

На правах рукописи

ПЕНИН

Илья Николаевич

**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ
СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

Специальность 3.1.18 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Мазуров Вадим Иванович, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Официальные оппоненты

Баранов Андрей Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ребров Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова».

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в ... часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spbgmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по адресу 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на сайте (<http://1spbgmu.ru/ru/>). Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 г.

Автореферат разослан «___» _____ 2021

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



В. Н. Марченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Системная склеродермия (ССД) относится к системным аутоиммунным заболеваниям, протекающим с поражением различных органов и систем, быстрым развитием инвалидности и повышением летальности. Ее распространенность в популяции составляет от 3,7 до 19 случаев на 1 млн. населения в год. За последние десятилетия отмечается увеличение частоты ССД с 30 до 300 случаев на 1 млн. населения, что связано с улучшением диагностики и истинным ростом заболеваемости. Заболевают чаще женщины на пятом десятилетии жизни (соотношение женщин и мужчин - 7:1), но болезнь может начаться и в раннем детстве, и у людей пожилого возраста. Летальность составляет 1,4-5,4 случая на 1 млн. населения в год. Согласно отечественной классификации (ВНОР, 1985), системная склеродермия подразделяется на идиопатическую и индуцированную (химическую или лекарственную).

Этиология данного заболевания окончательно не установлена. Большое значение придается генетическим факторам, их роль в развитии ССД может рассматриваться как в плане предрасположенности к заболеванию, так и в плане особенностей клинических форм и вариантов ее течения, часто зависящих от степени генерализации и прогрессирования фиброза тканей (Мазуров 2011).

В основе патогенеза ССД лежит генерализованное поражение микроциркуляторного русла (МЦР). Патологические изменения начинаются с повреждения эндотелия в результате индукции иммунной реакции, выработки антител и активации клеточного иммунитета. Поражение МЦР ведет к активации тромбоцитарной коагуляции, что сопровождается образованием микротромбов. Васкулопатия характеризуется гиперплазией интимы мелких артериол с последующим стенозом просвета сосудов, тканевой гипоксией и формированием хронической ишемии пораженных органов.

Системная склеродермия сопровождается коморбидными состояниями, которые включают в себя сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), сахарный диабет и встречаются по разным источникам в 15-35% случаев (Tyndall, Bannert et al. 2010; Lambova 2014),(Nie, Wang et al. 2019), но окончательно данные взаимоотношения между ССД и сопутствующей патологией до конца не изучены и требуют уточнения.

В 1992 г. LeRoy and Medsger предложили критерии, включающие данные капилляроскопии для проведения дифференциальной диагностики между первичным (идиопатическим) и вторичным (в рамках ССД) синдромом Рейно. Ретроспективная валидация

этих критериев позволила в 89% случаях уже при первом посещении врача правильно верифицировать диагноз.

В некоторых клинических исследованиях у больных ССД оценивались ассоциации капилляроскопических паттернов с клиническими признаками. В результате была отмечена корреляция между микроангиопатией и степенью поражения, главным образом, периферических сосудов, а также сосудов кожи и легких (Caramaschi, Canestrini et al. 2007). Однако в других исследованиях убедительных доказательств таких ассоциаций получено не было. В целом связь между характером изменений МЦР по данным капилляроскопии и спектром органических поражений при ССД остается предметом дискуссий. Признается, что ССД является гетерогенным заболеванием, включающим несколько клинико-иммунологических субтипов (клинических форм), в рамках которых паттерны МЦР имеют свои особенности и являются предметом дальнейшего изучения. Кроме того, остаются недостаточно изученными взаимосвязи биомаркеров с поражением МЦР при различных клинических субтипах ССД. Следует отметить, что в ряде исследований у больных ССД было выявлено повышение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА), однако не удалось установить значимых корреляционных взаимосвязей между АДМА и наличием интерстициального поражения легких, пищевода и дигитальных язв (Tamby, Chanseaud et al. 2005).

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в лечении ССД, важной проблемой остается поиск более информативных биомаркеров для мониторинга активности данного заболевания, а также оценки прогноза его течения на фоне проведения лечения цитостатическими препаратами.

Цель исследования - изучить взаимосвязи между клинико-иммунологическими показателями и коморбидностью при лимитированной и диффузной форме ССД, а также оценить влияние проводимой терапии на микроциркуляторные нарушения, выявляемые с помощью метода капилляроскопии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру коморбидной патологии, а также характер поражений капиллярного русла при диффузной и лимитированной форме ССД.
2. Определить характер структурных изменений капилляров ногтевого ложа методом капилляроскопии у больных ССД и сравнить их с циркуляторными нарушениями у пациентов с ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом, остеоартритом и идиопатической легочной гипертензией.
3. Изучить диагностическую ценность метода капилляроскопии у больных различными клинико-иммунологическими субтипами ССД, а также установить взаимосвязи

между изменениями микроциркуляторного русла и выраженностью органических поражений в зависимости от длительности заболевания.

4. Провести сравнительное исследование уровней цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и структурных изменений капилляров ногтевого ложа у больных лимитированной и диффузной формой ССД.

5. Изучить влияние комплексной терапии на показатели микроциркуляции ногтевого ложа у больных лимитированной и диффузной формой ССД.

Научная новизна

Впервые установлена взаимосвязь структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла у больных ССД с широким спектром маркеров повреждения эндотелия (АДМА, гомоцистеин, мозговой натрийуретический пептид, молекула межклеточной адгезии-1, сосудистая молекула клеточной адгезии-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия), специфическими антителами (Scl-70, CENP A, CENP B, RP11, RP155, фибрилларин, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, Ro-52) и поражением легких, сердца, почек и желудочно-кишечного тракта.

Установлена связь клинико-иммунологических особенностей при лимитированной и диффузной форме ССД с капилляроскопическими паттернами (ранний, активный, поздний), а также их комбинациями в зависимости от стадии и формы заболевания. При «активном» паттерне наблюдалась корреляция с высокой активностью заболевания, сопровождающейся поражением легких. «Поздний» паттерн ассоциировался с тяжестью поражения сосудистого русла, выраженностью фиброза, а также более высокими значениями легочной гипертензии.

Показано, что под влиянием иммуносупрессивной терапии изменения микроциркуляторного русла у больных как лимитированной, так и диффузной формой ССД, выявляемые при капилляроскопии, остаются необратимыми.

Практическая значимость

При лимитированной форме ССД гипертоническая болезнь (ГБ) выявляется у 61% пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 38,9% больных и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) - в 8,3% случаев, а у обследованных с диффузной формой ССД соответственно у 25%, 15,6% и 3,1% пациентов.

Иммуносупрессивная терапия, применяемая в комплексной терапии ССД, тормозит прогрессирование поражения кожи и легких, но не оказывает существенного влияния на микроциркуляторное русло.

Методика капилляроскопии ногтевого ложа показала высокую чувствительность и специфичность у пациентов с системной склеродермией (89% и 100 % при лимитированной форме, 100% и 100% при диффузной форме) по сравнению с группой других заболеваний (ревматоидный артрит, дермато/полимиозит, остеоартрит, идиопатическая легочная гипертензия).

Установленные взаимосвязи поражения микроциркуляторного русла с маркерами сосудистого воспаления и формами ССД (лимитированная и диффузная) могут применяться в качестве дополнительных диагностических критериев для выявления лиц с высоким риском прогрессирования данного заболевания, а также определения показаний к интенсификации терапии.

Капилляроскопию целесообразно использовать в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики первичного и вторичного синдрома Рейно, а также для мониторинга динамики сосудистого поражения на фоне иммуносупрессивной терапии.

Степень достоверности результатов

Результаты исследования основаны на комплексном обследовании 133 больных с применением современного метода капилляроскопии ногтевого ложа, оценки эластических характеристик сосудистой стенки УЗ-методом, определением уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (6 показателей), оценки концентрации цитокинов и хемокинов (16 показателей), определением спектра аутоантител. Из 133 пациентов 68 имели системную склеродермию, 13 – идиопатическую легочную гипертензию, 20 - ревматоидный артрит, 20 - первичный полиостеоартрит и 12 - первичный дермато/полимиозит. Диагнозы были верифицированы на основании современных классификационных критериев, представленных в клинических рекомендациях, утвержденных МЗ РФ, а также критериев EULAR и ACR. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по гендерным признакам и длительности заболевания. Группу контроля составили 17 здоровых лиц того же возраста.

Методология и методы исследования

Обследование больных ССД проводилось исходно и через 6 месяцев на фоне проводимой комплексной терапии. У пациентов, включенных в исследование, проводилось определение в крови иммунологических маркеров ССД, уровней про- и противовоспалительных цитокинов, ростовых факторов, молекул адгезии, гомоцистеина, асимметричного диметиларгинина, а также исследовались показатели капилляроскопии, эхокардиографии и давления в легочной артерии, толщины интимы-медии для изучения жесткости сосудистой стенки. Методы статистической обработки полученных данных включали параметрические, непараметрические методы, многофакторный анализ с

использованием программы STATISTICA для Windows (версия 7.0), GraphPadPrism для Windows (версия 8.0).

Внедрение результатов диссертационной работы

Использование капилляроскопии ногтевого ложа в целях дифференциальной диагностики первичного и вторичного синдрома Рейно, а также прогнозирования течения ССД, внедрено в практическую деятельность клинических отделений ФГБУ национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы, городской клинической ревматологической больницы №25 СПб, а также используется в преподавании на циклах усовершенствования врачей на кафедре терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда СЗМГУ им И.И. Мечникова и кафедре факультетской терапии Военно-медицинской академии.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования были представлены на VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике» (Владимир, 24-26 мая 2012 года), XIII Северо-западной научной практической конференции по ревматологии (Санкт-Петербург, 23-24 сентября 2013 года), XV северо-западной научно-практической конференции "Дни ревматологии" (Санкт-Петербург, 17-19 сентября 2015 года). Maslyanskiy, A. ADMA levels and arterial wall stiffness in rheumatology patients / A. Maslyanskiy, E. Kolesova, I. Penin [et al.] // 7th international symposium on asymmetric dymethylarginine, 2014, Abstract book. — P. e37.

Личный вклад автора

Автором диссертации проведен анализ медицинской литературы по теме исследования, произведена оценка актуальных проблем в данной области. На основании поставленных целей и задач разработан план обследования пациентов и создана электронная база для сбора информации. Автор лично курировал больных системной склеродермией, ревматоидным артритом, остеоартритом, дермато/полимиозитом, идиопатической легочной гипертензией, осуществлял их ведение на амбулаторном и стационарном этапе, контролировал забор образцов крови, участвовал в проведении лабораторных и инструментальных исследований. Диссертантом освоены методики капилляроскопии ногтевого ложа, оценка активности системной склеродермии с помощью индекса Валентини. Автором проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы, разработаны практические рекомендации по диагностике вторичного синдрома Рейно методом капилляроскопии ногтевого ложа. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на научных конференциях.

Публикации

По результатам исследования опубликованы 7 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций, и 6 тезисов, из которых 5 изданы в отечественных и 1 - в зарубежных сборниках трудов научных конференций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, характеристику обследованных больных и описание методов исследования, две главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель, в который входят 19 отечественных и 136 иностранных источников литературы, иллюстрирована 16 таблицами, 11 рисунками и 7 графиками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование было включено 133 больных, из которых 68 пациентов имели системную склеродермию, 13 – идиопатическую легочную гипертензию, 20 - ревматоидный артрит, 20 - первичный полиостеоартрит и 12 - первичный дермато/полимиозит. Диагнозы были верифицированы на основании современных классификационных критериев, представленных в клинических рекомендациях ассоциации ревматологов России, а также критериев EULAR и ACR. Выделение клинических форм ССД осуществлялось на основе классификации, разработанной LeRoy в модификации (включая перекрестную форму). Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по гендерным признакам и длительности заболевания. Группу контроля составили 17 здоровых лиц того же возраста.

Проводилось комплексное обследование больных ССД и групп сравнения, включавшее общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также применение опросников. Состояние пациентов оценивалось по клиническим данным (общему состоянию, данным физикального обследования), результатам лабораторных и инструментальных методов исследования.

Клинические методы обследования пациентов с ССД включали в себя композитный индекс оценки активности данного заболевания (модифицированный индекс Валентини), оценку поражения кожи (модифицированный кожный счет Роднана - МКСР), тест 6-минутной ходьбы (для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных с поражением сердца и лёгких), функциональное состояние обследованных (с помощью опросника HAQ) и счет общего числа болезненных и

припухших суставов с определением активности ревматоидного артрита (РА) с помощью индекса DAS28. Лабораторные методы включали в себя определение показателей гемограммы, биохимического анализа крови, показателей липидного спектра, высокочувствительного С-реактивного белка, С3- и С4- компонентов комплемента, иммуноглобулинов G, M, A, NT-proBNP, антинуклеарного фактора, гомоцистеина, уровня эндотелина 1-21, ассиметричного диметиларгинина, определение концентрации молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа sVCAM-1, определение концентрации молекулы клеточной адгезии-1 (sICAM-1), маркеров эндотелиальной дисфункции, оценку концентрации цитокинов и хемокинов (16 показателей). С помощью инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование сонных артерий в В-режиме) проводили оценку эластических характеристик сосудистой стенки, показателей центрального давления, толщины комплекса интима-медиа. Оценку структурного состояния сердца проводили методом эхокардиографии. По показаниям проводилось рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастом для подтверждения ахалазии пищевода.

В последующем из группы ССД было отобрано 15 человек, которым было показано проведение интенсификации терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом (ежемесячные инфузии в течение 6 месяцев). По окончании лечения повторно проводилась КНЛ с оценкой динамики органных поражений.

Пациентам с ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом, остеоартритом, идиопатической легочной гипертензией и группе контроля проводилась однократно капилляроскопия ногтевого ложа по стандартной методике при первичном осмотре.

В течение полугода больным ССД из группы интенсификации терапии однократно ежемесячно проводились внутривенные инфузии циклофосфамида в дозировке 500 мг/м² и глюкокортикостероидами (дексаметазон 16-32 мг). Наряду с этим, пациентам с выраженным синдромом Рейно по показаниям проводилась вазоактивная терапия препаратом Вазопростан в дозировке 20-40-60 мкг (по нарастающей схеме под контролем АД).

Через 6 месяцев проводилась повторная капилляроскопия ногтевого ложа после курса интенсификации терапии по стандартной процедуре.

Полученные медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ с помощью программной системы STATISTICA для Windows (версия 7.0). Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в интерпретации медико-биологических исследований величину $p < 0,05$.

При изучении коморбидной патологии было выявлено, что ишемическая болезнь сердца при ССД была существенно ниже, чем в группе больных РА и ОА, при этом оказалась

сопоставимой с группой дермато/полимиозита. Следует отметить, что у пациентов с ССД встречаемость ИБС была выше, чем в группе ИЛГ. Более высокая частота ИБС в группе РА и ОА по сравнению с группой пациентов с ССД была связана с сохраняющейся активностью иммуновоспалительного процесса ревматоидного артрита (на основании средних значений индекса DAS28-СРБ = 3,95), более старшим возрастом (средний возраст больных ССД составил 51 год, РА - 61 год, ОА – 63 года), наличием метаболического синдрома у больных с остеоартритом и, следовательно, с выраженностью атеросклеротического процесса. Распространенность гипертонической болезни у больных ССД была меньше, чем во всех группах сравнения, что, возможно, также связано с меньшим числом метаболических нарушений и меньшей частотой выявленного СД 2 типа. Сахарный диабет 2 типа в группе больных ССД был выявлен в 1 случае, тогда как в группе РА, ОА, ДМ/ПМ таких случаев было значительно больше. Обращает внимание тот факт, что острые сосудистые нарушения (ОИМ, ОНМК в анамнезе) встречались чаще в группе ССД, чем в группах сравнения, что может свидетельствовать о более значимых циркуляторных нарушениях при данной форме патологии.

Также был проведен сравнительный анализ частоты коморбидной патологии в группе больных диффузной и лимитированной формами ССД. Частота ИБС, ГБ и ОНМК оказалась существенно выше у пациентов с лимитированной формой, чем в группе больных диффузной формой ССД. Приведенные показатели, а также данные литературы, подтверждают тот факт, что при лимитированной форме ССД наблюдаются более частые сопутствующие коморбидные заболевания, в первую очередь патология сердечно-сосудистой системы, что связано с более глубокими циркуляторными нарушениями по сравнению с диффузной формой ССД.

У всех пациентов с диагнозом ССД по данным капилляроскопии ногтевого ложа обнаруживалась характерная комбинация капиллярных нарушений в ногтевом ложе: расширение всех трех сегментов капиллярной петли, "потеря" капилляров, и разрушение ногтевого капиллярного ложа. Достаточно часто наблюдалось множество разветвленных, "густых" капилляров. Согласно различным пропорциям параметров склеродермического паттерна (гигантские капилляры, потеря капилляров, микрогеморрагии и разветвления капилляров) у всех исследуемых было выделено наличие одного из трех основных паттернов: "ранний", "активный" и "поздний". При этом соотношение этих паттернов составило 10, 45 и 45 % соответственно. «Ранний» и «активный» паттерн при ранней форме ССД показали 100% чувствительность, в то время как специфичность «раннего» паттерна оказалась в пределах 66,67%, а «активного» 100 %. По мере прогрессирования заболевания чувствительность и специфичность всех паттернов стала составлять 100%, за исключением

чувствительности «активного» паттерна при активной форме ССД (94,4%) и «раннего» паттерна при поздней стадии (50%). Таким образом, чувствительность и специфичность всех паттернов оказалась наиболее значимой при активной и поздней форме ССД.

В группах контроля и сравнения капилляроскопическая картина была представлена единичными патологическими изменениями капилляров, не складывающимися в патогномичные склеродермические паттерны, за исключением 2-х человек из группы с дермато/полимиозитом с достоверным синдромом Рейно. В группах сравнения и контроля также обнаруживались неспецифические тонкие морфологические изменения в дистальной части капилляров, такие как извилистость (ветви скручены, но не пересекаются), пересечение капилляров (ветви пересекаются друг с другом один или два раза), извитые петли (ветви пересекаются с собой или с другими капиллярами), густые петли (ветви маленького размера и имеют многократные ответвления), эктазированные петли (ветви капилляров увеличены приблизительно в четыре раза от нормальной ширины, или с диаметром ветви > 20 мкм) и «причудливые» петли (с атипичной морфологией, не соответствующей ранее определенным категориям). При сравнении капилляров при ССД с группами сравнения и контроля было выявлено снижение количества капилляров на 1 мм² в группе больных ССД (p=0.0003).

Это подтверждает данные о высокой диагностической ценности капилляроскопии ногтевого ложа. Также по результатам нашего исследования выяснилось, что выраженные изменения капиллярного русла не зависят от давности заболевания и могут проявляться на ранних стадиях заболевания, еще до клинически очерченной ССД.

Нами не было выявлено каких-либо зависимостей между капилляроскопическими паттернами и клинической формой заболевания (диффузная, лимитированная), но в то же время обнаружено закономерное распределение паттернов в зависимости от продолжительности заболевания (Таблица 1).

Таблица 1. Чувствительность и специфичность различных элементов капилляроскопического паттерна у пациентов с ССД, имеющих различную длительность заболевания

	"Ранний" паттерн		"Активный" паттерн		"Поздний"	
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %

Ранняя форма ССД	100	66,67	100	100		
Активная форма ССД	100	100	94,4	100	100	100
Поздняя форма ССД	50	100	100	100	100	100

В нашем исследовании нашло подтверждение высокой частоты встречаемости антител к Scl-70 (40 %) при диффузной форме и антител к центромерам (CENP-A 55 % и CENP-B 48%) при лимитированной форме заболевания, а также встречаемости различных видов аутоантител при перекрестном синдроме. При этом была выявлена гетерогенность двух основных клинических форм ССД (лимитированной и диффузной) по основному спектру антител (центромерных - АЦА и антител к топоизомеразе - АТА), сочетание которых наблюдалось лишь у 3 пациентов, а также высокая частота совместного определения антицентромерных антител и антител к РНК-полимеразе (порядка 46-50%). При сравнении клинической картины больных позитивных по АТА и АЦА не было выявлено статистически значимых различий в частоте выявления дигитальных язв, активных интерстициальных изменений в легких («матовое стекло»), полинейропатии, средних цифр давления в легочной артерии, уровне миоглобина и креатинина. Статистически значимые различия в данных группах представлены в таблице 2

Таблица 2. Сравнительная клиническая картина больных позитивных по группам АТА и АЦА со статистически значимыми показателями.

Показатель	Позитивные по АТА (n=19)	Позитивные по АЦА (n=28)
Пол, женщины: мужчины	17:2	28 : 0
Возраст, лет	54 (42-60)	55 (50-61)
Продолжительность заболевания, лет	6 (3-9)	7 (3-12)
Поражение кожи		
Модифицированный счет Роднана, баллов.	20 (14-32)*	13 (8-19)
Проксимальная	74% (14/19)*	39% (11/28)

склеродерма, (%), абс. число больных		
Кальцификаты, (%), абс. число больных	32% (6/19)	50% (13/26)*
Телеангиоэктазии, (%), абс. число больных	47% (9/19)	64% (16/25)*
Дигитальный артериит, (%), абс. число больных	32% (6/19)	54% (14/26)*
Поражение ЖКТ		
Дисфагия, (%), абс. число больных	74% (14/19)*	58% (15/26)
Эзофагит, (%), абс. число больных	63% (12/19)*	38% (10/26)
Поражение бронхо-легочной системы		
Аускультативно определяемый феномен крепитации в легких, (%), абс. число больных	59% (10/17)*	22% (5/23)
Рентгенологические признаки базального пневмофиброза, (%), абс. число больных	63% (10/16)*	39% (9/23)
ЖЕЛ, % к должному	104 (96-110)*	115 (100-125)
Индекс Тиффно, %	89 (86-105)*	116 (86-121)
Поражение сердечно-сосудистой системы		
Кардиальные блокады, (%), абс. число больных	22% (4/18)*	8% (2/24)
Уровень NT-проBNP, пг/мл	205 (26-282)*	83 (37-282)
Перикардит, (%), абс. число больных	0% (0/19)	17% (4/24)*

Примечание: *- статистически значимое различие между разными формами ССД (p<0.05)

У пациентов с диффузной формой ССД была выявлена высокая степень распространенности поражения кожных покровов, тяжесть поражения легких (выраженность интерстициального пневмофиброза, снижение ЖЕЛ, индекс Тиффно), ЖКТ (дисфагия, эзофагит), а также нарушений ритма. В то же время у больных с лимитированной формой чаще встречались поражения микрососудистого русла (телеангиоэктазии, дигитальные язвы), кальцификаты, явления перикардита, что в принципе соответствует описанию классического синдрома CREST.

При сравнении клинической картины больных позитивных по наличию минорных антител не было выявлено статистически значимых различий в частоте поражения кожи

(МКСР, проксимальная склеродерма), дигитального артериита и язв, поражения ЖКТ (дисфагия, эзофагит), выявления кардиальных блокад, уровню ЖЕЛ, средних цифр давления в легочной артерии, NT-proBNP, миоглобина и креатинина. В таблице 3 представлена клиническая характеристика статистически значимых различий в разных группах, позитивных по минорным антителам.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных ССД, позитивных по наличию различных минорных антител.

Показатель	Позитивные по анти RP-11 (n=26)	Позитивные по анти RP-155 (n=26)	Позитивные по анти-Pm-Scl 100 (n=5)	Позитивные по анти-Pm-Scl 75 (n=9)
Пол, женщины: мужчины	25 : 1	25 : 1	5:0	9:0
Возраст, лет	52 (42-55)	52 (38-56)	61 (50-62)	53 (37-55)
Продолжительность заболевания, лет	4 (2-10)	4 (2-8)	6 (3-9)	6 (3-9)
Поражение кожи				
Кальцификаты, (%), абс. число больных	30% (7/23)	26% (6/23)	60% (3/5)*	33% (3/9)
Телеангиоэктазии, (%), абс. число больных	41% (9/22)	41% (9/22)	80% (4/5)*	56% (5/9)
Поражение бронхо-легочной системы				
Рентгенологические признаки базального пневмофиброза, (%), абс. число больных	45% (10/22)	41% (9/22)	40% (2/5)	57% (4/7)*
Активные интерстициальные изменения в легких по данным КТ (матовое стекло), (%), абс. число больных	27% (6/22)	26% (6/23)	40% (2/5)	67% (6/9)*
Индекс Тиффно,%	104 (86-119)	106 (86-118)	80 (76-84)*	88 (75-89)*
Поражение нервной системы				
Полинейропатия, (%), абс. число больных	9% (2/22)	9% (2/22)	60% (3/5)*	22% (2/9)
Поражение сердечно-сосудистой системы				
Перикардит, (%), абс. число больных	10% (2/20)	5% (1/21)	20% (1/4)*	22% (2/9)*

Примечание: *- статистически значимое различие между разными формами ССД (p<0.05)

Согласно данным нашего исследования, у пациентов с выявленными минорными антителами (позитивных по антителам к Pm-Scl-75/100) среди клинических проявлений заболевания отмечалось большее количество кальцификатов (60%), телеангиоэктазий (80%), полинейропатии (60%), перикардита (20-22%) и поражения легких (базальный пневмофиброз в 57% и активные интерстициальные изменения по КТ в 67 % случаев).

При сравнительном исследовании групп пациентов с АТА и АЦА клинически значимых различий в показателях эндотелиальной функции (толщина КИМ, индекс РГ, СРПВ, определение уровней VCAM1, ICAM1, эндотелина 1-21, АДМА) выявлено не было, а концентрации в крови у этих групп обследованных TNF α , VEGF, гомоцистеина, ИЛ-2, ИЛ -4 -8, ИЛ -10, ИЛ -12-13, ИЛ -17 и gCSF существенно не отличались от нормы. Исключение составил лишь MCP-1 (p=0.03), уровень которого был статистически значимо выше у больных диффузной формой ССД.

При оценке данных исследования методом многомерных взаимосвязей была выявлена взаимосвязь между увеличением размеров правого предсердия и давления в легочной артерии с одной стороны и маркерами повреждения эндотелия (NTproBNP, ICAM, АДМА) с другой, которые приводят к NO-зависимой вазоконстрикции легочных артерий, повышенному уровню гомоцистеина, обладающему прямым цитотоксическим действием на эндотелий сосудов и ассоциированному с повышенным риском тромбообразования, повышением СРБ (маркер воспалительного процесса, в том числе сосудистого генеза) и высокой активностью ССД на основании оценки индекса Валентини (чем выше активность, тем более значимо выражена эндотелиальная дисфункция). В другом блоке наблюдалась тесная корреляция группы интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-13) с ФНО-альфа, G-CSF, что подтверждает связь АТА (Scl-70) с высоким МКСР. Полученные данные подтверждают взаимосвязь маркеров повреждения эндотелия с инструментальными методами неинвазивной диагностики легочной артериальной гипертензии (эхокардиография) у больных ССД, а также спектром цитокинов и хемокинов, тесно участвующих в патогенезе ССД.

В нашем исследовании на основании выявленных антинуклеарных антител было выделено 4 клинико-иммунологических субтипа ССД (группа больных с антителами к топоизомеразе-1, группа больных с антицентромерными антителами, группа больных с антителами к РНК-полимеразе 3 и группа больных с антителами к Pm-Scl 75/100). В первой группе пациентов с антителами к топоизомеразе-1 отмечалось более выраженное поражение кожи (74% проксимальная склеродерма, средний счет МКСР -20 баллов) и ЖКТ (эзофагит 63%, дисфагия 74%) по сравнению с другими группами. Наряду с этим у них чаще выявлялось поражение легких, причем на поздних стадиях с формированием базального

пневмофиброза (63%), что проявлялось аускультативным феноменом в виде крепитации (59%). При этом у пациентов этой группы частота активного интерстициального процесса в легких (39%) существенно не отличалась от групп сравнения. Уровень NT-proBNP (205 пг/мл) у пациентов первой группы оказались выше, чем в других группах ($p=0.006$) обследованных. Таким образом, пациенты первой группы имели более значимые поражения кожи и легких. Частота выявленных поздних изменений в легких у данной группы больных была связана с продолжительным течением ССД.

Во второй группе пациентов с антителами к антицентромерным антителам, связанных с классическим CREST-синдромом (кальцификаты, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиоэктазии) выявлялся высокий процент кальцификатов (50-57%), телеангиоэктазий (64-75%), дигитального артериита (54%) и дигитальных язв (28-30%) как проявлений тяжелого синдрома Рейно. Достаточно часто у них определялись признаки перикардита (17-21%), а средние значения рЛА составляли 36 мм.рт.ст (24-45 мм.рт.ст).

В третьей группе пациентов с антителами к РНК-полимеразе-3 (PR11/155) наблюдалось значимое поражение кожи в виде проксимальной склеродермы (54-58%), кальцификаты (26-30%), телеангиоэктазии (41%), дисфагия (52-57%), эзофагит (44-52%), базальный пневмофиброз (41-45%) и перикардит (5-10%).

В четвертой группе пациентов с антителами к Pm-Scl 75/100 была отмечена выраженная проксимальная склеродермия (40-67%), кальцификаты (33-60%), телеангиоэктазии (80%), дигитальный артериит (38-40%), поражение легких как в активной фазе (матовое стекло по данным компьютерной томографии органов грудной клетки - КТ ОГК (40-67%), так и с формированием базального пневмофиброза (40-57%). У больных этой группы, имеющих анти-Pm-Scl 75, выявлялись самые высокие показатели рЛА - 38 мм.рт.ст. (33-64 мм.рт.ст.), а у обследованных с анти-Pm-Scl 100 в 60 % случаев диагностировалась полинейропатия. Важно отметить, что встречаемость перикардита в обеих подгруппах была одинаковой и составила соответственно 20 и 22%.

Важным оказался тот факт, что у больных ССД было установлено положительное соотношение между разветвлением капилляров и поражением легких по типу «сотового легкого» ($R=0.31$, $p=0.02$), а также расширением капилляров и фракцией выброса по Симпсону ($R=0.31$, $p=0.01$). Число капилляров на 1 мм^2 отрицательно ассоциировалась с наличием у пациентов легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) ($R= -0.3$, $p=0.013$) и положительно с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) ($R=0.44$, $p=0.01$). Наряду с этим наблюдалась положительная ассоциация между наличием склеродактилии ($R=0.3$, $p<0.02$), дигитальных язв ($R=0.28$, $p=0.02$) и «поздним» склеродермическим паттерном. Взаимосвязей

между капилляроскопической картиной и уровнем СКФ, а также модифицированным кожным счетом Роднана выявлено не было.

Среди лабораторных показателей была установлена корреляционная связь между расширением капилляров и уровнем гемоглобина ($R=0.29$, $p=0.02$), а также уровнем NT-proBNP ($R= -0.31$, $p=0.04$). Выраженность разветвления капилляров имела сочеталась с уровнем общего белка ($R=0.28$, $p=0.03$) и фибриногена ($R= -0.3$, $p=0.02$). Полученные данные свидетельствуют о том, что «активный» паттерн КНЛ (расширение и разветвление капилляров) при ССД ассоциирован с высокой активностью заболевания, сопровождающейся поражением легких. «Поздний» паттерн ассоциировался с тяжестью поражения сосудистого русла (дигитальные язвы), выраженностью фиброза (склеродактилия), а также более высокими значениями NT-proBNP (как признак более выраженной легочной гипертензии). Обращала на себя внимание корреляционная связь между степенью поражения МЦР (снижение количества капилляров на 1 мм^2 как признак терминального поражения) и выраженностью легочной артериальной гипертензии (Рисунок 1).

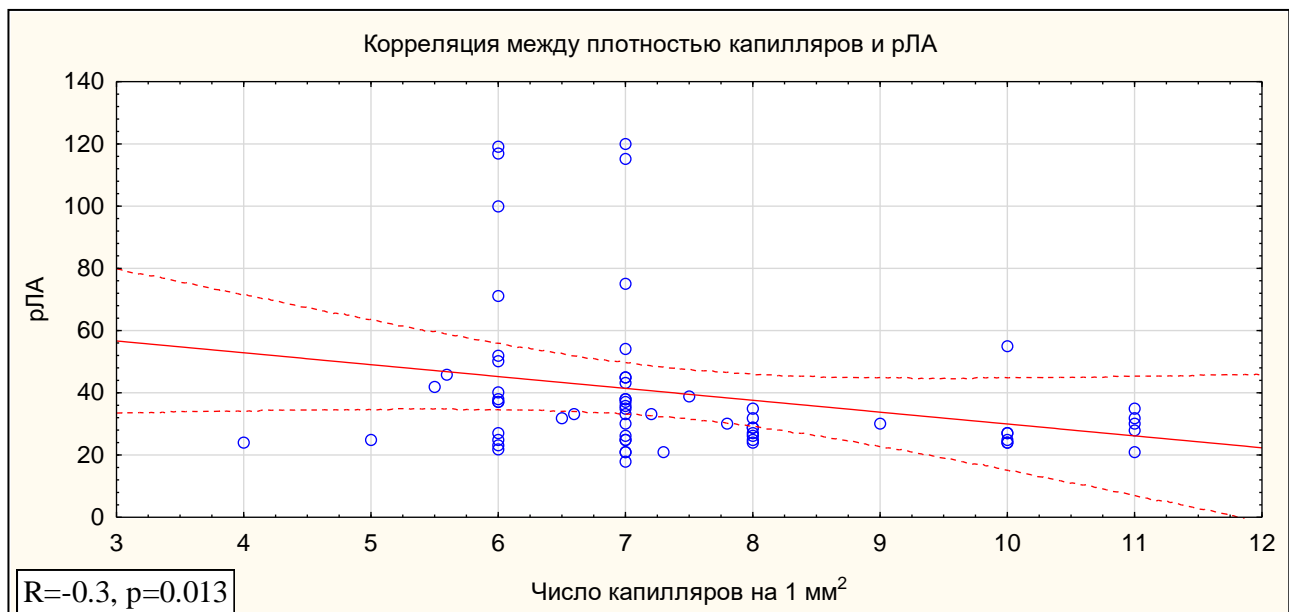


Рисунок 1. Корреляционные связи между давлением в легочной артерии и числом капилляров на 1 мм^2 .

При анализе серологического спектра ССД-специфичных аутоантител обнаружена положительная ассоциация между разветвлением капилляров и антителами к Th/To ($R=0.52$, $p<0.000006$), Ku ($R=0.3$, $p<0.02$) и отрицательная к антителам Scl-70 ($R= -0.23$, $p<0.04$). Наряду с этим установлены корреляционные связи между иммунологическими маркерами ССД и цитокинами: положительные взаимосвязи - расширение капилляров и уровень ADMA ($R=0.58$,

$p=0.004$), «потеря» капилляров и уровень IL-2 ($R=0.59$, $p=0.0003$), IL-6 ($R=0.59$, $p=0.007$), IL-7 ($R=0.59$, $p=0.001$), IL-10 ($R=0.59$, $p=0.04$); отрицательные - расширение капилляров и уровень иФНО- α ($R= -0.4$, $p=0.02$), «потеря» капилляров и уровень gmCSF ($R= -0.4$, $p=0.001$), MCP-1 ($R= -0.36$, $p=0.004$), разветвление капилляров и уровень MCP-1 ($R= -0.28$, $p=0.02$). Полученные данные свидетельствуют о том, что «активный» паттерн КНЛ при ССД ассоциирован с маркерами эндотелиальной дисфункции (АДМА), а снижение количества капилляров на 1 мм^2 и их разветвление как признак прогрессирующей микроангиопатии, компенсаторного неоангиогенеза и постепенного перехода «активного» паттерна в «поздний», с уровнем цитокинов и хемокинов (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, иФНО- α , MCP-1, gmCSF).

В группе пациентов с ССД (15 человек) после программной пульс-терапии циклофосфамидом субъективно отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение степени выраженности одышки, синдрома Рейно (транзиторная дилатация, васкуляризация сосудистого русла), плотности и отека кожных покровов, а также суставного синдрома, на фоне достоверного снижения модифицированного кожного счета Роднана ($p=0.001$), среднего уровня давления в легочной артерии ($p=0.04$). Отмечалась положительная динамика по интерстициальным изменениям в легких (на основании исследования МСКТ - положительная динамика более 10 % от всех легочных полей), что свидетельствует о положительном терапевтическом эффекте циклофосфамида при поражении кожи и легких у больных ССД. Однако у этой группы пациентов не наблюдалось каких-либо позитивных влияний циклофосфамида на морфологическую структуру микроциркуляторного русла (при капилляроскопии они были необратимыми; $p=0.28$). Учитывая, что в нашем исследовании большая часть пациентов имела клинически очерченную форму заболевания с длительностью более 2 лет, можно предположить, что программная терапия циклофосфамидом при начальных стадиях ССД будет оказывать положительное влияние на поражение микроциркуляторного русла до формирования необратимых изменений. Так, в проведенном исследовании продолжительность ранней стадии ССД различалась в зависимости от клинической формы заболевания и варьировалась в пределах 6 месяцев при диффузной форме и порядка 3 лет при лимитированной форме ССД. Анализ клинической картины начальной стадии заболевания показывает различия дебюта этих двух форм ССД и позволяет прогнозировать характер ее течения еще до развернутого симптомокомплекса. Активация иммунного воспаления в дебюте заболевания, проявляющаяся в том числе поражением микроциркуляторного русла, обосновывает необходимость ранней иммуносупрессивной терапии. Очевидно, что лечение больных должно быть ранним и дифференцированным в зависимости от формы ССД и максимально активным при диффузной форме. Принципиально

важно, чтобы на ранней стадии ССД можно было бы определить характер ее течения и возможный прогноз, определяющий адекватный выбор патогенетической терапии. Предложенные в данном исследовании подходы к дифференциальной диагностике различных форм ССД и их прогнозу обосновывает применение пульс-терапии циклофосфамидом при нарастании активности данного заболевания, наличии поражения кожи и легких.

Таким образом, частота коморбидной патологии, а именно ИБС, при ССД оказалась существенно ниже, чем в группе больных РА и ОА, сопоставимой с группой дермато/полимиозита и выше, чем в группе ИЛГ. Распространенность ГБ и СД 2 типа у больных ССД была меньше, чем во всех группах сравнения, в то время как острые сосудистые нарушения (ОИМ, ОНМК в анамнезе) встречались чаще в группе ССД, чем в группах сравнения. При сравнении двух форм системной склеродермии, частота ИБС, ГБ и ОНМК оказалась существенно выше у пациентов с лимитированной формой, чем в группе больных диффузной формой ССД. Согласно различным пропорциям параметров склеродермического паттерна у всех больных ССД было выделено наличие одного из трех основных паттернов: "ранний", "активный" и "поздний", а соотношение этих паттернов составило 10, 45 и 45 % соответственно. Высокая специфичность и чувствительность метода капилляроскопии ногтевого ложа, его ассоциация с определенными клиническими проявлениями, маркерами эндотелиальной дисфункции и цитокинами позволяют использовать его как инструмент ранней диагностики синдрома Рейно в рамках дебюта ССД, прогнозирования поражения органов и систем, а также течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. Проводимая иммуносупрессивная терапия, применяемая в комплексной терапии ССД, тормозит прогрессирование поражения кожи и легких, уменьшает проявления синдрома Рейно, но не оказывает существенного влияния на структуру микроциркуляторного русла.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с лимитированной формой ССД частота коморбидной патологии, включающей ИБС, ГБ и ОНМК, более чем в 2 раза превышает частоту данных заболеваний при диффузной форме ССД. При этом лимитированная форма ССД протекает с более выраженной ангиопатией и циркуляторными нарушениями.
2. При диффузной форме ССД частое выявление антител к Scl-70 сочетается с выраженными поражениями кожных покровов, интерстициальным пневмофиброзом, нарушениями ритма, поражениями желудочно-кишечного тракта в виде дисфагии и эзофагита, а также высоким уровнем NT-proBNP.

3. При лимитированной форме ССД чаще определяются антитела к СЕНР-А и СЕНР-В, а также перикардит, кальцификаты различной локализации, телеангиоэктазии и дигитальный артериит с некротическими язвами.
4. При системной склеродермии у 10 % пациентов выявляется ранний паттерн, характеризующийся наличием гомогенно расширенных капиллярных петель, у 45% больных диагностируется активный паттерн, при котором на фоне расширенных капилляров выявляются микрогеморрагии и аваскулярные участки и в 45% случаев определяется «поздний» паттерн, для которого характерно сокращение числа капиллярных петель, наличие больших аваскулярных областей и компенсаторного неоангиогенеза в виде хаотичных разрастаний капилляров.
5. Согласно данным капилляроскопии активный паттерн при ССД ассоциирован с поражением легких по типу «сотового легкого», а также уровнем АДМА и ФНО-α, а поздний паттерн имеет корреляционные связи с развитием дигитальных язв, выраженностью склеродактилии, наличием ЛАГ и значениями NT-proBNP , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, gmCSF и MCP-1.
6. Проведение пациентам с ССД программной пульс-терапии циклофосфамидом в сочетании с глюкокортикостероидами сопровождается уменьшением плотности и отека кожных покровов, проявлениями синдрома Рейно, интерстициальных изменений в легких и снижением уровня давления в легочной артерии, а также одышки и суставного синдрома. При этом данный вид терапии не оказывает значимого влияния на морфологические изменения микроциркуляторного русла.

Практические рекомендации

1. Капилляроскопия ногтевого ложа может быть рекомендована при обследовании больных с подозрением на ССД в связи с ее высокой чувствительностью и специфичностью, составляющей соответственно 89% и 100 % при лимитированной форме и 100% и 100% - при диффузной форме системной склеродермии. Особое значение она приобретает у пациентов без признаков клинически выраженных изменений со стороны кожных покровов (склеродактилия, телеангиоэктазии) и органических поражений, но с признаками только одного синдрома Рейно.
2. Характерные комбинации изменений микроциркуляторного русла (расширение и «потеря» капилляров, микрогеморрагии, аваскулярные участки, неоваскуляризация), складывающиеся в патогномоничные паттерны («ранний», «активный» и «поздний»), выявляются по всем полям зрения ногтевых лож преимущественно у больных системной склеродермией.
3. Выявляемые при капилляроскопии единичные изменения микроциркуляторного русла (расширение капилляров, патологическая извитость), встречающиеся у пациентов с

ревматоидным артритом, остеоартритом, дермато/полимиозитом, идиопатической легочной гипертензией и не складывающиеся в характерные патогномоничные паттерны, не являются клинически значимыми и не должны рассматриваться как проявления вторичного синдрома Рейно.

4. Требуется динамическое наблюдение пациентов с системной склеродермией для оценки течения коморбидной патологии и уточнения частоты ее встречаемости.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Пенин И.Н., Маслянский А.Л., Новикова А.Н., Иливанова Е.П., Конради А.О., Мазуров В.И. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии. Трансляционная медицина. 2016; 3 (2): 54–60.**
2. **Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Ротарь О.П, Григорьева И.Н., Пенин И.Н., Конради А.О. Асимметричный диметиларгинин у больных ревматологическими заболеваниями: неклассический фактор сердечно-сосудистого риска? Артериальная гипертензия. 2019; 5 (25): 510–519.**
3. **A. Maslyanskiy, S. Lapin, E. Kolesova, I. Penin, M. Cheshuina, E. Feist, A. Konradi. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis. The Journal of Rheumatology - Manuscript No. 2013-0652.**
4. A. Konradi, A. Maslyanskiy, E. Kolesova, I. Penin, E. Vasilyeva. ADMA levels and arterial wall stiffness in rheumatology patients. Poster Session, ECG Congress, 2014. P3564.
5. Пенин И.Н., Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Чешуина М.Д., Маликов К.Н., Козленок А.В., Ротарь О.П., Конради А.О. Особенности субклинического поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с системной склеродермией. Сборник тезисов VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». Российская академия медицинских наук [и др.]. 2012г. - С. 144.
6. Пенин И.Н., Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Чешуина М.Д., Конради А.О. Структура кардиоваскулярной патологии и механизмы ее развития у больных системной склеродермией. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. № 2. С. 76-81.
7. **Маслянский А.Л., Колесова Е.П., Пенин И.Н., Чешуина М.Д., Лапин С.В., Конради А.О. Влияние анти В-клеточной терапии на жесткость сосудистой стенки у больных системной склеродермией. Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 3. С. 212-220.**

8. **Маслянский А.Л., Колесова Е.П., Козленок А.В., Васильева Е.Ю., Пенин И.Н., Ротарь О.П., Лазарева Н.М., Лапин С.В., Сысоев К.А., Солнцев В.Н., Баженов А.Н., Конради А.О. Роль медиаторов воспаления в формировании атеросклеротического поражения крупных артерий у больных системной склеродермией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 3. С. 4-11.**
9. **Баженов А.Н., Маслянский А.Л., Колесова Е.П., Пенин И.Н., Чешуина М.Д., Козленок А.В., Ротарь О.П. Возможности ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов при ревматических заболеваниях. Атеросклероз. 2013. Т. 9. № 2. С. 33-38.**
10. **Маслянский А.Л., Пенин И.Н., Чешуина М.Д., Тришина И.Н., Новикова А.Н., Колесова Е.П., Лазарева Н.М., Мазинг А.В., Лапин С.В., Малышкин К.А., Сысоев К.А., Мазуров В.И., Конради А.О., Назаров П.Г. Общие закономерности проликации цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13. № 3. С. 9-21.**
11. **Маслянский А.Л., Пенин И.Н., Лазарева Н.М., Чешуина М.Д., Лапин С.В., Диагностика системной склеродермии в реальной клинической практике. Круглый стол XIII Северо-западной научной практической конференции по ревматологии. 2013 г.**
12. **Пенин И.Н., Иливанова Е.Л., Маслянский А.Л., Конради А.О., Мазуров В.И. Роль капилляроскопии в современной диагностике системной склеродермии. Постерная секция XV северо-западной научно-практической конференции "Дни ревматологии". 2015 г. №23.**
13. **Пенин И.Н., Маслянский А.Л., Конради А.О., Мазуров В.И. Возможности капилляроскопии ногтевого ложа в дифференциальной диагностике иммуновоспалительных и ревматологических заболеваний. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020. Т. 12. № 3. С. 21-26.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДМА	- асимметричный диметиларгинин
АРА	- Американская ревматологическая ассоциация
АТА	- антитела к топоизомеразе
АЦА	- антитела к центромерам
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
КИМ ОСА	- комплекс интима-медиа общей сонной артерии
КНЛ	- капилляроскопия ногтевого ложа
КТ ОГК	- компьютерная томография органов грудной клетки
ЛАГ	- легочная артериальная гипертензия
МЗ РФ	- министерство здравоохранения Российской Федерации
МКСР	- модифицированный кожный счет Роднана
МЦР	- микроциркуляторное русло
ОФВ1	- объём форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха.
РА	- ревматоидный артрит
РГ	- реактивная гиперемия
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СРБ	- С-реактивный белок
СРПВ	- скорость распространения пульсовой волны
ССД	- системная склеродермия
ЭВМ	- электронно-вычислительная машина
ЭХОКГ	- эхокардиография
ACR	- Американская Коллегия по Ревматологии
EULAR	- Европейская антиревматическая лига
HAQ	- опросник оценки здоровья
gCSF	- колониестимулирующий фактор гранулоцитов
MCP-1	- белок хемоаттракции моноцитов- 1
NTproBNP	- мозговой натрийуретический пептид
TNF	- фактор некроза опухоли
sVCAM-1	- молекула адгезии сосудистого эндотелия- 1
VCAM-1	- сосудистая молекула клеточной адгезии-1
VEGF	- фактор роста сосудов эндотелия

Подписано в печать 00.00.2021 г. Формат 60x84 1/16 Усл.п.л. 1,0 Тираж 100 экз. Номер
заказа 00000. Отпечатано в 00000 Спб, 00000.