) и ИЛ-8 до и после лечения в 1,5–2 раза ( $p=0,656$ ). Во 2-й подгруппе, не ответивших на терапию простаноидами, был повышен уровень  $\gamma$ -ИФ до лечения в 2 раза, и получено статистически значимое его снижение до нормальных значений после лечения ( $p=0,046$ ). Также в данной подгруппе пациентов отмечалось статистически значимое повышение показателя ИЛ-8 в 1,7 раз ( $p=0,049$ ) после лечения.

## 5. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ И ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОМЕНОМ РЕЙНО ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### 5.1. Функциональное состояние легких у пациентов с феноменом Рейно при ревматических заболеваниях

Учитывая, что изменения во внутренних органах у пациентов с системными РЗ часто обусловлены сосудистым поражением, в том числе являющиеся эквивалентом ФР мы оценили динамику функционального состояния легких, сердца и почек у обследованных пациентов на фоне лечения протаноидами. Для определения функционального состояния легких на фоне лечения ФР проведена оценка ФЖЕЛ (табл. 5.1, рис.5.1).

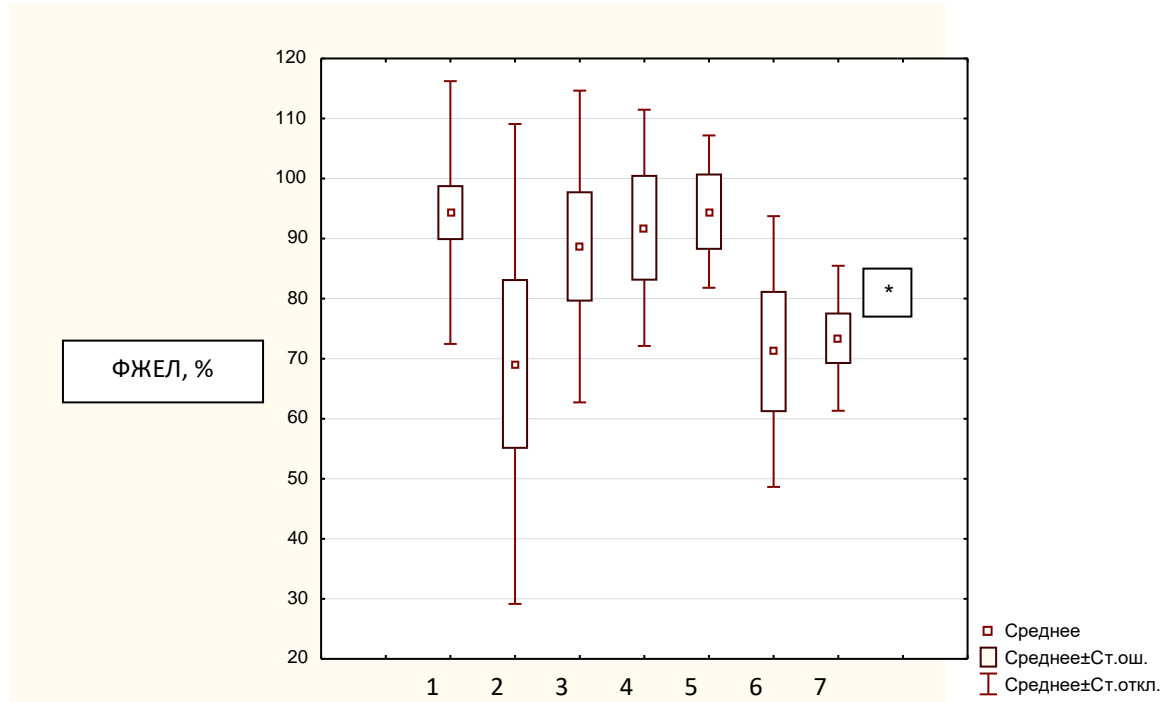
*Таблица 5.1. Динамика параметра функции внешнего дыхания у пациентов с ревматическими заболеваниями, % от должного*

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 соответствующим показателем в группе контроля  $p < 0,05$

В группе И отмечалось исходно низкое 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 ( $p = 0,016$ ).

Рисунок 5.1. Диаграмма показателей ФЖЕЛ за три года наблюдения



1 – группа контроля; 2, 3 – группа И до, после лечения; 4, 5 – группа А до, после лечения; 6, 7 – группа АИ до, после лечения; \* – по двустороннему критерию Манна-Уитни при сравнении с соответствующим показателем в группе контроля  $p < 0,05$

Одной из причин рестриктивных нарушений вентиляции легких, кроме ИПЛ, может быть легочная артериальная гипертензия [11]. Для определения СДЛА в нашем исследовании была проведена ЭхоКГ (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Динамика систолического давления в легочной артерии за три года наблюдения, 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 <sup>^^</sup> [26; 29]	29,5 [23,3; 35,7]

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

Легочная гипертензия выявлена во всех группах лечения и в группе контроля, без существенной динамики в течение трех лет наблюдения и лечения ( $p>0,05$ ).

Одной из причин развития ЛАГ при ССД может быть поражение сердца, как на фоне основного заболевания, так и на фоне сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, поражение клапанного аппарата, артериальная гипертензия и др.) [13]. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у наших пациентов будут рассмотрены в рамках кардиоренального континуума в главе 5.2.

## 5.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с феноменом Рейно при ревматических заболеваниях

Пациенты были сопоставимы по возрасту во всех группах лечения. Для корректного суждения о влиянии протаноидов на параметры сердечно-сосудистой системы в течение периода длительностью 3 года, мы оценивали изменения некоторых полученных факторов риска до и после лечения (табл. 5.3).

**Таблица 5.3 Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и динамика некоторых кардиоренальных параметров у пациентов с ФР при РЗ**

Показатель	Группы лечения протаноидами						Группа контроля (n=30)	Межгрупповая p	
	Группа А (n=17)		Группа И (n=10)		Группа АИ (n=13)				
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		До	После
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
Анамнез курения, n (%)	0	0	0	0	1 (8)	1 (8)	1 (3,3)	>0,05	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 <sup>###</sup> [5,6; 7,2]	5,9 <sup>#</sup> [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 кислота, мкмоль/л	233 [226; 298]	230 [210; 278]	223 [180; 309]	250 [191; 298]	229,5 [181; 310]	229,5 [186; 279]	277,3 [227,1; 336]	>0,05	>0,05
Абдоминальное ожирение, n (%)	8 (47) <sup>^</sup>	-	0 (0) <sup>^</sup>	-	2 (15)	-	10 (33)	А-И <0,05	-
Артериальная гипертония, n (%)	9 (52,9)	9 (52,9)	5 (50)	5 (50)	6 (46,1)	6 (46,1)	12 (40)	>0,05	>0,05
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	77 <sup>#</sup> [62; 83]	69,5 <sup>##</sup> [64; 81]	85 [74; 102]	87 [80; 102]	87 [86; 89]	78 <sup>#</sup> [57; 87]	88 [71; 98]	А-И >0,05 АИ-И >0,05 А-АИ= 0,048	>0,05
ХБП 3а и 3б стадий, 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
Общий сердечно- сосудистый 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:* ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; \* – с использованием критерия Вилкоксона при сравнении различий внутри группы  $p < 0,001$ ; # – 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,  $\chi^2$  с поправкой Йетса при сравнении различий с группой контроля  $p < 0,05$

Курение отмечено в группе пациентов комбинированной терапии и в группе контроля, но не имело статистически значимых различий с двумя другими группами ( $p > 0,05$ ). Повышение уровня общего холестерина крови выявлено в группе А, и было выше, чем в группе контроля ( $p = 0,0007$ ). В то же время абдоминальное ожирение диагностировалось чаще в группе А и в группе контроля, чем в группе И ( $p = 0,046$ ). Уровни глюкозы натощак и мочевой кислоты как компонентов метаболического синдрома в наших группах не превышали нормальных значений и не имели статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Артериальная гипертония была диагностирована во всех группах, и не имела статистически достоверной разницы внутри групп до и

после лечения ( $p > 0,05$ ). Снижение рСКФ по формуле *СКД-EPI* выявлено во всех группах, статистически значимо в группе А по сравнению с группой АИ ( $p_{А-АИ} = 0,048$ ) и группой контроля ( $p_{К-А} = 0,032$ ). Согласно классификации *KDIGO* (2012), во всех группах данное незначительное снижение СКФ соответствовало 2 стадии ХБП, что, возможно, обусловлено наличием сопутствующей патологии (артериальной гипертензии, волчаночного нефрита, мочекаменной болезни). Общий сердечно-сосудистый риск во всех группах был низкий ( $p > 0,05$ ).

Как видно из табл. 5.3, не отмечено значимой динамики исследуемых параметров до и после лечения.

Динамика некоторых параметров внутрисердечной гемодинамики и ТИМ представлена в табл. 5.4.

**Таблица 5.4. Динамика некоторых параметров ЭхоКГ и ТИМ у пациентов с феноменом Рейно при ревматических заболеваниях**

Показатель	Группы лечения протаноидами						Группа контроля (n=30)	Межгрупповая p	
	Группа А (n=17)		Группа И (n=10)		Группа АИ (n=13)			До леч.	После леч.
	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.			
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 <sup>2</sup>	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
Диастолич. дисфункция ЛЖ	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

*Примечание:* ТИМ – величина комплекса интима-медиа, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, диастолич. дисфункция ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; \* – по критерию Вилкоксона  $p < 0,01$

Структурно-функциональное изменение сердца оценивалось по расчетному ИММЛЖ, показатели которого во всех группах не превышали

нормальных значений ( $p>0,05$ ). При этом ДД ЛЖ в группе И и в группе контроля соответствовала ригидному типу, в группах А и АИ – псевдонормальному типу, с уменьшением показателя  $E/e'$  в последних двух группах после терапии простаноидами ( $p=0,0076$  и  $p=0,0076$ , соответственно). На фоне лечения простаноидами наблюдается улучшение диастолической функции сердца.

Измерение величины комплекса интима-медиа (ВКИМ) проводилось только в группах лечения простаноидами: было отмечено увеличение ВКИМ в группе А после лечения и в группе АИ до лечения, но не выявлено статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ).

Мы оценивали также кардиоваскулярную патологию у обследованных пациентов до и после лечения простаноидами (табл. 5.5).

**Таблица 5.5. Кардиоваскулярная патология у обследованных пациентов на фоне лечения**

Показатель	Группы лечения простаноидами						Группа контроля (n=30)	Межгрупповая p*	
	Группа А (n=17)		Группа И (n=10)		Группа АИ (n=13)			До леч.	После леч.
	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.			
ЦВБ (ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, ТИА), n (%)	0	0	0	0	0	0	2 (7)	>0,05	>0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	0	0	0	0	0	0	2 (7)	>0,05	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность: I ФК, n (%)	3 (17,6)	3 (17,6)	0	0	4 (31)	4 (31)	6 (20)	>0,05	>0,05
II ФК, n (%)	8 (47)	8 (47)	1 (10)	0	1 (7,6)	1 (7,6)	5 (16,6)	А-АИ <0,05 К-А <0,05	А-И <0,05 К-А <0,05
III ФК, n (%)	1 (5,8)	1 (5,8)	2 (20)	2 (20)	6 (46)	5 (38)	0	А-АИ <0,05 К-АИ <0,05	К-АИ <0,05



IV ФК, <i>n</i> (%)	0	0	1 (10)	0	0	0	0	>0,05	>0,05
Хроническая болезнь почек 5 стадии, <i>n</i> (%)	0	0	0	0	0	0	0	>0,05	>0,05

*Примечание:* \* – *p* по критерию  $\chi^2$  Пирсона; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФК – функциональный класс

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.

### Клиническое наблюдение 1

*Пациентка Ш.* (и/б №14085/825), 52 года, поступила в ревматологическое отделение БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» 16.10.2015 года с диагнозом: Системная склеродермия, диффузная форма, хроническое течение, активность 4,5 балла (по *EScSG*), суммарный индекс тяжести (*Medsger's scale*) 14 баллов, трехфазный феномен Рейно (капилляроскопически поздний неактивный склеродермический тип), поражение легких (интерстициальное заболевание легких, базальный пневмосклероз, ДН 3 ст. по смешанному типу с преобладанием рестриктивных изменений, легочная гипертензия умеренной степени по ЭхоКГ), сердца (синусовая тахикардия, миокардиодистрофия, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса), серозных оболочек (адгезивный перикардит), желудочно-кишечного тракта (рефлюкс-эзофагит, гастрит), нервной системы (дистальная сенсомоторная аксонально-демиелинизирующая полинейропатия нижних конечностей по данным ЭМГ). Сопутствующий диагноз: Системный остеопороз, осложненный множественными переломами тел позвонков (компрессионные переломы тел позвонков *Th7, Th8, Th11, L3*). Артериальная гипертензия III стадии, 3 степени, риск 4. ХСН 2А ФК 3. Хронический обструктивный бронхит. ДНЗ.

При поступлении предъявляла жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника ноющего характера, усиливающиеся при движении, на онемение, судороги, посинение, побеление пальцев кистей и стоп, на плотный отек верхних конечностей, на невозможность сжать кисти в кулак, тянущую боль в правом предплечье. Отеки на ногах в течение дня. Трофические язвы в области II пальца левой кисти, IV пальца правой кисти, в области локтевых суставов с наружной стороны, потемнение кончиков пальцев. Одышка при ходьбе, при разговоре. Выраженные боли в ногах (в области тазобедренных суставов) при ходьбе, принимает трамадол. Ограничение открывания рта. Затруднения при проглатывании сухой пищи. Постоянно принимает карведилол 12,5 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, пентоксифиллин 300 мг/сут.

Из анамнеза: считает себя больной с 2000 года, когда впервые появились побеление и посинение пальцев кистей и стоп. Впервые за медицинской помощью обратилась в 2002 году к участковому терапевту, которым была направлена к ревматологу РКДЦ. Был выставлен диагноз «Болезнь Рейно». Принимала пентоксифиллин, актовегин (лечилась амбулаторно). В 2004 году стационарное лечение в кардиоревматологическом отделении БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». В 2006 году появились язвы на пальцах кисти, плотный отек, индурация правого предплечья. Впервые был выставлен диагноз «ССД». Начата терапия глюкокортикоидными (метилпреднизолон 8–12 мг/сут). С 2007 года ежегодно 3–4 раза в год госпитализируется по поводу данного заболевания. В ноябре 2014 года по поводу феномена Рейно с трофическими нарушениями начата терапия препаратом Иломедин® №5 каждые 3 месяца, с декабря 2014 года по поводу интерстициального заболевания легких на фоне системной склеродермии индуцирована терапия Циклофосфаном® 500 мг, с незначительным эффектом. На фоне постоянного приема Метипреда® 12 мг развивается системный глюкокортикоидный остеопороз, осложненный множественными переломами тел позвонков, назначена антиостеопоретическая терапия алендроновой кислотой. Для дальнейшей терапии Циклофосфаном и Иломедином® пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение.

Из анамнеза жизни: хронический обструктивный бронхит, гипертоническая болезнь, катаракта обоих глаз (оперированная).

Аллергологический анамнез: без особенностей. Вредных привычек нет. Инвалид 2 группы с 2012 года. Пенсионер.

Гинекологический анамнез: Б–10, Р–2, А–6, В–2. Менопауза с 48 лет.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Вес 56 кг. Рост 158 см. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Амиотрофия. В легких дыхание жесткое, сухие хрипы в нижних отделах, перкуторно легочной звук. Тоны сердца ритмичные. АД 140/80 мм рт.ст. ЧСС 78 в мин. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отриц. с обеих сторон.

Локальный статус. Амимичность лица. «Кисетный рот». Нарушение осанки – выраженный грудной кифоз, выпячивание живота. Походка шадящая, «утиная» походка. Сгибательные контрактуры пальцев кисти. Склеродактилия. Рубчики концевых фаланг пальцев кистей. Деформация суставов кистей, уплотнение кожи кисти. Не может сжать кисть в кулак. Цианоз пальцев кистей и стоп. Трофические язвы II пальца левой кисти, IV пальца правой кисти. Ампутационные культы I, III пальцев правой стопы (с 2011 года). Трофические язвы в области локтевых суставов по наружной поверхности. Ограничение движений в тазобедренных суставах. Болезненность при пальпации вдоль позвоночника.

Лабораторно-инструментальные обследования:

В общем анализе крови: гемоглобин – 145 г/л, эритроциты –  $4,74 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $420 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $11,4 \times 10^9/л$ , СОЭ 8 мм в час.

Показатели крови: АлАТ 16 Ед/л; АсАТ 17 Ед/л; глюкоза крови 5,01 ммоль/л; общий белок 76,9 г/л, альбумины 40 г/л, мочевиная кислота 180 мкмоль/л, креатинин 109 мкмоль/л, калий сыворотки 3,75 ммоль/л, кальций ионизированный 1,17 ммоль/л, общий холестерин 7,3 ммоль/л, РФ 11,7, СРБ 0,28 мг/дл (N 0–0,5), ЦИК 8 ед/л, ЛДГ 456 Ед/л, С3 1,58 г/л, С4 0,21 г/л.

СКФ по формуле *СКД-EPI* 50 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Цитокиновый профиль: до лечения ИЛ-1 886,1 нг/мл, ИЛ-4 0,1 нг/мл, ИЛ-6 0,1 нг/мл, ИЛ-8 24,4 нг/мл, ФНО- $\alpha$  0,1 нг/мл,  $\gamma$ -ИФ 0,1 нг/мл

После лечения ИЛ-1 837,1 нг/мл, ИЛ-4 0,12 нг/мл, ИЛ-6 0,1 нг/мл, ИЛ-8 24,1 нг/мл, ФНО- $\alpha$  0,1 нг/мл,  $\gamma$ -ИФ 0,1 нг/мл

Общий анализ мочи: св/желтая, прозрачная, уд. вес 1010, белок 0, лейкоциты 0-1 в п/зр., эритроциты 0-1 в п/зр

Капилляроскопия: Плотность капилляров равномерно уменьшена, размер капилляров обычный, аваскулярные участки есть, кустовидных капилляров и геморрагий нет. Заключение: поздний неактивный склеродермический тип.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 92 в мин. Признаки блокады передней ветви ЛНПГ.

ЭхоКГ: размеры камер сердца в пределах нормы. Систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу. НМК 1 ст., НТК 1 ст. Признаки умеренной легочной гипертензии (32 мм рт.ст). Атеросклероз аорты.

Компьютерная томография органов грудной клетки: компрессионные переломы тел *Th7*, *Th8*, *Th11* позвонков на фоне остеопороза. Очаговых, инфильтративный образования в легких не выявлено. Выраженное усиление междолькового, внутрималькового интерстиция, особенно в базальных сегментах нижних долей легких со снижением их прозрачности. Бронхи проходимы, стенки их неравномерно утолщены. Жидкости в плевральных полостях нет. Костальная плевра в задних отделах неравномерно утолщена за счет наложений фиброзного характера. Липоматоз средостения. Кардиомегалия. Заключение: КТ-данных за объемный процесс в легких не выявлено. КТ-признаки диффузного интерстициального заболевания легких. Деформирующий бронхит 2 ст. Центральный венозный застой 1 ст. Пневмо-плеврофиброз.

Функция внешнего дыхания: данные за смешанный характер вентиляционных нарушений с выраженным преобладанием рестриктивных изменений. Резкое снижение ЖЕЛ 42% (III степень). Бронхолитическая проба отрицательная.

Тест 6-минутной ходьбы: пройдено 320 метров. До нагрузки АД 148/104 мм рт.ст. ЧСС 88 в минуту. После нагрузки АД 166/100 мм рт.ст. ЧСС 108 в минуту. Через 5 минут после нагрузки АД 151/103 мм рт.ст. ЧСС 90 в минуту. Соответствует ХСН ФК 2.

ТИМ в стандартизированных участках: по общей сонной артерии  $D=0,7$  мм,  $S=0,7$  мм, в области бифуркации общей сонной артерии  $D=0,8$  мм,  $S=0,7$  мм, в брахиоцефальном стволе = 0,7 мм, дифференция на слои умеренно нарушена.

По результатам лабораторного обследования выявлено повышение ЛДГ до 456 Ед/л (норма 235–450 Ед/л), повышение ИЛ-8 до 24,4 нг/мл.

Таким образом, пациентке с достоверным диагнозом ССД с 2006 года назначен метилпреднизолон 8–12 мг/сут, с декабря 2014 года принимала

циклофосфамид внутривенно капельно (суммарно доза составила 2,5 грамма), Дебют ФР в 40 лет, ССД – в 44 года. Длительность ФР 12 лет. ДЯ пальцев рук с 2006 года (в 44-летнем возрасте). До начала терапии илопростом у пациентки были язвенно-некротические изменения левой кисти (II палец), правой кисти (IV палец), сухие некрозы дистальных фаланг пальцев рук, проведены ампутации I, III пальцев правой стопы (2011год). Частота атак ФР постоянная (более 1 раза в день). Препаратом выбора в лечении стал илопрост 20 мкг, который назначался курсами с ноября 2014 года №5, с последующим введением каждые 3 месяца по №5 в течение 2015 года. На фоне терапии илопростом отмечено полное заживление язв, отсутствие случаев ампутаций фаланг, и не наблюдалось образование новых ДЯ. Произошло урежение частоты атак ФР с постоянного до 1 раза в месяц, но отмечено сохранение боли по ВАШ 55 мм. Уровень ИЛ-8 уменьшился до 24,1 нг/мл, ЛДГ без изменений 456 Ед/л. Применение илопроста в данном клиническом примере оказалось эффективным в отношении снижения частоты атак ФР и заживления ДЯ, отсутствия образования новых ДЯ.

### **Клиническое наблюдение 2**

*Пациентка М.* (и/б №14063/599), 51 год, поступила в ревматологическое отделение БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» 09.10.2014 года с диагнозом: ССД, лимитированная форма, хроническое течение, активность 5,5 баллов (по *EScSG*), суммарный индекс тяжести (*Medsger's scale*) 7 баллов, трехфазный ФР (капилляроскопически поздний активный склеродермический тип), с поражением суставов (артралгии), телеангиэктазии, позитивность по анти-центромере *B*.

Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца. Безболевая ишемия миокарда (Холтер). Артериальная гипертензия III стадии, 3 степени, риск 4. Нарушение ритма сердца по типу одиночной суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолий. Атеросклероз аорты. ХСН 1, ФК2.

При поступлении предъявляла жалобы на зябкость, посинение с последующим побелением кончиков пальцев кистей на холоде, затем покраснение в тепле, длительно не заживающие болезненные трещинки (на 2 пальце правой кисти); одышка при подъеме в гору, иногда при подъеме на лестницу на 1 пролет; сухость в глазах, снижение зрения; периодические головные боли; сухость во рту; боли в локтевом суставе слева при нагрузках (подъеме тяжестей), отечность тыла левой стопы; боли в левом коленном суставе при спуске по лестнице; в мелких суставах кистей, стоп, периодически изжога после еды (хлебобулочные изделия, капуста и т.д.), если не принимает регулярно омепразол; затруднение глотания (пищу запивает водой). Утренняя скованность в течение 15 минут. Ощущение стянутости кожных покровов кистей, голеней.

На момент включения в исследование принимала метилпреднизолон 4 мг/сут, амлодипин 5 мг 2 раза в день, лизиноприл 10 мг/сут.

Из анамнеза: считает себя больной с 1989 года (в возрасте 26 лет), когда появилось изменение цвета пальцев кистей – побеление и посинение, образовалась язвочка в области кончика 2 пальца правой кисти, получала лечение у хирурга с полным заживлением язвочки. Начало заболевания с лета 2013 года, ни с чем связать не может. Появились интенсивные боли в стопах, консультирована терапевтом, диагноз: подагрический артрит. Принимала НПВС, боли купированы не полностью. С июля 2013 года появились отеки и боли в кистях, консультирована ревматологом, выявлены положительные антитела к центростре, установлен диагноз: ССД. Назначен Метипред® 4 мг/сут, Танакан®, Лозап®. С сентября 2013 г. получает курсовое лечение Вазапраном®, состояние на фоне лечения стабильное. Госпитализирована планово для введения Вазапранана®.

Из анамнеза жизни. Аллергоанамнез: Предуктал® – крапивница. Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания, сифилис.

Гинекологический анамнез: беременности не было. Менопауза с 51 года.

Вредные привычки отрицает.

Наследственность: у отца – рак легких, у матери – острое нарушение мозгового кровообращения, у бабушки – рак молочной железы, у сестры – сахарный диабет. Трудовой анамнез: работает, экономист.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Конституция нормостеническая, повышенного питания. Кожные покровы физиологической окраски. Лимфоузлы подчелюстные не увеличены, безболезненные при пальпации. Дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 68 в минуту. АД 150/90 мм рт.ст. Живот мягкий, слегка болезненный в эпигастральной области. Печень не увеличена, безболезненная. Почки, селезенка не пальпируются. Отечность обеих стоп.

*Status localis:* кушингоид. Маскообразное лицо, кисетный рот. Уплотнение, отечность кожи пальцев кистей. Кисти на ощупь холодные, «мраморность» кистей. Дистрофические изменения ногтевой пластинки на II пальце правой кисти, трещинка на II пальце правой кисти. Болезненность при пальпации в области локтевых, левого коленного сустава, мелких суставов стоп. Движения в суставах в полном объеме.

Лабораторно-инструментальные обследования:

В общем анализе крови: гемоглобин – 162 г/л, эритроциты –  $5,21 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $183 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $9,9 \times 10^9/л$ , СОЭ 2 мм в час.

Показатели крови: АЛАТ – 17 Ед/л, АсАТ – 20 Ед/л, глюкоза крови – 5,34 ммоль/л, мочевиная кислота – 449 мкмоль/л, креатинин – 113 мкмоль/л, калий сыворотки – 3,9 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,23 ммоль/л, общий холестерин – 4,2 ммоль/л, РФ 20,1, СРБ 0,12 мг/дл (N 0–0,5), ЦИК – 10 ед/л, С3 1,13 г/л, С4 0,3 г/л.

СКФ по формуле *СКД-EPI* – 51 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Цитокиновый профиль: до лечения ИЛ-1 555,3 нг/мл, ИЛ-4 0,01 нг/мл, ИЛ-6 0,1 нг/мл, ИЛ-8 0,1 нг/мл, ФНО- $\alpha$  0,1 нг/мл,  $\gamma$ -ИФ 0,01 нг/мл.

После лечения ИЛ-1 1397,1 нг/мл, ИЛ-4 0,11 нг/мл, ИЛ-6 3,15 нг/мл, ИЛ-8 17,28 нг/мл, ФНО- $\alpha$  18,28 нг/мл,  $\gamma$ -ИФ 0,1 нг/мл.



Общий анализ мочи: св/желтая, прозрачная, уд. вес 1015, белок 0, лейкоциты 0-1 в п/зр., эритроциты 0-1 в п/зр.

Капилляроскопия: плотность капилляров равномерно уменьшена, расширенные капилляры, аваскулярные участки есть, кустовидные капилляры, геморагий нет. Заключение: поздний активный склеродермический тип.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 70 в мин.

ЭхоКГ: размеры камер сердца в пределах нормы. Систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу. НМК 1ст. Атеросклероз аорты.

Функция внешнего дыхания: ЖЕЛ 95% (2,85). ОФВ1 99% (2,48). Бронхолитическая проба отрицательная.

Тест 6-минутной ходьбы: количество пройденных метров 358 метров. До нагрузки АД 139/93 мм рт.ст. ЧСС 59 в минуту. После нагрузки АД 170/98 мм рт.ст. ЧСС 65 в минуту. Через 5 минут после нагрузки АД 152/93 мм рт.ст. ЧСС 61 в минуту. Соответствует ХСН ФК 2.

ТИМ в стандартизированных участках: по общей сонной артерии  $D=0,8$  мм,  $S=0,7$  мм, в области бифуркации общей сонной артерии  $D=1,3$  мм (муральная атеросклеротическая бляшка), дифференция на слои умеренно нарушена.

Таким образом, дебют ФР в 26 лет с одновременным образованием ДЯ II пальца правой кисти. ССД диагностирована в 50 лет. Длительность ФР 24 года. На момент госпитализации трещинки в области пальцев кистей. При лабораторном обследовании выявлено повышение креатинина до 105 мкмоль/л (СКФ 57 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), холестерина 6,3 ммоль/л. Препаратом выбора для лечения стал алпростадил 20 мкг №10 на курс, с повторным введением через год.

На фоне комплексной терапии отмечено снижение активности ССД до 2,5 баллов, уменьшение боли по ВАШ с 74 мм до 54 мм, появление онемения при атаке Рейно, частота атак ФР не изменилась (постоянные), не отмечено образования новых ДЯ за все три года наблюдения. По лабораторным данным: креатинин крови 113 мкмоль/л (СКФ 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), повышение ФНО-α до 18,28 нг/мл, ИЛ-1 до 1397 нг/мл, ИЛ-8 до 17,28 нг/мл.

Применение алпростадила для лечения ФР без ДЯ в данном клиническом примере не изменило частоту атак ФР, кроме того отмечено повышение провоспалительных цитокинов. Тактика ведения пациентки в дальнейшем определяется назначением синтетического БМАРП гидроксихлорохина и продолжением вазодилатирующей терапии 2 раза в год.

### Клиническое наблюдение 3

*Пациентка К.* (и/б №13610/450), 66 лет, поступила в ревматологическое отделение БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» 25.08.2014 г. с диагнозом ССД, лимитированная форма, подострое течение, активность 7,5 баллов (по *EScSG*), суммарный индекс тяжести (*Medsger's scale*) 12 баллов, трехфазный ФР (поздний неактивный склеродермический тип), с поражением суставов (артралгии), легких (базальный пневосклероз, плевофиброз, ДН 1), серозных оболочек (экссудативный перикардит), желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с дистальным эзофагитом вне обострения, метаплазия нижней трети пищевода).

Сопутствующий диагноз: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии.

При поступлении предъявляла жалобы на постоянное посинение пальцев кистей и стоп, язвочка на руках, чувство онемения в пальцах, боли в суставах кистей, тазобедренных суставах больше справа при нагрузках.

На момент включения в исследование пациентка принимала метилпреднизолон 8 мг/сут, Д-пеницилламин 500 мг/сут, циклофосфамид суммарно 3,6 грамм, амлодипин 10 мг/сут, верапамил 120 мг/сут, рамиприл 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, дипиридамол 75 мг/сут.

Из анамнеза: считает себя больной с 1976 года (в возрасте 28 лет), когда после перенесенной ангины появились боли и припухание в коленных суставах, длительно сохранялось повышение температуры тела до 37–38 градусов,

посинение и побеление пальцев кистей на холод. Консультирована ревматологом, был диагностирована ССД и синдром Рейно. С 2010 года впервые образовались ДЯ в области пальцев кистей. В 2011 года в связи с развитием дигитальной гангрены произведена ампутация II пальца правой кисти, в октябре 2011 года – ампутация III пальца левой кисти, в 2014 года – ампутация II и V пальцев левой кисти, I и III пальцев правой кисти. В 2011 году начата терапия алпростадиллом 20 мкг №10, через 4 месяца илопрост 20 мкг №5, затем через 4 месяца алпростадил №10, с переходом в тот же период на илопрост №4, далее терапия продолжена илопростом №5 каждые 5–6 месяцев. Госпитализирована для проведения терапии илопростом.

Лабораторно-инструментальные обследования:

В общем анализе крови: гемоглобин – 128 г/л, эритроциты –  $4,74 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $275 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $9,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 21 мм в час.

Показатели крови: АлАТ – 6 Ед/л, АсАТ – 18 Ед/л, глюкоза крови – 4,73 ммоль/л, общий белок – 73,5 г/л, альбумины – 42 г/л, мочевая кислота – 226 мкмоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л, калий сыворотки – 3,8 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,17 ммоль/л, общий холестерин – 8 ммоль/л, РФ 14,6, СРБ 1 мг/дл (N 0–0,5), ЦИК 2,5 ед/л, ЛДГ 405 Ед/л, С3 2,46 г/л, С4 0,93 г/л.

СКФ по формуле *СКД-EPI* – 75 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Цитокиновый профиль: до лечения ИЛ-1 408,9 нг/мл, ИЛ-4 0,44 нг/мл, ИЛ-6 0,01 нг/мл, ИЛ-8 8,93 нг/мл, ФНО-α 5,38 нг/мл, γ-ИФ 24,3 нг/мл.

После лечения ИЛ-1 700,7 нг/мл, ИЛ-4 0,12 нг/мл, ИЛ-6 1,68 нг/мл, ИЛ-8 25,1 нг/мл, ФНО-α 185,1 нг/мл, γ-ИФ 0,1 нг/мл.

Общий анализ мочи: св/желтая, прозрачная, уд. вес 1010, белок 0, лейкоциты 0-1 в п/зр., эритроциты 0-1 в п/зр

Капилляроскопия: оценены IV палец левой кисти и V палец правой кисти. Плотность капилляров равномерно уменьшена, единичные расширенные капилляры, аваскулярные участки есть, геморрагии единичные. Заключение: поздний неактивный склеродермический тип.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 74 в мин. Нарушение процессов реполяризации по верхнебоковой стенке.

ЭхоКГ: размеры камер сердца в пределах нормы. Гипертрофия левого желудочка. Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу. НМК 1ст. СДЛА 27–28 мм рт.ст. Атеросклероз аорты. Незначительный выпот в перикарде.

Компьютерная томография органов грудной клетки: легочной рисунок усилен. Перибронхиальный фиброз. Бронхи проходимы, стенки их утолщены. С обеих сторон по всем полям, преимущественно в средней доле справа и нижних долях обоих легких, определяется утолщение внутридолькового интерстиция, участки повышения плотности легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне которых определяются тракционные бронхоэктазы. Корни легких фиброзно деформированы. Плевра и междольковые щели неравномерно уплотнены с наличием спаек. Пищевод не изменен. Заключение: КТ-признаки диффузного интерстициального заболевания легких. Перибронхиальный фиброз. Аортосклероз.

Функция внешнего дыхания: исходно не исключается смешанный характер вентиляционных нарушений с некоторым преобладанием рестриктивных изменений. Умеренное снижение ЖЕЛ 1,35 л, 68% (I степень). Бронхолитическая проба отрицательная.

В тесте 6-минутной ходьбы пройдено 250 метров. До нагрузки АД 125/60 мм рт.ст. ЧСС 85 в минуту. После нагрузки АД 121/65 мм рт.ст. ЧСС 92 в минуту. Через 5 минут после нагрузки АД 127/65 мм рт.ст. ЧСС 81 в минуту. Соответствует ХСН ФК 3.

ТИМ в стандартизированных участках: по общей сонной артерии  $D=0,7$  мм,  $S=0,8$  мм, дифференция на слои умеренно нарушена.

Дебют ССД и ФР в 28 лет. Длительность болезни 38 лет. При обследовании в анализе крови повышение холестерина до 8,0 ммоль/л, ИНФ- $\gamma$  до 24,3 нг/мл. ДЯ с 2010 года (62 лет), в 2011 году первые ампутации по поводу дигитальной гангрены.

Рисунок 5.2 – апрель 2015 года, правая кисть: ДЯ дистальной фаланги III пальца, ампутированные культы дистальной фаланги IV пальца и дистальной и средней фаланг II пальца.

Рисунки 5.3, 5.4 – январь 2016 года: кисти физиологической окраски, без ДЯ. Правая стопа: цианоз и предъязвенный дефект ногтевой фаланги V пальца.

Рисунок 5.5 – апрель 2016 года: ДЯ V пальца правой стопы.

Рис.5.2



Рис.5.3



Рис.5.4



Рис.5.5



На фоне терапии отмечено усиление боли по ВАШ с 75 мм до 80 мм, сохранение онемения при атаке Рейно и сохранение частоты атак ФР (постоянный), образование новых ДЯ и 5 случаев ампутаций по поводу дигитальных гангренов пальцев кистей. В анализе крови сохраняется повышение холестерина крови до 8,3 ммоль/л, отмечено снижение уровня ИНФ- $\gamma$  до 0,15 нг/мл, повышение ИЛ-8 до 24,86 нг/мл.

Данный клинический пример ярко демонстрирует классическое прогрессирование дигитальной ишемии с развитием дигитальной гангрены и ампутацией пальцев кистей. Показано дополнительное назначение вазодилатирующих препаратов (силденафила) или вазоактивной терапии (бозентана) в сочетании с иммуносупрессивной терапией (микофенолатом мофетилом) с отменой пеницилламина и циклофосфамида, коррекция гиполипидемической терапии.

#### Клиническое наблюдение 4

*Пациентка П.* (и/б №2645С), 40 лет, поступила в 4-ое ревматологическое отделение ФГБНУ «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой» 29.08.2017 г. с диагнозом: Системная красная волчанка хронического течения, активность 2

степени, *SLEDAI-2K*=8 баллов, *SLICC/ИП*=0 баллов: поражение суставов (артриты, артралгии, тендовагиниты), слизистых оболочек (энантема твердого нёба), адгезивный перикардит, синдром Рейно (с формированием оскольчатых геморрагий, трещинок), гематологические нарушения (лейкопения, лимфопения), иммунологические нарушения (анти-дс-ДНК, гипокомплементемия), АНФ +.

В анамнезе: поражение кожи (эритематозные высыпания на лице, ушных раковинах, алопеция), сосудов (синдром Рейно с дигитальными язвочками), общетрофические нарушения (лихорадка, миалгии).

Сопутствующий: клинически излеченный инфильтративный туберкулез S6 правого легкого, МБТ (+) от 12.2014, с исходом в виде ограниченного пневмосклероза. Хронический гастрит, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией, дуоденит, обострение.

При поступлении предъявляла жалобы на боли в суставах кистей в покое и при движении, боли в области правого ахиллова сухожилия, в коленных суставах, в мышцах голени, отечность и тугоподвижность пальцев кистей, изменение цвета (посинение) пальцев кистей на холоде, образование ранок в области ногтевой фаланги 1-го пальца правой кисти. Утренняя скованность в суставах до 1–1,5 часов.

На момент включения в исследование пациентка принимала метилпреднизолон 8 мг/сут, гидроксихлорохин 400 мг/сут.

Из анамнеза: Считает себя больной с лета 2013 года (36 лет), когда появилась выраженная усталость, одышка, боли во всех суставах, в мышцах (с трудом вставала с кровати), посинение пальцев кистей (феномен Рейно), повышение температуры тела до 38°. Начало заболевания связывает с перенесенным стрессом. Консультирована ангиохирургом, заключение «синдром Рейно», рекомендовано физиолечение, трентал.

В ноябре 2013г присоединились эритематозные высыпания на лице (скулы, ушные раковины), выпадение волос, с образованием участков алопеции

в теменной области, покраснение над мелкими суставами обеих кистей. Консультирована дерматологом, заподозрена системная красная волчанка.

В январе 2014г консультирована ревматологом по месту жительства, в ОАК 27.01.14г гемоглобин 123 г/л, лейкоциты  $3,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты  $0,68 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $182 \times 10^9$ /л, СОЭ 17 мм/ч, РФ 7,7 Ед/мл (0-14). От 17.02.14г антитела к двуспиральной ДНК 200 Ед/мл (0-25), обнаружен анти*Rib-P* (слабополож.). Проведена капилляроскопия (МУЗ ГБ№1 г. Гусь-Хрустальный): капиллярный ряд сохранен 9-10 в п/зр, капиллярные петли укорочены – в виде «точек», «запятых», часть из них с расширением венозного колена, кровоток – неравномерный прерывистый. Диагностирована системная красная волчанка. С 01.03.2014 назначен метилпреднизолон 36 мг/сут (9 табл.), отметила полное купирование симптомов.

14.04.14-01.05.14г стационарное лечение в отделении ревматологии ГБУЗ Владимирской области «Областной клинической больницы» с диагнозом: Системная красная волчанка, активность 3 (эритема лица, субфебрилитет, синдром Рейно, дигитальные язвочки, полиартрит, иммунологически нарушения, ускоренное СОЭ). При обследовании: лейкоциты  $4,57-5,33 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $161-180 \times 10^9$ /л, СОЭ 7–5 мм/ч, в ОАМ без патологии, рентгенография ОГК без патологии. Лечение: пентоксифиллин 5,0 в/в кап №10, кетопрофен в/м №10, метипред 36 мг/сут, никотиновая кислота 2,0 в\м №10, гидроксихлорохин 200 мг/сут, глюконат кальция 10,0 в/в стр №10, хлоропирамин 1,0 в/м №3. Рекомендовано: метилпреднизолон снижение с 36 мг/сут до 24 мг/сут по ¼ таб в 5 дней, гидроксихлорохин 200 мг/сут, кальций Д3.

С 09.2014 по 12.2014 г., со слов, участвовала в клиническом исследовании «какого-то» препарата для лечения системной красной волчанки, вводился 1 раз в неделю подкожно (название не помнит, медицинской документации нет).

16–26.12.14 г. во время планового стационарного обследования в отделении ревматологии ГБУЗ Владимирской области «Областной клинической больницы» проведена рентгенография ОГК – очаговое образование правого легкого, по МСКТ ОГК – очагово-инфильтративный туберкулез нижней доли,

хронический бронхит. 24.12.16г микобактерия туберкулеза (+). Консультирована фтизиатром рекомендована госпитализация в противотуберкулезный диспансер.

С 03.01.15 г. противотуберкулезная терапия, основной курс с января по июль 2015г. в марте 2015г микобактерия туберкулеза (-), рассасывание инфильтрации в шестом сегменте правого легкого с исходом в мелкофокусную туберкулому. В декабре 2014г доза метипреда 16 мг/сут, гидроксихлорохин отменен. В марте 2015г снижена доза метипреда с 16 мг/сут до 8 мг/сут. Химиопрофилактика с июля по сентябрь 2015 года. Ежегодное наблюдение у фтизиатра. Заключение фтизиатра от 05.06.17г клинически излеченный инфильтративный туберкулёз S6 правого легкого с исходом в неактивные остаточные изменения в виде ограниченного пневмосклероза. Диаскин-тест от 01.06.17 г. отриц.

В ОАК 30.06.15г лейкоциты  $3,13 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 4 мм/ч, антитела к двуспиральной ДНК 160 Ед/мл (0-25), ANA положительные.

17–30.03.16 г. стационарное лечение в отделении ревматологии ГБУЗ Владимирской области «Областной клинической больницы»: ОАК лейкоциты  $4,96 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $179 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 7 мм/ч, в ОАМ без патологии. Проведено лечение: метипред 8 мг/сут, актовегин 0,2 в/в кап №7, пентоксифиллин 5,0 №3, кетопрофен 0.1 в/м №10. Рекомендовано снижение метипреда с 8 мг/сут по ¼ таб в 7 дней до 4 мг/сут.

На фоне приема метипреда 4 мг/сут вернулись артралгии, в связи с чем повышена доза метипреда до 6 мг/сут, с августа 2016г возобновлен плаквенил 200 мг/сут.

Обострение с февраля 2017г (причина не известна), когда вернулась общая слабость, выпадение волос, артралгии /артриты.

Амбулаторно с мая 2017г увеличена доза метипреда с 6 мг/сут до 10 мг/сут (2.5 таб), отметила незначительное улучшение. От 05.06.17 г. ANA – скрининг 17,0 (0-1,0), антитела к двуспиральной ДНК 126,0 МЕ/мл (0-15,0), С3 компонент комплемента 0,6 г/л (0,8-1,9), С4 0,07 г/л (0,15-0,57). Проведена рентгенография кистей и стоп 31.05.17г без патологии.



15.06-28.06.17г стационарное лечение в отделении ревматологии ГБУЗ Владимирской области «Областной клинической больницы»: ОАК лейкоциты  $3,18-4,56 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $183-207 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 20-17 мм/ч, в ОАМ без патологии. Проведено лечение: преднизолон 60 мг в/в кап №3, метипред 10 мг/сут, омепразол 20 мг/сут, плаквенил 200 мг/сут, толперизон 0,15 3 раза в день, перфалган 0,1 в/в кап №3, пентоксифиллин 5,0 в/в кап №3, кетопрофен 0.1 в/м №10. Рекомендовано метипред 10 мг/сут, плаквенил 200 мг/сут.

В июле-августе 2017 г доза метипреда 10 мг/сут, плаквенил увеличен до 400 мг/сут. Госпитализирована в 4 ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с обострением СКВ, для уточнения активности и коррекции терапии.

*Из анамнеза жизни:* Росла и развивалась соответственно возрасту. Образование – средне-специальное – бухгалтер. Инвалид III с 2015 г, переосвидетельствование в 2018г

*Гинекологический анамнез:* менструации с 12-летнего возраста, регулярные по 5-6 дней через 27 дней, последняя 05.08.17г. Беременность-4. Роды-1 (1997г-сын, здоров, лактация 6 мес). Аборт-3 (1996, 1999, 2011гг). Выкидыш-0.

*Перенесенные заболевания:* в 6 лет – аппендэктомия, в детстве – закрытие слезного канала левого глаза, в 19 лет – цистит, в 30 лет – перелом проксимального отдела локтевой кости справа. В декабре 2014г очагово-инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого, хронический поверхностный гастрит, недостаточность кардии.

*Наследственность:* у бабушки СД 2 типа

*Аллергологический анамнез:* пенициллин – кожная сыпь

*Вредных привычек нет.*

При осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное, нормостенического телосложения, рост 160 см, вес 58 кг, ИМТ 23, удовлетворительного питания. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, нормальной влажности. Двухфазный синдром Рейно пальцев кистей,

трещинки в области ногтевых фаланг. Слизистые оболочки рта бледно-розовые, чистые, влажные, анантема твердого неба. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, подвижные, безболезненные. Сила и тонус мышц снижены. Артрит межфаланговых проксимальных суставов кистей, боли при пальпации и движениях в суставах кистей, положительный симптом сжатия кистей и стоп, объем движений во всех суставах полный. Тендовагинит лучезапястных суставов, ахиллоденит слева. В легких аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС=Ps=70 уд/мин. АД 100/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон. Отеков и пастозности нет. Щитовидная железа не пальпируется.

*Лабораторно-инструментальные обследования:*

В общем анализе крови: гемоглобин – 130 г/л, эритроциты –  $4,1 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $211 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $3,5 \times 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 69%, эозинофилы 1%, лимфоциты 23%, моноциты 3%, СОЭ 36 мм в час.

Показатели крови: АлАТ – 9,7 Ед/л, АсАТ – 11,3 Ед/л, глюкоза крови – 4,79 ммоль/л, общий белок – 68,0 г/л, альбумины – 41,8 г/л, мочевиная кислота – 173 мкмоль/л, креатинин – 56,8 мкмоль/л, холестерин 4,38 ммоль/л, креатинкиназа общая 21,5 Ед/л, СРБ 10,1 мг/л (N 0–5), АНФ 1/1280 h, антитела к двуспиральной ДНК более 200 МЕ/мл (0-20), С3 0,68 г/л, С4 0,09 г/л.

СКФ по формуле *СКД-EPI* – 112 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Общий анализ мочи: св/желтая, прозрачная, уд. вес 1020, белок 0, лейкоциты 0-1-2 в п/зр., эритроциты 0 в п/зр

Белок в суточной моче 0,02 г/сутки

Капилляроскопия: встречаются извитые капилляры, плотность капилляров обычная, умеренное количество незначительно расширенных капилляров, единичные умеренно расширенные капилляры, геморрагий и

кустовидных капилляров нет. Заключение: феномен Рейно. Неспецифические изменения.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 54 в мин., брадикардия. Умеренные изменения в миокарде.

ЭхоКГ: Камеры сердца не расширены. Систолическая функция миокарда удовлетворительная. Клапаны структурно не изменены. Патологических потоков не выявлено. Незначительное уплотнение листков перикарда.

Компьютерная томография органов грудной клетки. Заключение: визуализируются пневмофиброзные очаги, единичный кальцинат в С6 правого лёгкого (малые остаточные изменения после пролеченного туберкулеза).

Диаскин-тест – отрицательный.

Консультация фтизиатра. Заключение: представляется возможным назначение биологических препаратов (ритуксимаб, белимумаб), цитостатиков (включая азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексата), на фоне приема противотуберкулезного препарата. Рекомендовано: провести 12-недельный противорецидивный курс по схеме изониазид 300 мг/сут, витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) 20 мг 3 р/сут. Через 6 мес терапии основного заболевания рекомендуется повторное обследование на туберкулез (проба с Диаскин-тестом, ЦФГ ОГК) и консультация фтизиатра.

Пациентка наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой с 2017 г. с достоверным диагнозом системная красная волчанка. С учетом анамнеза и в ходе стационарного обследования, согласно критериям СКВ *SLICC/ACR* 2012г у пациентки имеются: поражение кожи, нерубцовая алопеция, артриты/артралгии, гематологические (лейкопения, лимфопения), иммунологические нарушения (анти-дс-ДНК, гипокомплементемия, позитивный АНФ); итого 4 клинических и 3 иммунологических критерия, что соответствует достоверному диагнозу СКВ.

*Особенностью случая являются:*

- Преобладание суставного синдрома в клинической картине на фоне гематологических и выраженных иммунологических нарушений, несмотря на прием метилпреднизолона в средней терапевтической дозе (метилпреднизолон

10 мг/сут, в/в введение преднизолона 60 мг №3 от 07.2017 по месту жительства) в сочетании с гидроксихлорохином 400 мг/сут.

- Сопутствующий туберкулез, развившийся в один период времени с применением неизвестного препарата для лечения СКВ в ходе клинического испытания. По результатам консультации фтизиатра возможно назначение любых БМАРП, в т.ч. биологических (ритуксимаб, белимумаб) на фоне 12-недельной профилактической терапии изониазидом.

В качестве усиления проводимой базисной терапии, показано к метилпреднизолону в дозе 10 мг/сут, гидроксихлорохину 400 мг/сут добавить белимумаб из расчета 10 мг/кг (терапевтическая доза – 580 мг) на фоне профилактики туберкулеза изониазидом 300 мг/сут и витамина В6 60 мг/сут. Оценка эффективности проводимой терапии через 3 мес. При недостаточном эффекте присоединить метотрексат 10-15 мг/нед.

*На фоне терапии:* боли и скованность в суставах уменьшились, динамика ВАШ 70→10 мм, объективно купировалась припухлость суставов; отмечается купирование лейкопении  $3,5 \rightarrow 12,6 \times 10^9/\text{л}$ , уменьшении лимфопении  $0,8 \rightarrow 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , нормализация СОЭ с 36 мм/ч до 24 мм/ч.

*SLEDAI-2K* при поступлении 8 баллов (артрит, гипокомplementемия, антитела к двуспиральной ДНК), при выписке 4 балла (гипокомplementемия, антитела к двуспиральной ДНК). Индекс повреждения *SLICC/ИП* = 0 баллов.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По литературным данным, встречаемость ФР при РЗ следующая: при ССД признаки ФР имеют 90% пациентов, при СЗСТ – 85%, СКВ – 40%, ДМ – 25%, при РА – 10% [84]. Вторичный ФР является предиктором развития некоторых РЗ [110]. В нашей работе оценена частота различных РЗ при наличии или отсутствии у пациентов ФР. Для этого были сформированы группы пациентов с РЗ с наличием и без наличия ФР (по заключению ревматолога), а также результаты анкетирования данных пациентов (рационализаторское предложение «Методический прием своевременной диагностики феномена Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями» № 08.18 от 10.04.2018). Каждый второй пациент с РЗ имел ФР. Пациенты с ФР были сопоставимы по возрасту и полу с группой пациентов без ФР ( $p>0,05$ ). Однако, более 50% опрошенных с ФР были в возрасте от 40 до 60 лет ( $p<0,05$ ), без ФР – в возрасте старше 60 лет. Преобладание более старшего возраста в группе без ФР объясняется высокой обращаемостью этих пациентов по поводу ОА (35,2%) и РА (18,4%). ФР при РЗ встречался в 5 раз чаще у женщин, чем у мужчин (5:1, Ж:М). Пациенты имели различные РЗ, представленные широким кругом иммуновоспалительных заболеваний. Примечательно то, что в группе пациентов с ФР преимущественно были пациенты с аутоиммунными заболеваниями (87; 83%) – ССД (56%), СКВ (17,1%), ПМ (3,8%), перекрестным синдромом (3,8%), СЗСТ (1,9%), БШ (1%). Пациенты без ФР в 70% случаев имели аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями (ОА, васкулиты).

В результате вазоспазма при ФР клинически наблюдаются изменения цвета пальцев кистей и/или стоп (белый, синий, красный). Для постановки ФР не требуется наличия всех трех цветов изменения окраски пальцев [162].

В нашем исследовании, если руководствоваться национальными рекомендациями по постановке ФР при РЗ [4], достоверным ФР в 1-й группе пациентов (с ФР, по заключению ревматолога) можно считать в 83,8% случаев, положительно ответивших на три вопроса, во 2-й группе (без ФР) – в 29,6%. Если

следовать рекомендациям Британской группы [3], данные которой использовались для постановки ФР нашим пациентам, то в 1-й группе изменения цвета кожи на холод отмечено в 100% случаев, из них у 40 (38%) пациентов были однофазные изменения, что говорит о вероятном ФР [3]. В 1-й группе ФР сопровождался болью и онемением у 50% опрошенных пациентов. Первые две фазы изменения цвета пальцев при атаке ФР (побеление и посинение) сопровождаются чувством напряжения в пальцах, последняя фаза (покраснение) – жгучей болью [84].

По данным литературы, трехфазные изменения окраски кожи отмечаются только у 15% больных, в 85% случаев встречается двух- или однофазный ФР [4]. По нашим данным, трехфазные изменения были у 31,4% пациентов с ФР, двух- и однофазные – у 68,6%. Примечательно и то, что при ССД в нашем исследовании чаще наблюдались двух- и трехфазные изменения цвета пальцев на холод, в сочетании с ангиопаралитической стадией ФР, что свидетельствует о наличии не только спазма капилляров, но и стойких структурных изменений капилляров ногтевого ложа. Из однофазных изменений при ССД пациенты чаще отмечали побеление пальцев кистей на холод, что соответствует ишемии тканей. Покраснение пальцев на холод чаще наблюдалось при перекрестном синдроме, СЗСТ, БШ, РА и васкулитах, чем при ССД, позволяет предположить более благоприятное течение ФР и наличие восстановления кровотока в пальцах кистей у данных пациентов. В свою очередь, при РА преобладание ангиоспастической стадии у пациентов с ФР над трофопластической стадией говорит о меньшей вероятности развития в дальнейшем ДР и ДЯ. Меньшая частота развития трофопластической стадии у наших пациентов с ССД и СКВ, чем ангиопаралитической, также позволяет предупредить развитие трофических нарушений при своевременном применении вазодилатирующих препаратов.

По данным *H.R. Maricq* и соавт., у здоровых людей отмечалась необычная чувствительность пальцев кистей к холоду в 12% случаев (из 7000 опрошенных) [3, 114]. В нашем опросе у пациентов 2-й группы (без ФР) необычная чувствительность пальцев на холод без изменения цвета отмечена в 16%.

Сопутствующая сосудистая патология чаще наблюдалась у пациентов 2-й группы, при этом частота приема  $\beta$ -адреноблокаторов не имела статистически значимых различий в двух группах. Необходимо отметить, что из 23 пациентов 2-й группы, принимавших  $\beta$ -блокаторы, в 30% случаев беспокоили необычная чувствительность пальцев к холоду и однофазные изменения кожи под воздействием холода, что могло бы быть характерно для атаки Рейно.

Таким образом, для своевременного выявления ФР необходима четкая формулировка поставленных вопросов в виде уточняющих данных при опросе пациента: наличие необычной чувствительности пальцев к холоду, изменения цвета пальцев под воздействием холода, становятся ли пальцы белыми, синими и/или красными при атаке (приступе) Рейно.

В нашем исследовании проведено описание клинической картины вторичного ФР у пациентов с различными РЗ. С целью определения и своевременной диагностики РЗ при опросе пациентов в нашей работе были использованы наиболее часто встречаемые симптомы и жалобы пациентов. В 73% случаев ФР при РЗ не имел признаков глубокой дигитальной ишемии. ДЯ и ДР наблюдались в 1/4 случаев всех трофических нарушений. У пациентов со вторичным ФР при РЗ в случае отсутствия лечения ФР наблюдается прогрессирование дигитальной ишемии с образованием язв и гангрены [35]. С целью заживления язв и для уменьшения выраженности и частоты атак ФР показано проведение лекарственной терапии (рационализаторское предложение «Тактика терапии пациентов с феноменом Рейно с учетом счета состояния Рейно» № 15.18 от 25.05.2018).

С целью установления типа капилляроскопических изменений ногтевого ложа пациентам с ФР, которые прошли на II этап исследования, была проведена капилляроскопия. Пациентам групп лечения простаноидами, изначально имевшим тяжелый ФР, в 67% случаев ( $n=12$ ) был диагностирован поздний склеродермический тип, а в группе контроля преобладал ранний склеродермический тип и составил 56% случаев ( $n=9$ ). Получены статистически достоверные данные о наличии активного и позднего склеродермических типов

изменений капилляров ногтевого ложа при 2 и 3 стадиях ФР, когда отмечается стаз крови в сосудах микроциркуляторного русла, дезорганизация капиллярной архитектоники, развиваются ДР и ДЯ у пациентов с ССД. Однако, нами выявлено, что в первую стадию ФР у пациентов с ССД, при которой наблюдается восстановление кровотока в капиллярах, чаще диагностируется активный тип склеродермических изменений с развитием многочисленных дилатированных капилляров, уменьшением числа капилляров. В свою очередь, это позволяет предположить в дальнейшем развития следующей ангиопаралитической стадии и усиления проявлений Рейно у данных пациентов. Таким образом, полученные результаты нашего исследования не противоречат литературным данным о развитии активного и позднего типов при генерализованной стадии системного склероза [68].

Известно, что капилляроскопические изменения определяют риск развития ДЯ [93]. В одном из исследований 66 пациентов с ССД отмечено, что ухудшение по капилляроскопическому паттерну через 18–24 месяца ассоциировалось с увеличением риска развития тяжелых периферических сосудистых нарушений, в том числе ДЯ (ОШ (*OR*) для серьезных периферических нарушений в сравнении с нормальной капилляроскопией: ранний = 2,52, активный = 6,37 и поздний = 16,07) [93].

Наиболее частой причиной развития ФР является ССД, что определяет необходимость тщательного обследования пациентов с целью выявления поражения внутренних органов [71]. В одном из исследований выявлено наличие бессимптомного или субклинического поражения легких и/или желудочно-кишечного тракта среди большой когорты пациентов *Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis (VEDOSS)* [108]. По данным литературы и исследования *VEDOSS*, ДЯ у пациентов с очень ранней ССД свидетельствует о наличии васкулопатии и появляются раньше, чем фиброз кожи, изменения желудочно-кишечного тракта и легких [108]. В одном из одноцентровых исследований пациентам с очень ранней склеродермией и ДЯ не был диагностирован поздний склеродермический паттерн капилляроскопических изменений [108].



Аналогичные данные приводит другой зарубежный исследователь: в преклиническую ССД выявляется ранний тип склеродемических изменений капилляров ногтевого ложа, активный и поздний типы соответствуют изменениям состояния внутренних органов и их поражению при ССД [68]. В нашем исследовании длительность ССД в группах лечения составила 6 [3; 11] лет, в группе контроля – 12 [3; 14] лет, то есть у наших пациентов была развернутая клиническая картина болезни. Поражение внутренних органов у пациентов с ССД в группе контроля (67%; 20) отмечалось чаще в 2,5 раза по сравнению с группой пациентов, леченых простаноидами (27,5%; 11;  $p < 0,05$ ). В нашей работе представлены результаты капилляроскопии у 70% пациентов в группе контроля и у 100% групп лечения простаноидами при наличии ИПЛ и/или поражения пищевода. При средней длительности ФР в группах лечения 10 [4; 15] лет и в группе контроля – 12 [7; 20] лет ( $p > 0,05$ ) наблюдалось статистически недостоверное преобладание раннего склеродермического типа в группе контроля (6; 30%;  $p > 0,05$ ), и достоверно чаще встречался поздний склеродермический тип в группах лечения простаноидами (8; 72%;  $p < 0,05$ ). Данный анализ позволяет предполагать наличие разных типов склеродермического паттерна даже при развернутой клинической картине ССД, и в тоже время наличие позднего типа может свидетельствовать о развитии тяжелой васкулопатии в виде ДР и ДЯ.

Кроме развития критической дигитальной ишемии, большие страдания пациентам причиняют кожные язвы, треть пациентов с ССД развивают два или более вариантов кожных язв в течение болезни, часто в качестве сопутствующих повреждений [73]. На сегодняшний день данная проблема изучается учеными фонда *World Scleroderma Foundation (WSF)*.

Несмотря на наличие знаний о клинических проявлениях ФР, прогнозировании прогрессирования дигитальной ишемии и возможности терапевтического воздействия для предупреждения их развития, в настоящее время нет единого инструмента, позволяющего оценить выраженность ФР и эффективность его терапии.

Методом факторного анализа в нашей работе впервые был выделен генерализованный показатель выраженности ФР и определен уровень выраженности ФР. Оценка уровня выраженности ФР и его изменения под воздействием лечения позволяет объективизировать эффективность терапии. На основании доступных клинических параметров в нашем исследовании для каждого пациента был вычислен генерализованный показатель выраженности ФР и средний показатель в группах исследования. Так, в группе пациентов, леченых илопростом, был определен высокий/умеренный уровень выраженности ФР, что в свою очередь подтверждает правильность тактики ведения этих пациентов и назначения более активного и длительнодействующего простаноида. Умеренный/низкий уровень выраженности ФР был определен у пациентов, леченых алпростадилом. Данный препарат был назначен пациентам в связи с неэффективностью первой линии препаратов из группы БКК. В группе АИ, как и в группе контроля, определен средний уровень выраженности ФР, но в отличие от той же группы контроля, наличие активных ДЯ и ампутаций фаланг стало показанием для начала терапии одним из простаноидов, с дальнейшим «переключением» на другой простаноид, вследствие неэффективности или непереносимости препарата. Терапия илопростом и алпростадилом в группах И и А оказала существенное влияние на уменьшение клинических проявлений ФР при соответствующем снижении уровня выраженности ФР ( $p < 0,05$ ). В группе АИ существенных изменений по счету состоянию Рейно и уровню выраженности ФР не произошло за три года наблюдения. Сохранение частоты атак Рейно и случаев ампутаций фаланг у данных пациентов может явиться показанием для изменения тактики терапии с применением других вазодилататоров.

Наибольшую доказательную базу эффективности сосудистой терапии имеет ФР при ССД [7]. В контролируемом исследовании показана эффективность алпростадила у 93% пациентов с ССД в виде снижения частоты, продолжительности и интенсивности атак ФР, у 82% – уменьшение зябкости, онемения и болей, у 80% – локальное улучшение язвенно-некротических

изменений в области конечностей вплоть до полного заживления язв у 1/3 больных [18]. В нашем исследовании на фоне терапии алпростадиллом снижение частоты атак ФР при ССД отмечено 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, по *HAQ* выявлено незначительное ухудшение функций. Пациенты, находившиеся на терапии алпростадиллом, на момент включения в исследование и в процессе проводимого лечения и наблюдения не имели трофических нарушений кожи, в том числе активных ДЯ.

По данным Кохрейновской библиотеки, внутривенный илопрост эффективен в лечении ФР при ССД как средство снижения частоты и тяжести атак ФР и для предотвращения или заживления ДЯ; его эффект пролонгируется после проведенной внутривенной инфузии от нескольких недель до нескольких месяцев [109]. В 2013 году был представлен мета-анализ лечения и профилактики ДЯ при ССД: в большинстве работ проводилась монотерапия внутривенным илопростом, и доказано предотвращение образования новых язв [159]. В нашей работе в реальной клинической практике эти данные находят подтверждение. 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. По опроснику *HAQ* выявлено улучшение показателя жизнедеятельности.

На фоне комбинированной терапии алпростадиллом 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. Наблюдались умеренные нарушения жизнедеятельности и выраженные ограничения повседневной работоспособности в связи с ухудшением эмоционального состояния.

Как нами было отмечено ранее, 40 пациентов с ФР при РЗ на протяжении трех лет получили лечение простаноидами, из них большинство (75%) страдали ССД. Более 50% больных отмечали признаки ФР, в среднем, за 4,3 года до появления других симптомов ССД. Исследовательской группой *DAWID* было показано, что эффективность препарата, в том числе и влияние на прогноз, зависело не от применяемой дозы, а от того, ответил пациент на лечение или нет [54]. Анализируя результаты нашего исследования, полученные при разделении пациентов с ССД на подгруппы ответчиков и неответчиков на терапию простаноидами, выявлено, что успех лечения ФР оказался лучше при меньшей тяжести и низкой активности ССД вне зависимости от длительности ССД и ФР. Согласно российским клиническим рекомендациям и рекомендациям *EULAR* 2009 и 2017 гг., внутривенный илопрост включен в лечение ФР и ДЯ при ССД [34, 103]. Но на сегодняшний день не существует стандартного протокола лечения ФР и ДЯ при ССД препаратом илопрост [55]. *F.M. Wigley* и соавт. в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что после введения илопроста (0,5–2,0 нг/кг/мин) в течение 6 часов на протяжении 5 дней в сравнении с плацебо наблюдалось существенное уменьшение количества ДЯ и образования новых ДЯ, улучшение состояния ФР [163]. *M. Rademaker* и соавт. сравнили внутривенное введение илопроста (0,5–2,0 нг/кг/мин в течение 8 часов 3 дня подряд с последующей однократной инфузией через 8 недель) с приемом нифедипина внутрь [139] и показали значительное снижение частоты, продолжительности и тяжести атак ФР, в том числе трофических нарушений. В одном из открытых рандомизированных исследований было проведено лечение малыми дозами илопроста (0,5 нг/кг/мин в течение 6 часов) в сравнении с высокими дозами илопроста (инфузия с увеличением вводимой дозы с 0,5 нг/кг/мин до 2,0 нг/кг/мин в течение 6 часов) [98]. Обе схемы лечения привели к снижению частоты и продолжительности атак ФР и заживлению ДЯ после 21 дня терапии, но не у всех пациентов [55].

В нашей работе лечение препаратом илопрост (автоматическим шприцом, с разведением 20 мкг илопроста в 50 мл физиологического раствора)

проводилось в дозе 0,5 нг/кг/мин с увеличением до 2,0 нг/кг/мин в течение 8–12 часов от 3 до 17 дней подряд через 3–6–12 месяцев.

*P. Caramaschi* и соавт. показали, что инфузия илоprostа один раз в месяц в средней дозе  $0,94 \pm 0,26$  нг/кг/мин в течение 6 часов была эффективна в заживлении и профилактике образования новых язв, без развития серьезных нежелательных явлений [62].

*S. Bellando-Randone* и соавт. при введении илоprostа в дозе 0,5–1,5 нг/кг/мин (средняя кумулятивная доза 24 мкг) в течение 6 часов наблюдали учащение нежелательных явлений у пациентов, что привело к решению о снижении вводимой дозы илоprostа до 10 мл/час (0,5 нг/кг/мл) с последующей лучшей переносимостью лечения [55].

В нашем исследовании у пациентов, леченых илоprostом в группе И, не развилось побочных реакций на инфузию. В тоже время у двух пациентов с ССД из группы АИ при введении илоprostа наблюдалось снижение артериального давления до 90/60 мм рт.ст., субъективно ощущение жара, тошнота и головная боль, боль в руке, в которую проводилось внутривенное вливание. Данные нежелательные явления послужили причиной отмены илоprostа, с целью продолжения лечения ФР был назначен алпростадил. При введении алпростадила у одной пациентки с ССД наблюдались частые наджелудочковые экстрасистолы, которые были купированы введением калий-магния аспарагината.

Качество жизни пациентов с РЗ, в частности с ССД, определяется степенью повреждения внутренних органов (ИПЛ и ЛАГ) и наличием ДЯ [125]. В нашей работе низкое качество жизни было выявлено у пациентов в группах И и АИ. Важным моментом в изучении влияния препаратов на качество жизни пациентов может явиться длительность наблюдения. При опросе наших пациентов в среднем через 1,7 лет исследования не было отмечено достоверно значимых улучшений по показателям физического и психического здоровья. Необходимо отметить, что во всех группах пациентов, в том числе и в группе контроля, были выявлены низкие показатели по шкале интенсивность боли и усугубление

тревожного состояния. Таким образом, можно сделать вывод о значимом ограничении повседневной жизнедеятельности пациентов с ФР в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния здоровья.

Одним из патогенетических механизмов развития боли у пациентов со вторичным ФР является воспаление. Асептическое воспаление развивается при РЗ в результате выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6,  $\gamma$ -ИФ) и медиаторов [27]. В нашей работе выявлено значимое повышение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 у пациентов, леченых алпростадиллом, и в группе с комбинированным лечением, в отличие от пациентов, леченых илопростом. Возможно, отсутствие повышения ФНО- $\alpha$  у пациентов только данной группы объясняется действием самого препарата илопрост, который, согласно данным ряда авторов, блокирует активацию в фибробластах тканевого фактора роста, подавляет экспрессию коллагена I типа (вызванную ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и  $\beta$ , тромбоцитарным фактором роста) [55]. Согласно литературным данным, провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  участвует в деструкции эндотелиальных клеток, запускает один из механизмов гиперкоагуляции, таким образом способствует развитию сосудистых осложнений [37]. В частности, при анализе результатов исследования каждого пациента, повышение ФНО- $\alpha$  было отмечено у пациентки ССД с поздним активным склеродермическим паттерном и сохранением постоянных атак ФР на фоне лечения, что, возможно, говорит о продолжающемся развитии дигитальной ишемии. Повышение уровня ИЛ-1 в нашем исследовании отмечалось у пациентов с РА, СКВ, ССД. Известна роль ИЛ-1 как плейотропного «провоспалительного» цитокина в развитии иммуновоспалительных заболеваний человека, в частности при РА и при ССД [33].

Во всех группах лечения отмечалось повышение уровня ИЛ-8. *T. Medsger* в обзорной статье описал, что ИЛ-8 и другие цитокины участвуют в патогенезе ССД и коррелируют с активностью процесса [119]. Также известно, что уровень ИЛ-8 коррелирует с таким клиническим симптомом, как ФР. Таким образом, выявленное повышение показателей ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в динамике у

пациентов со вторичным ФР говорит об активации воспалительного ответа в результате гемореологических нарушений (снижение кровотока в микрососудах) и аутоиммунного повреждения сосудистой стенки при РЗ.

Известно, что при ССД наблюдается нарушение равновесия между образованием *Th1* и *Th2*, которое проявляется увеличением продукции фиброгенного цитокина ИЛ-4 и снижением антифиброзного цитокина  $\gamma$ -ИФ. По данным Н.Г. Гусевой, в одном из исследований уровень  $\gamma$ -ИФ имел обратную корреляцию с клинико-лабораторными показателями активности, но прямую – с выраженностью ФР [20]. В нашей работе у пациентов-неответчиков на терапию простаноидами высокий уровень  $\gamma$ -ИФ при нормальном уровне ИЛ-4, вероятно, свидетельствует о выраженном ФР.

Неоспорим факт присутствия системного, кроме локального, характера воспаления при аутоиммунных РЗ, ведущего к развитию дислипидемии, дисфункции эндотелия, ремоделирования сердца, к увеличению толщины интимы-медиа, формированию атеросклеротической бляшки, повышению протромбогенного потенциала [36]. Дисфункция эндотелия находится в основе развития не только ФР, но и артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения сосудов [42].

В нашем исследовании выявленная умеренная диастолическая дисфункция ЛЖ сердца у 17 (42,5%) пациентов в группах лечения свидетельствует об уменьшении расслабления миокарда с увеличением давления наполнения ЛЖ. А значимая дилатация левого предсердия у этих же пациентов с нормальной фракцией выброса ЛЖ повышает вероятность наличия патологических изменений сердца как на фоне аутоиммунного РЗ, так и в качестве сопутствующей патологии. Данная степень диастолической дисфункции является предшествующей более тяжелой, III рестриктивной степени (диагностирована в 10% случаев нашего исследования), необратимый характер которой ведет к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [5]. 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. Достоверное улучшение показателя диастолической функции после терапии алпростадиллом и илопростом в группах А и АИ, возможно, связано с улучшением коронарного кровотока и улучшением работы сердечной мышцы ЛЖ. Согласно литературным данным, была показана связь поражения сердца и его функционального состояния с выраженностью ФР [9].

Несомненный вклад в развитие ремоделирования сердца у пациентов с РЗ вносят интерстициальное поражение легких и легочная гипертензия. В нашем исследовании повышение СДЛА по ЭхоКГ достоверно чаще диагностировано у пациентов группы контроля, чем в группах лечения, что требует в дальнейшем проведения катетеризации правых отделов сердца. ИПЛ достоверно чаще диагностировано у пациентов группы комбинированного лечения алпростадиллом и илопростом, и именно у этих пациентов выявлено снижение ЖЕЛ, что говорит о рестриктивном типе вентиляционных нарушений.

*M. Colaci* и соавт. описали увеличение числа сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда или инсульта) у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском (14% случаев) в сравнении с пациентами без кардиоваскулярного риска (2,4%) на терапии простаноидами [67]. В нашем исследовании при анализе модели кардиоренального континуума 6 (15%) пациентов имели изначально очень высокий кардиоваскулярный риск, у остальных 34 (85%) пациентов был выявлен в среднем низкий общий сердечно-сосудистый риск. За три года наблюдения и 1,7 лет лечения простаноидами не было отмечено увеличения числа сердечно-сосудистых событий. На момент обследования гиперхолестеринемия в сочетании с абдоминальным ожирением была диагностирована у 8 (11%) пациентов, признаки бессимптомного поражения органов – увеличения ТИМ у 30 (75%) обследованных пациентов и развитие ХБП 2 у 30 (42%) пациентов. Однако не было выявлено изменений основных популярных факторов риска за время наблюдения, что свидетельствует о том, что улучшение функционального состояния со стороны сердечно-сосудистой системы было обусловлено влиянием на сосудистые



изменения в органах и тканях. Учитывая общие патогенетические основы развития ФР при РЗ и атеросклероза сосудов, показания к применению препаратов из группы простаноидов удваиваются в связи с улучшением микроциркуляции и восстановлением кровотока за счет их антитромбогенного и фибринолитического действий.

Таким образом, лечение простаноидами пациентов с системными ревматическими заболеваниями, имеющих феномен Рейно, является необходимым и целесообразным с точки зрения значительного эффекта этой терапии в отношении феномена Рейно, так и в отношении функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

## ВЫВОДЫ

1. Феномена 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

алпростадиллом или комбинацией этих двух протаноидов. 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 со стороны феномена Рейно. Пациенты с феноменом Рейно на фоне системной склеродермии с меньшей степенью тяжести и отсутствием активности лучше отвечают на терапию феномена Рейно протаноидами. На фоне лечения протаноидами 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 протаноидов и оценки их эффективности.

3. При высоком/умеренном уровне выраженности феномена Рейно показана терапия илопростом, при умеренном/низком уровне выраженности феномена Рейно и неэффективности блокаторов кальциевых каналов – терапия алпростадилом.

4. Комбинированная терапия алпростадилом и илопростом 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: Сборник научных статей. – 2012. – Том 50. – С. 92–97.
2. Гайсин, И.Р. Внутривенный аналог простаглицлина 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 илопроста (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.Bagautdinova, O. Surnina et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases (The EULAR Journal)*. – 2015. – Volume 74, Supplement 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, Д.Д. Столяров // Труды Ижевской государственной медицинской академии: Сборник научных статей. – 2015. – Том 53. – С. 92–94.
6. Багаутдинова, З.Р. Феномен Рейно у пациентов с ревматическими заболеваниями: клинические проявления и эффекты терапии простаноидами / З.Р. Багаутдинова, И.Р. Гайсин // Сборник тезисов конгресса с международным участием «Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге». – 2017. – С. 21.
7. Багаутдинова, З.Р. Феномен Рейно у пациентов с ревматическими

- заболеваниями: распространенность и клиническая картина / З.Р.Багаутдинова, И.Р. Гайсин // Научно-практическая ревматология (Тезисы докладов II междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания», Москва, 11–13 октября 2017 года). – 2017. – Том 55, № 5 (Приложение № 2). – 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 (Abstracts from the 5<sup>th</sup> Systemic Sclerosis World Congress. February 15–17, 2018. Bordeaux, France). – 2018. – Volume 3, № IS. – 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. – Том 16, № 6. – С. 178–185.
10. Багаутдинова, З.Р. Оценка клинической эффективности терапии простаноидами феномена Рейно при ревматических заболеваниях / З.Р.Багаутдинова, И.Р. Гайсин, М.М. Главатских, Т.А. Брагина // **Казанский медицинский журнал**. – 2018. – Том 99, № 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. – Том 56, № 3, приложение 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. – Volume 79, Supplement 1 (Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2020 Abstracts, 3<sup>rd</sup> 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. – Volume 79, Supplement 1 (Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2020 Abstracts, 3<sup>rd</sup> 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. – Volume 5, № IS (Abstracts of the 6<sup>th</sup> 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. – Volume 5, № IS (Abstracts of the 6<sup>th</sup> Systemic Sclerosis World Congress. July 12–14, 2020). – P. 217.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- А – алпростадил
- АД – артериальное давление
- АИ – группа «алпростадил и илопрост»
- АНФ – антинуклеарный фактор
- АНЦА – антицентромерные антитела
- АС – анкилозирующий спондилит
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- БКМС – болезни костно-мышечной системы
- БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты
- БШ – болезнь Шегрена
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДД – диастолическая дисфункция
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДР – дигитальные рубчики
- ДЯ – дигитальные язвы
- И – илопрост
- иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИЛ – интерлейкин
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПЛ – интерстициальное поражение легких
- ИФ – интерферон
- КЖ – качество жизни
- КТ – компьютерная томография
- КФК – креатинфосфокиназа
- КЯ – кожная язва



ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛЖ – левый желудочек  
МЗ – Министерство здравоохранения  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
ОА – остеоартрит  
ОГК – органы грудной клетки  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОФВ 1 – объем форсированного воздуха за 1-ю секунду  
ОШ – отношение шансов  
ПМ – полимиозит  
РА – ревматоидный артрит  
РЗ – ревматические заболевания  
РФ – ревматоидный фактор  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани  
СИТ – суммарный индекс тяжести  
СКВ – системная красная волчанка  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ССД – системная склеродермия  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТИМ – величина комплекса интима-медиа  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ФВ – фракция выброса  
ФЖЭЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФДЭ – фосфодиэстераза

ФК – функциональный класс

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

ФР – феномен Рейно

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭхоКГ – эхокардиография

$\gamma$ -ИФ –  $\gamma$ -интерферон

*ACR (American College of Rheumatology)* – Американская коллегия ревматологов

*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

*CREST* – форма системной склеродермии, название которого произошло от 5 основных характеристик заболевания: кальциноз (*Calcinosis*), феномен Рейно (*Raynaud's*), дисфагия пищевода (*Esophageal dysmotility*) и склеродактилия (*Sclerodactyly*) и телеангиэктазии (*Telangiectasia*)

*CSURI (Capillaroscopic Skin Ulceration Risk Index)* – индекс риска кожных язв

*DUO (Digital Ulcer Outcome)* – регистр результатов лечения дигитальных язв

*E/e'* – отношение ранних диастолических скоростей

*ELR-CXC* – хемокины подсемейства *CXC*

*ENA* – извлекаемые ядерные антитела

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

*EULAR (European League against Rheumatism)* – Европейская антиревматическая лига

*FDA (Food and Drug Administration)* – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

*Jo-1* – антитела к гистидин-тРНК-синтетазе

*HAQ (Health Assessment Questionnaire)* – опросник оценки здоровья

*HLA (Human Leukocyte Antigens)* – человеческие лейкоцитарные антигены (главного комплекса гистосовместимости)

*KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)* – клинические практические рекомендации по диагностике и лечению хронической болезни почек

*La* – антитела к белку, связанному с РНК-полимеразой-3

*NYHA (New York Heart Association)* – классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца

*POEMS* – заболевание, название которого произошло от 5 основных характеристик: полинейропатия (*Polyneuropathy*), органомегалия (*Organomegaly*), эндокринопатия (*Endocrinopathy*), моноклональный белок (*Monoclonal protein*) и изменения кожи (*Skin changes*)

*RCS (Raynaud's Condition Score)* – шкала состояния Рейно

*RNP* – антитела к рибонуклеопротеину

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

*Scl-70* – антитела к топоизомеразе 1

*SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)* – общая оценка коронарного риска

*SF-36 (Health Status Survey Short Form)* – краткая форма опросника для оценки качества жизни

*Sm (Smith)* – антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам

*TGF- $\beta$*  – трансформирующий ростовой фактор  $\beta$

*VEDOSS (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis)* – очень ранняя диагностика системной склеродермии

*WSF (World Scleroderma Foundation)* – Всемирный фонд склеродермии

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алекперов, Р.Т. Влияние вазопростана на микроциркуляцию у больных системной склеродермией / Р.Т. Алекперов, Э.С. Мач, Н.Г. Гусева // Терапевтический архив. – 2000. – № 10. – С.60–64
2. Алекперов, Р.Т. Капилляроскопия в ревматологии: учебное пособие / Р.Т.Алекперов. – Москва: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 2016. – 39 с.
3. Алекперов, Р.Т. Синдром Рейно в практике ревматолога / Р.Т. Алекперов // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 48–57.
4. Алекперов, Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема / Р.Т. Алекперов // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 35. – С. 94–100.
5. Алехин, М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 72–77.
6. Амирджанова, В.Н. Вопросы методологии шкалы боли и НАQ в оценке пациента с ревматоидным артритом / В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 60–65.
7. Ананьева, Л.П. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций (*EULAR*) / Л.П. Ананьева // Фарматека. – 2014. – №10. – С. 79–86.
8. Ананьева, Л.П. Рекомендации по фармакотерапии системной склеродермии / Л.П. Ананьева, Р.Т. Алекперов, О.А. Конева, Н.Г. Гусева// Проект Национальных рекомендаций по ревматологии. – 2009.
9. Багирова, В.В. Синдром Рейно и его висцеральные эквиваленты при системной склеродермии / В.В. Багирова. – Оренбург: Б.и., 2003. – 49 с.
10. Балабанова, Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 2. – С. 120–124.
11. Бестаев, Д.В. Клинико-иммунологические аспекты интерстициального поражения легких у больных ревматоидным артритом: дис. ... д-ра мед. наук:

14.01.22 / Бестаев Давид Владимирович. – М., 2015. – 225 с.

12. Волков, А.В. Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани / А.В.Волков, Н.Н. Юдкина // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 70–74.

13. Волков, А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани / А.В. Волков // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 1. – С. 69–77.

14. Волков, А.В. Эндотелиальная дисфункция при системной склеродермии: клиничко-патогенетические корреляции / А.В. Волков, Э.С. Мач, Н.Г. Гусева // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – №10. – С. 68–72.

15. Гайсин, И.Р. Опыт применения внутривенного аналога простациклина илопроста у пациента с болезнью Бюргера / И.Р. Гайсин, З.Р. Багаутдинова, Л.Р.Гибадуллина и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Том 8. – №6. – С. 179–181.

16. Галушко, Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22 / Галушко Елена Андреевна – М., 2011. – 204 с.

17. Гордеев, А.В. Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией / А.В. Гордеев, А.Ю. Захарова, З.Ю. Мутовина и др. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 4. – С. 434–445.

18. Гусева, Н.Г. Вазапостан в комплексном лечении системной склеродермии и синдрома Рейно / Н.Г. Гусева // Врач. – 2006. – № 5. – С. 46–50.

19. Гусева, Н.Г. Проблема активности при системной склеродермии / Н.Г.Гусева, Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 18–24.

20. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия: достижения и перспективы / Н.Г.Гусева // Пленарные лекции научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГУ Института ревматологии РАМН. – 2003. – С. 10–13.

21. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы / Н.Г. Гусева. – М., 1993.

22. Драпкина, О.М. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина, Е.В. Зятенкова // Врач. – 2012. – № 9. – С. 5–8.

23. Драпкина, О.М. Применение статинов в терапии системной склеродермии / О.М. Драпкина, М.А. Фадеева, Е.В. Зятенкова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 1. – С. 76–83.

24. Драпкина, О.М. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Е.В. Зятенкова и др. // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 103–106.

25. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://xn--80ahc0abogjs.com/akusherstvo-ginekologiya/instruktsiya-obrabotke-dannyih-poluchennyih.html>, свободный.

26. Калькулятор расчета скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>, свободный.

27. Каратеев, А.Е. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты / А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев, О.С. Давыдов // Научно-практическая ревматология. – 2016 (54). – № 6. – С. 693–704.

28. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключ к диагностике и лечению (Серия «Библиотека врача-специалиста») / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С.Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.

29. Конева, О.А. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов / О.А. Конева, О.Б.Овсянникова, М.Н. Старовойтова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 4. – С. 361–366.

30. Митина, О.В. Факторный анализ для психологов / О.В. Митина, И.Б.Михайловская. – Москва: Учебно-методический коллектор «Психология», 2001. –169 с.
31. Молчанова, Л.Ф. Статистическая оценка достоверности результатов научных исследований: учебное пособие / Л.Ф. Молчанова, Е.А. Кудрина, М.М.Муравьева и др. – Ижевск, 2004. – 96 с.
32. Наследов, А.Д. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS. Профессиональный статитистический анализ данных / А.Д. Наследов. – СПб: Питер, 2013. – 416 с.
33. Насонов, Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 1. – С. 60–77.
34. Насонов, Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е.Л. Насонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа 2017. – 464 с.
35. Национальное общество по изучению атеросклероза. Материалы НОА. Статины в современной кардиологической практике. Классификация и эффекты статинов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://noatero.ru.Epub>, свободный.
36. Попкова, Т.В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л.Насонов // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 5. – С. 9.
37. Ребров, А.П. Диагностическое значение определения факторов ангиогенеза и показателей цитокинового состава в сыворотке крови и моче у пациентов с системной склеродермией / А.П. Ребров, Д.А. Патрикеева, Н.Б.Захарова и др. // Терапевтический архив. – 2014. – № 5. – С. 18–25.
38. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>, свободный.
39. Ризванова, Р.Т. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы и его прогностическая значимость у мужчин призывного возраста с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Ризванова Раушания Талгатовна – Пермь., 2018. – 171 с.

40. Саад, Е.О. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца / Е.О. Саад, Л.П. Ананьева, Д.С. Новикова, Р.Т. Алекперов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 6. – С. 687–692.

41. Уразаева, Л.И. Роль некоторых провоспалительных, гемодинамических и клинических факторов в повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов с подагрой: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Уразаева Лилия Ильдусовна. – Казань, 2017. – 113 с.

42. Ховасова, Н.О. Сосудистая коморбидность – новый тренд в амбулаторном звене / Н.О. Ховасова, А.Л. Верткин // Терапия. – 2015. – № 1. – С. 38–44.

43. Черемухина, Е.О. Вариабельность сердечного ритма при системной склеродермии / Е.О. Черемухина, Л.П. Ананьева, Д.С. Новикова и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Том 24, №1. – С. 61–65.

44. Шнитко, С.Н. Болезнь Рейно: современные методы лечения / С.Н.Шнитко // Медицинский журнал. – 2019. – Vol. 2. – С. 32–41.

45. Abou-Raya, A. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers / A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, M. Helmii // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 1801–1808.

46. Alhajeri, H. The 2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Systemic Sclerosis Out-perform the 1980 Criteria. Data from the Canadian Scleroderma Research Group / H. Alhajeri, M. Hudson, M. Fritzler et al. // Arthritis Care Res. – 2014; doi:10.1002/acr.22451.

47. Allanore, Y. Clinical characteristics and predictors of gangrene in pts with SSc and DU in the Digital Ulcer Outcome Registry: a prospective, observational cohort / Y. Allanore, C.P. Denton, T. Krieg et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75 (9). – P. 1736–1740.

48. Allen, J. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements / J. Allen, K. Howell // Physiol. Meas. – 2014. – Vol. 35. – R91–R141.



49. Andreozzi, G.M. Iloprost, stable analogue of the prostacyclin, is able to improve the tissue resistance to ischaemia / G.M. Andreozzi, L. Di Pino, M. Li Pira et al. // *Int. Angiol.* – 1994 – Vol. 13 (1). – P. 68–69.
50. Aytakin, S. Nailfold capillaroscopy in Behcet disease, performed using videodermoscopy / S. Aytakin, E.P. Yuksel, F. Aydin et al. // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2014. – Vol. 39. – P. 443–447.
51. Baraut, J. Relationship between cytokine profiles and clinical outcomes in patients with systemic sclerosis / J. Baraut, L. Michel, F. Verrecchia et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 10 (2). – P. 65–73.
52. Baumhäkel, M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon / M. Baumhäkel, M. Böhm // *Vascular Health and Risk Management.* – 2010. – Vol. 6. – P. 207–214.
53. Becker, M. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis – analysis from a single centre pilot study / M. Becker, C.S. Bruckner, H. Scherer et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69 (8) – P. 1475–1478.
54. Beischer, W. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. DAWID Study Group / W. Beischer, J.C. Dembski, J.D. Gruss // *Vasa.* – 1998. – Vol. 27 (1). – P. 15–19.
55. Bellando-Randone, S. The safety of iloprost in systemic sclerosis in a real-life experience / S. Bellando-Randone, C. Bruni, G. Lepri et al. // *Clinical Rheumatology.* – 2018.
56. Block, J.A. Raynaud's phenomenon. / J.A. Block, W. Sequeira // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357 (9273). – P. 2042–2048.
57. Bolte, M.A. Case of fluoxetineinduced remission of Raynaud's phenomenon – a case report / M.A. Bolte, D. Avery // *Angiology.* – 1993. – Vol. 44 (2) – P. 161–163.
58. Bozkurt, A. A randomized trial intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease / A. Bozkurt, C. Köksal, M. Demirbas et al. // *Int. Angiol.* – 2006. – Vol. 25 (2). – P. 162–168.

59. Bozkurt, A. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of Buerger's disease: a prospective analysis of 150 patients / A. Bozkurt, K. Cengiz, C. Arslan et al. // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 19. – P. 120–125.
60. Brueckner, C. Effect of sildenafil on healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis / C. Brueckner, U. Scherer, G. Burmester et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67 (2) – P. 362.
61. Buecking, A. Treatment of Raynaud's phenomenon with escitalopram / A. Buecking, E. Rougemont, D.F. Zullino // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8 (2) – P. 307–308.
62. Caramaschi, P. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost / P. Caramaschi, N. Martinelli, A. Volpe et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 807–813.
63. Cestelli, V. Effect of treatment with iloprost with or without bosentan on nailfold videocapillaroscopic alterations in patients with systemic sclerosis / V. Cestelli, A. Manfredi, M. Sebastiani et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 27 (1) – P. 110–114.
64. Chikura, B. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease / B. Chikura, T. Moore, J. Manning et al. // *J. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 783–786.
65. Chojnowski, M.M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology / M.M. Chojnowski, A. Felis-Giemza, M. Olesińska. // *Reumatologia.* – 2016. – Vol. 54. – P. 67–72.
66. Chung, L. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon / L. Chung, L. Shapiro, D. Fiorentino et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009 – Vol. 60. – P. 870–877.
67. Colaci, M. Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis / M. Colaci, M. Sebastiani, D. Giuggioli et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26 (2). – P. 333–336.
68. Cutolo, M. Capillaroscopy links to clinical pathological issues in systemic sclerosis / M. Cutolo // *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases Elsevier.* – 2010. – P. 173–179.

69. Cutolo, M. Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis / M. Cutolo, B. Ruaro, C. Pizzorni et al. // *J. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41. – P. 881–886
70. Cutolo, M. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis / M. Cutolo, A. Sulli, C. Pizzorni et al. // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 155–160.
71. Czirjak, L. Beyond Raynaud's phenomenon hides a very early systemic sclerosis: the assessment of organ involvement is always mandatory / L. Czirjak, M. Matucci-Cerinic // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50 – P. 250–251.
72. De Ciuceis, C. Effects of a long-term treatment with aliskeren or ramipril on structural alterations of subcutaneous smallresistance arteries of diabetic hypertensive patients / C. De Ciuceis, C. Savoia, E. Arrabito et al. // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64. – P. 717–724.
73. Giuggioli, D. The assessment of the ulcer (characteristic of the wound, infections, gangrene) in SSC. Italy. 5<sup>th</sup> Systemic Sclerosis World Congress February 15–17, 2018.
74. Dziadzio, M. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma / M. Dziadzio, C.P. Denton, R. Smith et al. // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2646–2655.
75. Eid, A.H. Estrogen increases smooth muscle expression of alpha2C-adrenoceptors and cold-induced constriction of cutaneous arteries / A.H. Eid, K. Maiti, S. Mitra // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. 1955–1961.
76. Elhai, M. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / M. Elhai, C. Meune, J. Avouac et al. // *Rheumatology (Oxford)* – 2012. – Vol. 51(6). – P. 1017–1026.
77. Ferri, C. Heart rate turbulence assessment in systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients / C. Ferri, G. Valentini, F. Cozzi et al. // *Medicine (Baltimore)* – 2002. – Vol. 81 (2). – P. 139–153.

78. Fiori, G. Vitamin E gel reduces time of healing of digital ulcers in systemic sclerosis / G. Fiori, F. Galluccio, F. Braschi et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 51–54.

79. Frerix, M. The road to early diagnosis of systemic sclerosis: the evolution of diagnostic and classification criteria in the past decades / M. Frerix, F.M. Meier, U. Muller-Ladner // *Z. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 72. – P. 954–959.

80. Fries, R. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy / R. Fries, K. Shariat, H. von Wilmowsky et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2980–2985.

81. Generini, S. Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon / S. Generini, J.R. Seibold, M. Matucci-Cerinic // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 31. – P. 177–183.

82. Glendenning, J.L. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer / J.L. Glendenning, Y. Barbachano, A.R. Norman // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 2322–2331.

83. Gliddon, A.E. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril / A.E. Gliddon, C.J. Dore, C.M. Black et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 837–846.

84. Goundry, B. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon / B. Goundry, L. Bell, M. Langtree, A. Moorthy // *BMJ.* – 2012 – Vol. 344: e289.

85. GÜNEYSU, E. The effects of iloprost and alprostadil on ischemia-reperfusion injury in preventing inflammation, tissue degeneration, and apoptosis in rat skeletal muscle / Elif GÜNEYSU, Atacan Emre KOÇMAN, Orhan ÖZATİK et al. // *Turk. Jour. Med. Sci.* - 2017. - Vol. 47. – P. 1028-1036

86. Hachulla, E. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study / E. Hachulla, P. Clerson, D. Launay et al. // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 2423–2430.

87. Hartmann, P. The association of Raynaud's syndrome with thromboangiitis obliterans – a meta-analysis / P. Hartmann, M. Mohokum, P. Schlattmann // *Angiology*. – 2012. – Vol. 63. – P. 315–319.
88. Heidrich, H. Clinical characteristics of primary, secondary and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long-term follow-up. A retrospective study in 900 patients / H. Heidrich, J. Helmis, C. Fahrig et al. // *Vasa*. – 2008. – Vol. 37 (73). – P. 3–25.
89. Heidrich, H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia / H. Heidrich // *Vasa*. – 2010. – Vol. 39. – P. 33–41.
90. Herrick, A. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis / A. Herrick, F. ven den Hoogen, A. Gabrielli et al. // *Arthritis Rheum*. – 2011. – Vol. 63. – P. 775–782.
91. Herrick, A.L. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon / A.L. Herrick // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44 (5). – P. 587–596.
92. Hudson, M. An international, web-based, prospective cohort study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes-methodology and preliminary results / M. Hudson, M. Baron, E. Lo at al. // *Int. J. Rheumatol*. – 2010. doi: 10.1155/2010/347402.
93. Hughes, M. Digital ulcers in systemic sclerosis / M. Hughes, A.L. Herrick // *Rheumatology (Oxford)* – 2017. – Vol. 56 (1) – P.14 –25.
94. Hummers, L. A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon / L. Hummers, C. Dugowson, F. Dechow et al. // *Ann. Rheum. Dis*. – 2013. – Vol. 72 (12). – P. 1962–1967.
95. Kahaleh, B. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone / B. Kahaleh, M. Matucci-Cerinic // *Arthr. Rheum*. – 1995. – Vol. 38 (1). – P. 1–4.
96. Katada, Y. Images in clinical medicine. Lingual Raynaud's phenomenon / Y. Katada, T. Tanaka // *N. Engl. J. Med*. – 2012. – Vol. 366. – P. e12.

97. Kato, S. Suppressive effect of sarpogrelate hydrochloride on respiratory failure and right ventricular failure with pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis / S. Kato, I. Kishiro, M. Machida et al. // *J. Int. Med. Res.* – 2000. – Vol. 28 (6). – P. 258–268.

98. Kawald, A. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study / A. Kawald, G.R. Burmester, D. Huscher // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 1830–1837.

99. Klein-Weigel, P. Buerger's disease: providing integrated care / P. Klein-Weigel, Th. Volz, L. Zange et al. // *Journal of multidisciplinary healthcare.* – 2016. – Vol. 9. – P. 511–518.

100. Koenig, M. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis / M. Koenig, F. Joyal, M.J. Fritzler et al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 3902–3912.

101. Korn, J.H. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist / J.H. Korn, M. Mayes, M. Matucci Cerinic et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3985–3993.

102. Koszewicz, M. Autonomic dysfunction in primary Raynaud's phenomenon / M. Koszewicz, I. Gosk-Bierska, M. Bilinska // *Int. Angiol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 127–131.

103. Kowal-Bielecka, O. Update of EULAR recommendation for the treatment of systemic sclerosis / O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76 (8). – P. 1327–1339.

104. La Montagna, G. Foot involvement in systemic sclerosis: a longitudinal study of 100 patients / G. La Montagna, A. Baruffo, R. Tirri // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 31 (4). – P. 248–255.

105. Lambova, S.N. The Place of Nailfold Capillaroscopy Among Instrumental Methods for Assessment of Some Peripheral Ischaemic Syndromes in Rheumatology / S.N. Lambova // *Folia Medica* – 2016. – Vol. 58 (2). – P. 77–88.

106. Landry, G.J. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort / G.J. Landry, J.M. Edwards, R.B. McLafferty et al. // *J. Vasc. Surg.* – 1996. – Vol. 223. – P. 76–85.

107. Lauchli, S. Cold agglutinin disease – the importance of cutaneous signs / S. Lauchli, L. Widmer, S. Lautenschlager // *Dermatology.* – 2001. – Vol. 202. – P. 356–358.

108. Lepri, G. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in patients with very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre / G. Lepri, S. Bellando-Randone, S. Guiducci et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014.

109. Levien, T.L. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon / T.L. Levien // *Vascular Health and Risk Management.* – 2010. – Vol. 6. – P. 167–177.

110. Linnemann, B. Raynaud's phenomenon – assessment and differential diagnoses / B. Linnemann, M. Erbe // *Vasa.* – 2015. – Vol. 44. – P. 166–177.

111. Mallia, C. Raynaud's phenomenon caused by giant cell arteritis. A case report / C. Mallia, B. Coleiro, M. Crockford et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 455. – P. 517–520.

112. Marasini, B. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon / B. Marasini, M. Massarotti, B. Bottasso et al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 33. – P. 253–256.

113. Maricq, H.R. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison / H.R. Maricq, P.H. Carpentier, M.C. Weinrich et al. // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24 (5). – P. 879–889.

114. Maricq, H.R. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina / H.R. Maricq, M.C. Weinrich, J.E. Keil et al. // *Arthritis Rheum.* – 1989. – Vol. 32 (8). – P. 998–1006.

115. Matucci-Cerinic, M. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis / M. Matucci-Cerinic, M.B. Kahaleh // *Rheumatology (Oxford)*. – 2002. – Vol. 41 (8). – P. 843–847.
116. Matucci-Cerinic, M. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Matucci-Cerinic, C.P. Denton, D.E. Furst et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 32–38.
117. Matucci-Cerinic, M. Markers of disease activity in systemic sclerosis / M. Matucci-Cerinic, A. Pignone, M. Biagini et al. // *Clin. Dermat.* – 1994. – Vol. 12. – P. 291–297.
118. McGrath, S.E. Bleomycin-induced Raynaud's phenomenon after single-dose exposure: risk factors and treatment with intravenous iloprost infusion / S.E. McGrath, A. Webb, K. Walker-Bone // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 51–52.
119. Medsger, T. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis / T. Medsger // *Curr. Opin. Rheum.* – 2000. – Vol. 12. – P. 545–548.
120. Merkel, P. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon / P. Merkel, K. Herlyn, R. Martin et al. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 9. – P. 2410–2420.
121. Michaud, M. Cryofibrinogenemia / M. Michaud, J. Pourrat // *J. Clin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 142–148.
122. Mondelli, M. Sympathetic skin response in primary Raynaud's phenomenon / M. Mondelli, R. de Stefano, S. Rossi // *Clin. Auton. Res.* – 2009. – Vol. 19. – P. 355–362.
123. Montross, J. Meta-analysis of treatment efficacy in Raynaud's phenomenon: dissertation for the degree of doctor of philosophy / J. Montross // *Texac A&M University*. – 1989.
124. Moore, H.C. The kidney of scleroderma / H.C. Moore, H.L. Sheehan // *Lancet*. – 1952. – Vol. 259 (6698). – P. 68–70.



125. Mouthon, L. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis / L. Mouthon, C. Mestre-Stanislas, A. Be´rezne´ et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 214–217.
126. Muangchan, C. The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. / C. Muangchan, M. Baron et al. Canadian Scleroderma Research Group // *J. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 1545–1556.
127. Nandy, U. Medical image. A vascular phenomenon. Takayasu’s arteritis with Raynaud’s phenomenon / U. Nandy, G.I. Varughese, Y.L. Hock // *N. Z. Med. J.* – 2007. – Vol. 120. – P. 2611.
128. Nussinovitch, U. The role of gender and organ specific autoimmunity / U. Nussinovitch, Y. Shoenfeld // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Vol. 11. – P. 377–385.
129. Oshima, M. Low-titer cold agglutinin disease with systemic sclerosis / M. Oshima, H. Maeda, K. Morimoto et al. // *Intern. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 139–142.
130. Pakozdi, A. Addition of the short term phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil to iloprost therapy for scleroderma digital vasculopathy / A. Pakozdi, K. Howell, C.M. Black et al. // *ACR/ARHP Scientific Meeting.* – 2007. – Boston, MA: November 6–11.
131. Palmer, K. Prevalence of Raynaud’s phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey / K. Palmer, M. Griffin, H. Syddall et al. // *Occup. Environ. Med.* – 2000. – Vol. 57 (7). – P. 448–452.
132. Pavlov-Dolijanovic, S. Late appearance and exacerbation of primary Raynaud’s phenomenon attacks can predict future development of connective tissue disease: a retrospective chart review of 3035 patients / S. Pavlov–Dolijanovic, N.S. Damjanov, N.Z. Vujasinovic Stupar et al. // *Rheumatol. Int.* – 2013. – Vol. 33. – P. 921–926.
133. Pistorius, M.A. Diagnostic importance of digital topographic assessment of Raynaud’s phenomenon. A prospective study of a population of 522 patients / M.A. Pistorius, B. Planchon // *J. Mal. Vasc.* – 1995. – Vol. 20. – P. 14–20.

134. Pope, J. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis / J. Pope, D. Fenlon, A. Thomson et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – № 2. – CD000953.

135. Pope, J. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis / J. Pope, D. Fenlon, A. Thompson et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – № 2. – CD000954.

136. Pope, J. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis / J. Pope, D. Fenlon, A. Thompson et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – № 2. – CD000956.

137. Prete, M. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy / M. Prete, M.C. Fatone, E. Favoino et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13. – P. 655–667.

138. Racanelli, V. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes / V. Racanelli, M. Prete, E. Minoia CFavoino et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2008. – Vol. 7. – P. 352–358.

139. Rademaker, M. Comparison of intravenous infusion of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study / M. Rademaker, E.D. Cooke, N.E. Almond et al. // *Br. Med. J.* – 1989. – Vol. 298. – P. 561–564.

140. Ramirez Huaranga, M.A. Cryoglobulinemia with acronecrosis not associated with hepatitis C infection: a case report / M.A. Ramirez Huaranga, C.C. Ramos Rodriguez, D. Bellido Pastrana // *Reumatol. Clin.* – 2012. – Vol. 8. – P. 84–86.

141. Rey, J. Serotonin reuptake inhibitors, Raynaud's phenomenon and erythromelalgia / J. Rey, E. Cretel, R. Jean et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – Vol. 42 (4). – P. 601–602.

142. Rothfield, N. Safety and tolerability of MQX-503, a novel investigational topical formulation of nitroglycerin for the treatment of Raynaud's phenomenon / N. Rothfield, L. Shapiro, D. Fiorentino et al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58 (9). – P. 821.

143. Ruaro, B. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis / B. Ruaro, V. Smith, A. Sulli et al. // *Korean J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 30 (1). – P. 1–5.

144. Sebastiani, M. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients / M. Sebastiani, A. Manfredi, M. Colaci et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61. – P. 688–694.

145. Sebastiani, M. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study / M. Sebastiani, A. Manfredi, G. Vukatana et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 67–70.

146. Shah, A. The recurrence of digital ulcers in patients with systemic sclerosis after discontinuation of oral treprostinil / A. Shah, E. Schiopu, S. Chatterjee et al. // *J. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43 (9). – P. 1665–1671.

147. Shenoy, P. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double blind randomized cross-over trial / P. Shenoy, V. Agarwal, S. Kumar et al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58 (9). – P. 402.

148. Shenoy, P.D. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial / P.D. Shenoy, S. Kumar, L.K. Jha et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49 – P. 2420–2428.

149. Silva, I. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients / I. Silva, J. Almedia, C. Vasconcelos // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14 (2). – P. 140–152.

150. Sinha, A. Cold agglutinin related acrocyanosis and paroxysmal haemolysis / A. Sinha, G. Richardson, R.T. Patel // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 30. – P. 563–565.

151. Smolen, J.S. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? / J.S. Smolen, G. Steiner // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41 (5). – P. 768–777.

152. Soyfoo, M.S. Clinical significance of cryofibrinogenemia: possible pathophysiological link with Raynaud's phenomenon / M.S. Soyfoo, A. Goubella, E. Cogan et al. // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39 – P. 119–124.

153. Spencer-Green, G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease / G. Spencer-Green // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 595–600.
154. Steenkamp, J.E.M. The use of LISREL in validating marketing constructs / J.E.M. Steenkamp, H.C.M. van Trijp // *International Journal of Research in Marketing.* – 1991. – Vol.8. – P. 283–299.
155. Stojan, G. Raynaud's phenomenon, inflammatory arthritis, and weight loss: pay attention to the man behind the curtain / G. Stojan, P.B. Illei, R.C. Yung et al. // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol.66. – P. 1263–1268.
156. Strieter, R. M. CXC chemokines in vascular remodeling related to pulmonary fibrosis / R.M. Strieter, J.A. Belperio, M.P. Keane // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2003. – Vol.3. – P. 67–69.
157. Suliman, Y.A. Defining skin ulcers in systemic sclerosis: systematic literature review and proposed World Scleroderma Foundation (WSF) definition / Y.A. Suliman, C. Bruni, S.R. Johnson et al. // *J. Scleroderma Relat Disord.* – 2017. – Vol. 2 (2). – P. 115–120.
158. Swiecicki, P.L. Cold agglutinin disease / P.L. Swiecicki, L.T. Hegerova, M.A. Gertz // *Blood.* – 2013. – Vol. 122. – P. 1114–1121.
159. Tingey, Th. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis / Th. Tingey, J. Shu, J. Smuczek et al. // *Arthritis Care & Research.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1460–1471.
160. Van den Hoogen, F. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative / F. Van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 2737–2747.
161. Vinjar, B. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon / B. Vinjar, M. Stewart // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – № 2. – CD006687.
162. Wigley, F.M. Clinical practice. Raynaud's phenomenon / F.M. Wigley // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1001–1008.

163. Wigley, F.M. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study / F.M. Wigley, R.A. Wise, J.R. Seibold et al // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 199–206

164. Wild, P. Effects of chronic low-dose exposure to ionising radiation on physician microvascular structure revealed by nail fold capillaroscopy / P. Wild, C. Gauron, C. Derock et al. // *Occup. Environ. Med.* – 2014. – Vol. 71 (1). – P. 60.

165. Wynn, T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm / T.A. Wynn // *Nature reviews. Immunology.* – 2004. – Vol. 4 (8). – P. 583–594.

166. Yuksel, S. Abnormal nail fold capillaroscopic findings in patients with coronary slow flow phenomenon / S. Yuksel, E. Pancar Yuksel, M. Yenercag et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1052–1058.

167. Yoshimasu, T. Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis / T. Yoshimasu, T. Ikeda, K. Uede et al. // *J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 39 (6). – P. 536–540.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1.1. Классификация иммуновоспалительных заболеваний.....	10
Таблица 1.2. Этиология вторичного феномена Рейно.....	13
Таблица 1.3. Классификационные критерии системной склеродермии <i>ACR/EULAR</i> (2013г).....	14
Рисунок 1.1. Применение протезов пальцев после ампутации.....	19
Рисунок 1.2. Капилляроскопическая картина в норме.....	22
Рисунок 1.3. Капилляроскопическая картина ногтевого ложа при системной склеродермии.....	25
Таблица 1.4. Типы склеродермических изменений капилляров ногтевого ложа.....	25
Рисунок 1.4. Капилляроскопия ногтевого ложа (вычисление <i>CSURI</i> ).....	26
Таблица 2.1. Нозологическая характеристика пациентов I этапа исследования, n (%).....	39
Таблица 2.2. Клиническая характеристика пациентов с феноменом Рейно.....	48
Таблица 2.3. Лабораторная характеристика пациентов с феноменом Рейно при различных ревматических заболеваниях.....	50
Таблица 2.4. Сопутствующие заболевания у пациентов с феноменом Рейно.....	51
Таблица 2.5. Терапия глюкокортикоидами и болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами пациентов с феноменом Рейно.....	51
Таблица 2.6. Характеристика основных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем и функции почек у пациентов групп лечения простаноидами на момент включения в исследование.....	52
Таблица 2.7. Клиническая характеристика пациентов группы контроля.....	55
Таблица 2.8. Сравнительная характеристика пациентов в группах лечения простаноидами и группе контроля.....	57
Таблица 2.9. Сравнительная иммунологическая характеристика пациентов групп лечения простаноидами и группы контроля.....	59

Таблица 2.10. Характеристика основных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем и функции почек у пациентов группы контроля на момент включения в исследование.....	59
Таблица 2.11. Сравнительная характеристика основных параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем и функции почек пациентов групп лечения простаноидами с группой контроля на момент включения в исследование.....	60
Таблица 3.1. Сравнительная характеристика пациентов с различными ревматическими заболеваниями (по данным анкетирования).....	64
Таблица 3.2. Сравнительная характеристика изменения цвета пальцев под воздействием холода при феномене Рейно у пациентов с различными ревматическими заболеваниями (по данным анкетирования).....	66
Таблица 3.3. Сравнительная характеристика стадий феномена Рейно у пациентов с различными ревматическими заболеваниями.....	67
Таблица 3.4. Капилляроскопическая картина ногтевого ложа у пациентов с феноменом Рейно при различных ревматических заболеваниях.....	67
Рисунок 3.1. Капилляроскопическая картина ногтевого ложа (собственные данные).....	68
Таблица 3.5. Данные капилляроскопии у пациентов с системной склеродермией при различных стадиях феномена Рейно.....	69
Таблица 3.6. Результаты факторного анализа методом главных компонент, компоненты первого фактора (24,2% показателей).....	71
Рисунок 3.2. Диаграмма распределения значений итогового показателя субшкалы «Тяжесть ишемии пальцев».....	72
Таблица 3.7. Описательные статистики значений субшкалы «Тяжесть ишемии пальцев».....	72
Таблица 3.8. Результаты факторного анализа методом главных компонент, компоненты второго фактора.....	72
Рисунок 3.3. Распределение показателя интенсивности боли.....	73
Таблица 3.9. Распределение значений итогового показателя второй субшкалы «Признаки феномена Рейно».....	74

Таблица 3.10. Описательные статистики значений субшкалы «Признаки феномена Рейно».....	74
Рисунок 3.4. Диаграмма распределения значений итогового показателя шкалы «Выраженность феномена Рейно».....	75
Таблица 3.11. Распределение значений итогового показателя шкалы «Выраженность феномена Рейно».....	75
Рисунок 3.5. Генерализованный показатель выраженности феномена Рейно.....	76
Рисунок 3.6. Распределение значений уровня выраженности феномена Рейно.....	76
Таблица 3.12. Распределение значений уровня выраженности феномена Рейно.....	77
Таблица 3.13. Индексы выраженности феномена Рейно у обследованных больных в зависимости от нозологии.....	77
Таблица 4.1. Клинические характеристики феномена Рейно и системной склеродермии на фоне лечения простаноидами и в группе контроля.....	78
Рисунок 4.1. Динамика генерализованных показателей в группах лечения простаноидами и в группе контроля.....	80
Таблица 4.2. Динамика основных характеристик феномена Рейно у пациентов с системной склеродермией.....	82
Рисунок 4.2. Суммарный индекс тяжести и активность системной склеродермии в двух подгруппах.....	84
Таблица 4.3. Динамика показателей качества здоровья в группах лечения простаноидами и в группе контроля.....	85
Таблица 4.4. Динамика показателей качества жизни за 3 года наблюдения.....	86
Таблица 4.5. Уровень цитокинов крови у больных с феноменом Рейно при различных вариантах лечения.....	88
Таблица 4.6. Уровень цитокинов крови у больных с феноменом Рейно на фоне системной склеродермии при различных вариантах лечения.....	89
Таблица 4.7. Уровень цитокинов крови у больных с феноменом Рейно при системной склеродермии.....	90



Таблица 5.1. Динамика параметра функции внешнего дыхания у пациентов с ревматическими заболеваниями.....	91
Рисунок 5.1. Диаграмма показателей ФЖЕЛ за три года наблюдения.....	92
Таблица 5.2. Динамика систолического давления в легочной артерии за три года наблюдения.....	92
Таблица 5.3. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и динамика некоторых кардиоренальных параметров у пациентов с феноменом Рейно.....	93
Таблица 5.4. Динамика некоторых параметров ЭхоКГ и ТИМ у пациентов с феноменом Рейно при ревматических заболеваниях.....	95
Таблица 5.5. Кардиоваскулярная патология у обследованных пациентов на фоне лечения.....	96
Рисунки 5.2–5.5. Клиническое наблюдение 3.....	109

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

## Анкета для опроса пациентов с ревматическими заболеваниями

1	Ф.И.О. (полностью)	
2	Возраст	
3	Пол	м ж (подчеркнуть)
4	Профессия:	
5	Группа инвалидности (какая)	Да Нет
6	Диагноз (заполняется врачом) кратко	
7	Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?	Да Нет (подчеркнуть)
8	Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода?	Да Нет
9	Становятся ли Ваши пальцы белыми при атаке (приступе) Рейно?	Да Нет
10	Становятся ли пальцы синими при атаке (приступе) Рейно?	Да Нет
11	Становятся ли пальцы красными при атаке (приступе) Рейно?	Да Нет
12	Беспокоят ли Вас боли в суставах? Сопровождаются ли боли в суставах:  Какие суставы Вас беспокоят:	Да Нет припуханием – покраснением – повышением температуры над суставом (подчеркнуть) Все Суставы кисти Суставы стоп Локтевые Плечевые Тазобедренные Коленные Голеностопные Лучезапястные (подчеркнуть)
13	Беспокоят ли Вас боли в мышцах?	Да Нет
14	Отмечаете ли вы повышение температуры тела вне зависимости от простудных заболеваний?	Нет 37°–38° 38°–39° 38°–40°
15	Беспокоят ли Вас высыпания на коже?	Да Нет
16	Страдаете ли Вы повышенным артериальным давлением?	Да Нет
17	Был ли у Вас инфаркт миокарда?	Да Нет
18	Беспокоит ли Вас сухость во рту?	Да Нет
19	Беспокоит ли Вас покраснение глаз, чувство рези в глазах?	Да Нет
20	Принимаете ли Вы на момент опроса какие-либо препараты (перечислите их)	Да Нет
21	Подвергались ли Вы вибрации или другим механическим воздействиям, травмирующим кисти? Если да, то каким?	Да Нет
Врач: Феномен Рейно		Да Нет

### Анкета для определения тактики терапии пациента с феноменом Рейно (оформляется врачом-ревматологом)

1. Возраст начала:  
основного ревматического заболевания (РЗ) \_\_\_\_\_  
феномена Рейно (ФР) \_\_\_\_\_
2. Дата начала ФР \_\_\_\_\_  
Длительность ФР \_\_\_\_\_  
При наличии дигитальных язв указать дату начала их появления \_\_\_\_\_  
Клиническая форма – дигитальные язвы, рубцы, гангрена (подчеркнуть)
3. Частота проявления ФР (подчеркнуть):
  - 1 раз в месяц
  - 1 раз в неделю
  - 1 раз в день
  - постоянно (чаще 1 раза в день)
  - другой вариант \_\_\_\_\_
4. Сопровождается ли изменение цвета пальцев (подчеркнуть)
  - болью                    Да    Нет
  - онемением            Да    Нет
5. Аллергические реакции в анамнезе, фотосенсибилизация \_\_\_\_\_
6. Перенесенные заболевания (перечислить) \_\_\_\_\_  
Есть ли у пациента (подчеркнуть):
  - ишемическая болезнь сердца
  - нарушения ритма
  - бронхиальная астма
  - тромбоз вен
7. Прием препаратов (указать препарат, суточную дозу, кратность приема, длительность приема):
  - блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, верапамил, \_\_\_\_\_)
  - ингибиторы АПФ \_\_\_\_\_
  - блокаторы рецепторов ангиотензина II \_\_\_\_\_
  - α1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин и др.) \_\_\_\_\_
  - нитроглицерин, нитраты \_\_\_\_\_
8. При наличии ампутаций – локализация, дата операции, причина

**Определите дальнейшую тактику ведения пациента с ФР по 4-ступенчатой количественной системе выраженности проявлений:**

- 0 – не требует лечения
- 1 – требует применения вазодилататоров
- 2 – имеются дигитальные рубчики
- 3 – имеются дигитальные язвы
- 4 – есть дигитальная гангрена

*При эффективности блокаторов кальциевых каналов рекомендовано продолжить терапию ФР данной группой препаратов. Пациентам, не отвечающим на лечение или имеющим противопоказания и побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов, показана терапия простаноидами в условиях ревматологического отделения стационара БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР».*

### Индекс тяжести системной склеродермии (по T. Medsger)

#### Оцениваемые системы:

1. Общее состояние (потеря веса или гематокрит)
2. Феномен Рейно
3. Кожный счет
4. Сгибательный пальце-ладонный индекс
5. Проксимальная мышечная слабость
6. Желудочно-кишечный тракт
7. Легкие
8. Сердце
9. Почки

#### Количественная оценка степени выраженности проявлений со стороны каждой системы

- 0 – норма
- 1 – слабовыраженные отклонения
- 2 – умеренные нарушения
- 3 – выраженные или тяжелые нарушения
- 4 – конечная стадия болезни

#### Общее состояние - потеря веса или гематокрит

- 0 – нет изменений
- 1 – потеря веса от 5 до 9,9 кг или гематокрит от 33–36,9
- 2 – от 10–14,9 кг или 29–32,9
- 3 – от 15–19,0 кг или 25–28,9
- 4 – от 20 и более кг или < 25

#### Кожа – кожный счет

- 0 – нет уплотнения кожи
- 1 – 1–14 баллов
- 2 – 15–19 баллов
- 3 – 30–39 баллов
- 4 –  $\geq 40$  баллов и более

#### Ладонно-пальцевой индекс

- 0 – <1 см
- 1 – 1,0–1,9 см
- 2 – 2,0–3,9 см
- 3 – 4,0–4,9 см
- 4 – 5,0 см и более

#### Феномен Рейно

- 0 – не требует лечения
- 1 – требует применения вазодилататоров
- 2 – дигитальные рубчики
- 3 – дигитальные язвы

4 – дигитальная гангрена

**Проксимальная мышечная слабость**

0 – нет; 1 – слабая; 2 – выраженная; 3 – тяжелая; 4 – не может ходить

**Желудочно-кишечный тракт**

1 – нужна антирефлюксная терапия или нарушена функция тонкого кишечника

2 – высокие дозы ИПН или антибиотики для подавления избыточного роста бактерий

3 – синдром малабсорбции или эпизоды псевдообструкции

4 – необходимо парентеральное питание

**Легкие – Жизненная емкость легких и/или диффузионная способность легких (DLCO), фиброз легких на рентгенограмме, легочная гипертензия**

1 – ЖЕЛ и/или DLCO 70–80% от ожидаемого или базальный фиброз на рентгенограмме

2 – ЖЕЛ и/или DLCO или 50–69% от ожидаемого

3 – ЖЕЛ и/или DLCO или < 50% от ожидаемого

4 – необходима оксигенотерапия

**Сердце – ЭКГ и ЭХО-КГ (фракция выброса, ФВ)**

1 – нарушения проводимости или ФВ ЛЖ 45–49%

2 – аритмия, или увеличение ПЖ и ЛЖ, ФВ 40–44%

3 – ФВ < 40%

4 – сердечная недостаточность или аритмия, требующая терапии

**Почки – креатинин или протеинурия**

1 – креатинин 1,3 – 1,6 мг/дл или протеинурия 2+

2 – креатинин 1,7 – 2,9 мг/дл или протеинурия 3-4+

3 – креатинин 3,0 мг/дл и выше

4 – требуется гемодиализ

# Анкета оценки здоровья (НАQ)

Эта колонка  
заполняется  
врачом

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Этот опросник помогает выяснить, как Ваше заболевание влияет на Ваши способности выполнять повседневные действия. Пожалуйста, заполните данную таблицу. Отметьте, пожалуйста, ответ, который наиболее полно отражает Ваше состояние ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ. Спасибо

## Можете ли ВЫ?

### 1. ОДЕВАНИЕ И УХОД ЗА СОБОЙ

- |   | Без всякого труда (0)    | С некоторым трудом (1)   | С большим трудом (2)     | НЕ В ССТОЯНИИ<br>делать этого (3) |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| • Самостоятельно одеться, завязать шнурки и застегнуть пуговицы | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>          |
| • Вымыть голову и расчесать волосы                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>          |

### 2. ВСТАВАНИЕ

- |                                  |                          |                          |                          |                          |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Встать со стула без помощи рук | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Лечь и встать с постели        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### 3. ПРИЕМ ПИЩИ

- |  |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Резать мясо ножом                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Поднять полную чашку или стакан ко рту | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Открыть упаковку молока                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### 4. ХОДЬБА

- |                                       |                          |                          |                          |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Ходить по ровной местности вне дома | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Подняться по лестнице на 5 ступеней | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Пожалуйста, отметьте, используете ли Вы какие-либо из указанных **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ** для выполнения вышеперечисленных действий (1-4):

- Палка  Ходунки  Костыли  Инвалидная коляска  Специальный стул
- Приспособления для одевания (для застегивания пуговиц и молний, рожок с длинной ручкой для обуви и т.п.)
- Специальная кухонная утварь (с толстыми ручками)
- Другие, (Укажите какие): \_\_\_\_\_

Пожалуйста, отметьте, требуется ли Вам обычно **ПОСТОРОННЯЯ ПОМОЩЬ** для выполнения вышеперечисленных действий (1-4):

- Одевание и уход за собой  Прием пищи
- Вставание  Ходьба

### 5. ЛИЧНАЯ ГИГИЕНА

- |                                    |                          |                          |                          |                          |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Вымыть и вытереть тело полностью | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Принять ванну                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Сесть и встать с унитаза         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### 6. ДОСТИЖИМЫЙ РАДИУС ДЕЙСТВИЙ

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Достать с высоты чуть выше Вашей головы и опустить вниз предмет весом 2 кг (напр., пакет с мукой) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Нагнуться, чтобы поднять одежду с пола  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**! Пожалуйста, заполните вторую сторону анкеты**



# Анкета оценки здоровья (HAQ)

Пожалуйста, отметьте крестиком тот ответ, который наиболее точно отражает Вашу способность выполнять повседневные действия ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ:

Без ВСЯКОГО труда (0)  
 С НЕКОТОРЫМ трудом (1)  
 С БОЛЬШИМ трудом (2)  
 НЕ В СОСТОЯНИИ делать этого (3)

### 7. СИЛА КИСТЕЙ

Можете ли ВЫ ?

- |   |                          |                          |                          |                          |  |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| • Открыть двери автомобиля  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| • Открыть и закрыть водопроводный кран                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| • Открыть банку с завинчивающейся крышкой, которую уже раньше открывали | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |

### 8. ПРОЧИЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Можете ли ВЫ ?

- |  |                          |                          |                          |                          |  |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| • Ходить по делам и за покупками                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| • Подняться по лестнице  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| • Спуститься по лестнице   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| • Сесть в машину и выйти из машины                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| • Выполнять работу по дому, (напр, пылесосить), в саду, во дворе | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |

Пожалуйста, отметьте, используете ли Вы какие-либо из указанных ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ для выполнения перечисленных выше действий (5-8):

- Возвышенное сидение унитаза
- Сиденье для ванны
- Приспособления с длинной ручкой для доставания предметов
- Открывашка для банок (ранее открывавшихся)
- Приспособления с длинной ручкой для умывания
- Другие, (Укажите какие): \_\_\_\_\_

Пожалуйста, отметьте, требуется ли Вам обычно ПОСТОРОННЯЯ ПОМОЩЬ для выполнения вышеперечисленных действий (5-8):

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Личная гигиена             | <input type="checkbox"/> Сила кистей              |
| <input type="checkbox"/> Достижимый радиус действия | <input type="checkbox"/> Прочие виды деятельности |

Испытываете ли Вы боли в связи с Вашим заболеванием? Если “Да” поставьте ВЕРТИКАЛЬНУЮ отметку (|), соответствующую интенсивности (силе) боли, на этой линии

0 \_\_\_\_\_ 100 мм  
 нет боли \_\_\_\_\_ максимально сильная боль

Оцените, в общем, тяжесть ВАШЕГО состояния – поставьте ВЕРТИКАЛЬНУЮ отметку (|), соответствующую Вашему состоянию здоровья на этой линии

0 \_\_\_\_\_ 100 мм  
 наилучшая \_\_\_\_\_ наихудшая




Сумма баллов

Дополнительные баллы

HAQ

Боль

Протокол ML22665 Номер центра (CRTN) \_\_\_\_\_ Дата заполнения \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_  
 Визит № \_\_ (Укажите номер визита) Номер пациента \_\_\_\_\_

## Анкета оценки качества жизни SF-36 v.1™

### ИНСТРУКЦИИ:

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками.

Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

### 1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как:

(обведите одну цифру)

- Отличное . . . . . 1  
 Очень хорошее . . . . . 2  
 Хорошее . . . . . 3  
 Посредственное . . . . . 4  
 Плохое . . . . . 5

### 2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

(обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад . . . . . 1  
 Несколько лучше, чем год назад . . . . . 2  
 Примерно такое же, как год назад . . . . . 3  
 Несколько хуже, чем год назад . . . . . 4  
 Гораздо хуже, чем год назад . . . . . 5



Протокол ML22665 Номер центра (CRTN) \_\_\_\_\_ Дата заполнения \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Визит № \_\_\_\_ (Укажите номер визита) Номер пациента \_\_\_\_\_

**3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?**

(обведите одну цифру в каждой строке)

Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
a. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
b. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
c. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
d. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
e. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
f. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
g. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
h. Пройти расстояние в несколько сотен метров	1	2	3
i. Пройти расстояние в сто метров	1	2	3
j. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

**4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:**

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
a. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
b. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
c. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
d. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

**5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:**

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
a. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
b. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
c. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

Протокол ML22665 Номер центра (CRTN) \_\_\_\_\_ Дата заполнения \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Визит № \_\_\_ (Укажите номер визита) Номер пациента \_\_\_\_\_

**6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?**

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало ..... 1  
 Немного ..... 2  
 Умеренно ..... 3  
 Сильно ..... 4  
 Очень сильно ..... 5

**7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?**

(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а) ..... 1  
 Очень слабую ..... 2  
 Слабую ..... 3  
 Умеренную ..... 4  
 Сильную ..... 5  
 Очень сильную ..... 6

**8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)?**

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала ..... 1  
 Немного ..... 2  
 Умеренно ..... 3  
 Сильно ..... 4  
 Очень сильно ..... 5

Протокол ML22665 Номер центра (CRTN) \_\_\_\_\_ Дата заполнения \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Визит № \_\_\_\_ (Укажите номер визита) Номер пациента \_\_\_\_\_

**9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.**

**Как часто в течение последних 4 недель ...**

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
<b>a.</b> Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
<b>b.</b> Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
<b>c.</b> Вы чувствовали себя таким (ой) подавленным (ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
<b>d.</b> Вы чувствовали себя спокойным (ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
<b>e.</b> Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
<b>f.</b> Вы чувствовали себя упавшим (ей) духом и печальным (ой)?	1	2	3	4	5	6
<b>g.</b> Вы чувствовали себя измученным (ой)?	1	2	3	4	5	6
<b>h.</b> Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
<b>i.</b> Вы чувствовали себя уставшим (ей)?	1	2	3	4	5	6

**10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?**

(обведите одну цифру)

Все время ..... 1  
 Большую часть времени ..... 2  
 Иногда ..... 3  
 Редко ..... 4  
 Ни разу ..... 5

**11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из нижеперечисленных утверждений?**

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
<b>a.</b> Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
<b>b.</b> Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
<b>c.</b> Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
<b>d.</b> У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5