

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Пенин Илья Николаевич

**Особенности поражения микроциркуляторного русла
при системной склеродермии**

3.1.18 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель: Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Мазуров Вадим Иванович**

Санкт-Петербург - 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы	12
Патогенез системной склеродермии	
1.1. Поражение сердечно-сосудистой системы при ССД	13
1.2. Микроангиопатия в патогенезе ССД. Клинико-иммунологические взаимосвязи при иммуноопосредованном поражении микрососудов у пациентов с ССД	19
1.3. Клиническая картина лимитированной и диффузной формы ССД	25
1.4. Роль аутоантител в диагностике ССД	29
1.5. Оценка состояния сосудистого русла у больных ССД. Капилляроскопия ногтевого ложа	31
1.6. Принципы лечения ССД	36
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	38
Общая характеристика обследованных больных	38
2.1. Методология и методы исследования	42
А. Клинические методы обследования больных ССД	43
В. Лабораторные методы обследования пациентов с ССД	47
С. Инструментальные методы обследования пациентов с ССД	49
2.2. Дизайн исследования	58
2.3. Статистические методы анализа данных	61
ГЛАВА 3. Сравнительная оценка коморбидности и состояния микроциркуляторного русла у больных диффузной и лимитированной формой системной склеродермии, ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом, остеоартритом и идиопатической	63

легочной гипертензией.

3.1. Коморбидные состояния у пациентов с системной склеродермией, ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом, остеоартритом, идиопатической легочной гипертензией.	63
3.2. Оценка капилляроскопической картины у пациентов с ССД, группами сравнения и контроля	65
3.3. Оценка характера капилляроскопических изменений в зависимости от длительности заболевания.	72
3.4. Сравнительный анализ спектров аутоантител у пациентов с диффузной и лимитированной формами ССД.	73
3.5. Спектр поражения органов мишеней при диффузной и лимитированной формах ССД	75
3.6. Связь капилляроскопических изменений и маркеров иммуновоспалительного процесса	88
3.7. Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных субтипах ССД	88
3.8. Сопоставление динамики структурных изменений капиллярного русла у больных ССД до и после пульс-терапии циклофосфамидом в сочетании с дексаметазоном	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

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 [1].

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 [2–4], но окончательно взаимосвязь между ССД и сопутствующей патологией до конца не изучена и требует 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 [5]. 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 [6].

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

Впервые проведена оценка частоты и структуры коморбидной патологии при лимитированной и диффузной формах ССД. Установлено, что 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.

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

Впервые установлено, что 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.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. При лимитированной форме ССД частота коморбидной патологии, включающей ИБС, ГБ и ОНМК, более чем в 2 раза превышает таковую при диффузной форме заболевания, что подтверждает преобладание проявлений ангиопатии при лимитированной форме по мере прогрессирования иммуновоспалительного процесса.

2. Клинико-иммунологические проявления ССД имеют прямые взаимосвязи с уровнями цитокинов и маркерами сосудистых поражений. Установлены корреляционные связи между выраженностью расширения капилляров и уровнями ADMA ($p=0.004$) и иФНО- α ($p=0.02$), «потерей» капилляров и концентрацией в крови IL-2 ($p=0.0003$), IL-6 ($p=0.007$), IL-7 ($p=0.001$), IL-10 ($p=0.04$), gmCSF ($p=0.001$), MCP-1 ($p=0.004$), а также между степенью разветвления капилляров и уровнем MCP-1 ($p=0.02$).

3. У больных ССД количество капилляров на 1 мм² по данным капилляроскопии ногтевого ложа статистически значимо ниже, чем у больных с идиопатической легочной гипертензией, ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом, остеоартритом и у лиц контрольной группы.

4. Комплексная терапия ССД, включающая пульс-терапию глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, применение блокаторов кальциевых каналов и вазоактивных препаратов оказывает положительное влияние на течение поражения кожи и легких, выраженность проявлений синдрома Рейно (транзиторная дилатация, васкуляризация сосудистого русла), но не влияет на морфологические изменения микроциркуляторного русла.

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.

Публикации

По результатам исследования опубликованы 7 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций, и 5 тезисов, из которых 3 изданы в отечественных и 2 - 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Системная склеродермия является хроническим прогрессирующим аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся распространенными нарушениями микроциркуляции, а также генерализованным или локальным фиброзом кожи с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и систем [7]. Она относится к числу редко встречающихся, прогностически неблагоприятных и малокурабельных аутоиммунных заболеваний. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 19 случаев на 1 млн. населения в год. Летальность колеблется от 1,4 до 5,3 случая на 1 млн. населения в год. Заболевание возникает существенно чаще при положительном семейном анамнезе (1,6%) [8,9]. За последние десятилетия отмечается увеличение распространенности ССД с 4 до 126 случаев на 1 млн. населения, что связано как с улучшением диагностики, так и с истинным ростом заболеваемости [1]. Максимум заболеваемости приходится на возраст 30-50 лет. На основании характера поражения кожи и внутренних органов пациенты с ССД разделяются на две клинико-иммунологические подгруппы. В первую подгруппу входят больные, имеющие диффузную форму ССД (ведущее место занимает быстро прогрессирующий фиброз кожи, легких и других внутренних органов), а во вторую - пациенты с лимитированной формой, протекающую с ограниченным и медленно прогрессирующим фиброзом внутренних органов, кожи дистальных отделов конечностей и частым формированием легочной гипертензии.

Развитие ранней легочной, сердечной или почечной патологии, диагностированное в течение первых 3-5 лет после начала болезни, приводит к значительному снижению продолжительности жизни. Недавние исследования подтвердили, что пациенты с быстро прогрессирующим течением ССД как при диффузной, так и при лимитированной форме, имеют 5 и 10-летнюю выживаемость, соответственно в 20-80% и 15-65% случаев

[10,11]. Большинство пациентов умирает от поражения сердечно-сосудистой системы, лёгких, почек, связанных с прогрессированием заболевания [9].

Анализ пятилетней выживаемости показал, что прогностически неблагоприятными факторами ССД являются пожилой возраст, значимые нарушения функции почек (уровень мочевины крови более 160 мг/л), анемия (гемоглобин менее 110 г/л), сниженная диффузионная способность легких (менее 50 %), уровень общего белка сыворотки крови менее 60 г/л и форсированная жизненная емкость легких менее 80 % [12,13].

Патогенез системной склеродермии

1.1. Поражение сердечно-сосудистой системы при ССД

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) при ССД затрагивает все ее отделы и сопровождается развитием перикардита, аритмиями, блокадами проводящей системы сердца, вальвулитами (в редких случаях), ишемией и гипертрофией миокарда, а также легочной гипертензией и хронической болезнью почек [4,14–16]. Ранние нарушения функции ССС при ССД являются часто неспецифичными, что затрудняет их диагностику и своевременное назначение рациональной терапии.

Ряд исследований, проведенных с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), эхокардиографии (ЭХОКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали более высокую частоту поражений различных органов и систем при ССД по сравнению с данными аутопсии [17–21]. Можно полагать, что такие различия связаны с тем, что при обследовании больных ССД с использованием таких методов, как ОФЭКТ, ЭХОКГ и МРТ нередко выявляются обратимые функциональные нарушения в различных областях циркуляторного русла, в которых еще не сформировались значимые морфологические изменения.

Показано, что при лимитированной и диффузной формах ССД выявляется истончение стенки миокарда левого желудочка, перикардит, систолическая и диастолическая дисфункция и признаки субклинического

миокардита. При исследовании коронарного счета кальция у больных ССД по данным МСКТ было установлено, что кальцинирование коронарных артерий у больных ССД было значительно более распространенным по сравнению с общей популяцией, соответственно в 53 % и 17,6 % случаев [18].

Приведенные данные дают основания утверждать, что атеросклеротическое поражение у пациентов с ССД встречается чаще, чем у лиц, не страдающих данной формой патологии [14,22]. Так микрососудистые поражения, встречающиеся при ССД и включающее повреждение эндотелия и миграцию гладкомышечных клеток в интиму сосудов, имеют определенное сходство с атеросклеротическим процессом [23]. Известно, что при ССД повышается жесткость крупных артериальных сосудов. В ряде исследований было показано, что у больных ССД имеется высокая частота атеросклеротического поражения сонных артерий, что подтверждает наличие у них высокого сердечно-сосудистого риска [24]. Фиброз миокарда при ССД развивается на поздних стадиях заболевания и ведет к формированию систолической и диастолической дисфункции миокарда, снижению пиковой скорости наполнения и уменьшению глобальной лево- и правожелудочковой сократимости. Миокардиальный фиброз при лимитированной и диффузной формах ССД может затронуть оба желудочка, приводя к их гипертрофии, снижению кинетики и ослаблению диастолической релаксации [25,26].

Причины эндотелиальной дисфункции у больных ССД до конца не изучены, хотя имеются данные о том, что они могут быть связаны как с иммуновоспалительным процессом, так и с ишемическими перфузионными нарушениями. Признается, что патогенез эндотелиальных нарушений может быть связан и с другими причинами. Важная роль в реализации эндотелиальной дисфункции отводится гиперпродукции эндотелина, одного из самых мощных вазоконстрикторов. Оказалось, что у пациентов с ССД наряду с высокой частотой атеросклеротического поражения коронарных

артерий возможно развитие коронарного спазма (так называемый миокардиальный синдром Рейно), который часто встречается в группе больных ССД с коронарным тромбозом [6].

Перемежающая хромота, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярная болезнь диагностировалась у пациентов с ССД в среднем в 22 %, 15 % и 6,5 % случаев. Утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) было описано у 64 % больных ССД [27].

По данным нескольких исследований, толщина КИМ ОСА была существенно выше у пациентов с ССД, чем у здоровых лиц (0.83 ± 0.3 мм против 0.46 ± 0.2 мм [28]). Напротив, другие исследователи сообщали, что толщина КИМ ОСА у пациентов с ССД не была значимо увеличена по сравнению с контрольной группой обследованных (возможно, это было связано с недостаточной выборкой больных) [29,30]. Столь значимые противоречия требуют проведения дальнейших исследований с формированием групп пациентов с различными иммуновоспалительными формами патологии, а также сравнения полученных результатов обследования с группой больных, не имеющих эти заболевания, но у которых выявляются классические кардиоваскулярные факторы риска.

Одним из достоверных методов исследования атеросклеротического поражения при ССД является ультразвуковая оценка общих сонных артерий, её ветвей и позвоночных артерий. По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) было обнаружено, что около 64 % пациентов с ССД имели стеноз сонных артерий, а в контрольной группе лиц он встречался лишь в 35% случаев [31]. Факторы, вызывающие сосудистое повреждение при ССД, включают в себя повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гомоцистеина и С-реактивного белка (СРБ), что приводит к увеличению риска атеросклероза (АС). Однако по данным Hettema ME, Zhang D. высокие уровни СРБ у пациентов с ССД не имели четкой связи с наличием ультразвуковых маркеров АС [30].

Другим важным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений ССД является эндотелиальная дисфункция (ЭД), приводящая к развитию раннего атеросклероза. Системные иммуновоспалительные заболевания связаны с ускоренным атеросклерозом и поэтому могут представлять уникальную модель для изучения патогенетических механизмов при атеросклерозе [32]. Проводились исследования поток-зависимой (ПЗВ) и нитрат-зависимой (НЗВ) вазодилатации при ССД. ПЗВ, измеренная на плечевой артерии в покое и во время реактивной гиперемии, указывала на нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, в то время как НЗВ, оцененная после приема нитроглицерина, свидетельствовала о нарушении эндотелий-независимой вазодилатации.

Эндотелиальная дисфункция (о чем свидетельствуют аномально низкие значения ПЗВ) является ключевым механизмом в развитии АС. По результатам оценки ПЗВ у пациентов с ССД, некоторые из авторов обнаружили более низкие ее значения по сравнению с контрольной группой лиц. Результаты исследования не зависели от типа ССД, продолжительности ее течения и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [33–35]. В других исследованиях сообщалось об отсутствии нарушений ПЗВ у пациентов с ССД [36]. Обосновывалось то положение, что увеличенные уровни липопротеина (а) могли привести к уменьшению ПЗВ за счет снижения активности оксид азот-синтетазы (НО-синтетазы). По данным ряда исследований, у пациентов с ССД было обнаружено значительное повышение липопротеина (а) по сравнению с контрольной группой лиц. Можно полагать, что высокий уровень липопротеина (а) связан с увеличением риска коронарных событий, а также повышенным тромбообразованием из-за снижения фибринолиза [37]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с ССД определяются аномально низкие значения НЗВ [38,39]. Однако в других публикациях авторы не отмечали значимого снижения НЗВ у больных ССД [36,40].

Известно, что антитела к эндотелиальным клеткам и повышенные уровни межклеточной молекулы адгезии-1 могут также способствовать повышению риска раннего АС при ССД [41–43]. Не менее интересными оказались данные о том, что высокие уровни эндотелина в крови у больных ССД были связаны с синдромом Рейно, особенно при диффузной форме. Эндотелин приводит к длительной вазоконстрикции и является профиброгенным фактором, увеличивая пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Недостаточная эндотелий-зависимая релаксация при ССД выражается в снижении ответа на такие вазодилататоры, как брадикинин и вещество P, а также гиперпродукцию дефектного эндотелиального оксида азота (NO). По-видимому, экспрессия гена эндотелиальной NO-синтетазы при ССД ингибируется трансформирующим ростовым фактором бета (TGF- β). При этом сниженная выработка NO при ССД может способствовать активации тромбоцитов и повреждению эндотелиальных клеток, а также пролиферации интимы-медии артериол [44]. NO является мощным сосудорасширяющим медиатором и синтезируется из L-аргинина с помощью NO-синтетазы (NOS). Эндогенные гуанидино-замещенные аналоги L-аргинина, которые способны избирательно ингибировать NOS, играют важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний [45].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) представляет собой новый фактор риска эндотелиальной дисфункции. Высокие уровни АДМА предрасполагают к возникновению острых коронарных событий, коррелируют с тяжестью атеросклероза и сердечно-сосудистой патологией у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [46,47]. Повышенные уровни АДМА были выявлены у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и описаны в качестве независимого предиктора смертности [48].

В некоторых исследованиях плазменные уровни АДМА оказались значительно выше в группе пациентов с ССД и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) по сравнению с больными ССД без ЛАГ [48]. Оксид

азота оказывает сосудорасширяющее действие на сосуды, ингибирует тромбогенность и пролиферацию сосудистых мышечных клеток. Выработка NO имеет важное значение для регулирования кровотока и поддержания нормальной структуры сосудистой стенки. Снижение выработки эндотелиальной NOS было обнаружено в легких у пациентов с ЛАГ [49]. Вполне возможно, что ингибирование NOS повышенным уровнем АДМА может способствовать легочной вазоконстрикции и чрезмерному росту срединной оболочки сосудов, наблюдаемой при ЛАГ у больных ССД. Этими данными можно объяснить потенциальную патогенетическую роль АДМА в формировании ЛАГ при ССД. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с ССД считается одной из основных причин прогрессирования заболевания. Снижение внутриклеточной продукции NOS было обнаружено в эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла у больных ССД [50,51].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) располагается на внутренней поверхности эндотелия. О сниженной плазменной АПФ-активности у пациентов с ССД сообщалось многими авторами. Однако до конца не ясно, связана ли она со снижением синтеза АПФ или с его ферментным метаболизмом в сосудистой стенке. Показатели сосудистого повреждения включают и серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Известно, что тромбоциты высвобождают тромбоглобулин, цитокины и факторы роста - тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и TGF- β , которые могут самостоятельно активировать эндотелиальные клетки, что указывает на тесную связь между функциональным состоянием тромбоцитов и эндотелия [52].

У больных диффузной формой ССД в крови наблюдается увеличение числа тучных клеток. При активации тучных клеток их гранулы могут регулировать активность фибробластов [53].

В последние годы было показано, что антиэндотелиальные антитела после фиксации с эндотелиальными клетками могут вызывать эндотелиальную активацию, повышенную выработку молекул клеточной

адгезии и, как следствие, адгезию моноцитов. Кроме того, антиэндотелиальные антитела способны увеличить синтез и высвобождение факторов коагуляции, таких как фактор VIII и тромбомодулин, а также вызвать апоптоз эндотелиальных клеток. При лимитированной форме ССД они выявляются приблизительно в 44% случаев, а при диффузной форме – у 84% больных. Следует отметить, что антиэндотелиальные антитела при ССД связаны с поражением сосудов, ишемическими язвами на пальцах и альвеоло-капиллярными нарушениями [44].

1.2. Микроангиопатия в патогенезе ССД. Клинико-иммунологические взаимосвязи при иммуноопосредованном поражении микрососудов у пациентов с ССД

Гистопатологическая картина биоптатов кожи свидетельствует о повреждении сосудов до возникновения фиброза так же, как и синдром Рейно (эпизодический и обратимый холодовой спазм сосудов пальцев рук и ног), который обычно предшествует ССД.

В группу ССД-ассоциированной васкулопатии включают кожные телеангиоэктазии, изменения капилляров ногтевого ложа, легочную артериальную гипертензию, расширение сосудов антрального отдела желудка и склеродермический почечный криз со злокачественной гипертензией [54]. В поздней стадии ССД отмечается дефицит мелких кровеносных сосудов в поврежденной коже и паренхиматозных органах. Повреждение эндотелиальных клеток может быть вызвано гранзимами, аутоантителами к эндотелиальным клеткам, васкулоподобными вирусами, провоспалительными цитокинами или активными кислородными радикалами, образующимися при ишемии или нарушении реперфузии [54]. Они вызывают дисфункцию эндотелиальных клеток, изменение проницаемости капилляров и секрецию вазоактивных медиаторов, а также повышенную экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия -1 (VCAM-1) и эндотелиального фактора адгезии лейкоцитов-1, активацию тромбоцитов

и фибринолитических путей [55–57]. Активированные эндотелиальные клетки высвобождают эндотелин-1 (ЭТ-1), обладающий сильным сосудосуживающим эффектом, что также способствует эндотелиальной адгезии лейкоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и активации фибробластов. При этом было показано, что у больных ССД отмечается повышение в крови и в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) уровня ЭТ-1 [58,59]. В дальнейшем происходит ремоделирование сосудов, ведущее к гипертрофии интимы-медии и адвентициальному фиброзу, результатом чего является прогрессирующее сужение просвета сосудов и их облитерация [60]. Столь выраженные нарушения в капиллярном русле сопровождаются тканевой гипоксией, которая обычно вызывает повышенную экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов [61–64]. Важно отметить, что обычно в условиях тканевой гипоксии наблюдается стимуляция роста новых сосудов, при системном склерозе процессы ангиогенеза блокированы и отмечается постепенное исчезновение мелких кровеносных сосудов.

У пациентов с ССД нередко выявляются нарушения микроциркуляции в миокарде. Так, вазоспазм мелких коронарных артерий и артериол относится к ранним и главным проявлениям ССД. Он может проявляться в покое или при провокационных холодových пробах. Следует отметить, что этот тип микроваскулярной ишемии исследовался и при других ревматических заболеваниях, сопровождающихся синдромом Рейно, однако схожих нарушений в циркуляторном русле выявить не удалось. Уменьшение резерва коронарного кровотока в миокарде больных ССД клинически проявляется на более поздних этапах заболевания.

После микрососудистого повреждения как эндотелиальные клетки (ЭК), так и перициты могут дифференцироваться в миофибробласты. ССД - индуцированные ЭК в результате синергетического эффекта TGF- β и ЭТ-1 могут начать вырабатывать коллаген, что ведет к трансдифференцировке миофибробластов в фибробласты. При этом ЭК могут приобретать

мезенхимальный фенотип в результате эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Этот процесс, имеющий несколько молекулярных сигнальных путей с эпителио-мезенхимальным переходом, может быть индуцирован *in vitro* TGF- β [65]. Мезенхимальный фенотип характеризуется потерей межклеточных соединений и маркеров ЭК, таких как фактор Виллебранда, CD-31 и сосудистый эндотелиальный кадгерин, а также увеличением мезенхимальных клеток (α SMA, гладких мышц типа 22 и коллагена). Согласно этой концепции предполагается, что повреждение эндотелия в сосудах кожи у больных ССД происходит из-за прогрессирующей потери сосудистого эндотелиального кадгерина [66]. Многие недавние исследования показали, что миофибробласты, вовлеченные в фиброз ткани, могут происходить из ЭК в результате ЭМП [67,68]. Это подтверждает гипотезу о том, что эти регуляторные нарушения играют важную роль в ремоделировании сосудов с формированием фибропролиферативной васкулопатии, характерной для ССД.

В одном из исследований в биоптатах кожи у больных ССД были выявлены активированные маркеры В-клеток [69]. Функциональные нарушения В-клеток при ССД приводят не только к выработке аутоантител, но и фиброзу за счет гиперсекреции IL-6, который непосредственно стимулирует активацию фибробластов [70]. У пациентов с ССД в крови и в пораженной коже наблюдается увеличение концентрации В-активирующего фактора (BAFF), при этом В-клетки становятся способными увеличивать экспрессию BAFF-рецепторов [71].

Из нескольких цитокинов, участвующих в патогенезе ССД, TGF- β считается главным регулятором как физиологического (заживление ран и восстановление тканей), так и патологического (рубцового) фиброгенеза [72]. Кроме того, TGF- β имеет существенную роль в восстановлении нормальной ткани, ангиогенезе, иммунной регуляции, клеточной пролиферации и клеточной дифференцировки [73,74]. TGF- β секретируется тромбоцитами, моноцитами, Т-клетками и фибробластами. Большинство типов клеток

имеют специфические рецепторы на мембране для TGF- β и секретируют его в неактивной форме [75]. Активация неактивного TGF- β в его биологически активную форму может быть индуцирована интегринами, тромбоспондинами или плазмином. В результате этой реакции продукция TGF- β становится зависимой от наличия клеток-мишеней. В мезенхимных клетках TGF- β функционирует как мощный стимулятор фиброгенеза путем повышения синтеза коллагена, а также его пролиферации, миграции, адгезии и трансдифференцировки в миофибробласты [73]. Фактор роста соединительной ткани (CTGF) относится к семейству матрикс-целлюлярных факторов роста, которые действуют как молекулы адаптера соединительнотканых клеток к экстрацеллюлярному матриксу (ЭЦМ). Эти белки контролируют прикрепление клеток к эффекторным молекулам, модулируют действие TGF- β и других цитокинов, а также регулируют дифференцировку, пролиферацию клеток, апоптоз и синтез ЭЦМ. В очень низких концентрациях экспрессия CTGF индуцируется TGF- β и ЭТ-1 [76].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) продуцируется макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами и является сильным митогеном и хемокином для фибробластов, что может приводить к повышенному синтезу коллагена, фибронектина, протеогликанов, TGF- β , белка хемоаттракции моноцитов-1 (MCP-1), а также ИЛ-6. Повышенные уровни PDGF и его рецепторов наблюдаются у больных ССД в поврежденных тканях [77] и в бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ) [78]. Аутоантитела, специфичные для рецепторов PDGF, нередко определяются в сыворотке крови у пациентов с ССД [79].

Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 играют важную роль в патогенезе фиброзных нарушений [80]. В нормальных фибробластах ИЛ-4 стимулирует пролиферацию, хемотаксис и синтез коллагена, а также повышает выработку TGF- β и CTGF [81]. Увеличение концентрации в крови ИЛ-4 и количества ИЛ-4 продуцирующих Т-клеток достаточно часто обнаруживали у больных ССД [82,83]. Профибротическая деятельность ИЛ-13 включает в себя как

прямую активацию фибробластов, так стимуляцию синтеза TGF- β [80,84]. Однако несмотря на то, что у больных ССД уровни ИЛ-13 были высокими, его роль в стимулировании и поддержании фиброза тканей в ССД остается неопределенной.

Интерферон-гамма (IFN- γ) является мощным ингибитором пролиферации фибробластов, а также снижает ЭЦМ и трансдифференцировку фибробластов в миофибробласты [72]. Было показано, что IFN- γ подавляет фиброзные реакции в естественных условиях и *in vitro* [85] и, следовательно, может иметь физиологическую функцию в качестве эндогенного природного антифиброзного медиатора. В ряде исследований было показано, что ИЛ-10 отдельно или в сочетании с IFN- γ может выступать в роли репрессора фиброзного процесса [86].

Периваскулярные клетки были впервые описаны как клетки, тесно связанные с эндотелиальным слоем кровеносных сосудов и обнаруживающиеся во всех органах и тканях. В прошлом считалось, что они поддерживают кровеносные сосуды, однако сейчас понятно, что эти клетки имеют множество функций. Сократительные свойства периваскулярных клеток позволяют регулировать кровоснабжение путем изменения диаметра сосуда в ответ на вазоактивные вещества [87]. Кроме того, несколько исследований предоставили доказательства того, что перициты представляют собой локальные источники стволовых клеток. При этом перициты могут дифференцироваться в различные мезенхимальные клетки, такие как остеобласты, хондроциты, адипоциты и фибробласты [88]. Что касается зрелых мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), то они являются членами семьи перицитов и находятся в специализированной зоне, известной как периваскулярная ниша [89], в которой МСК контролируется перекрестной связью с ЭК [87].

Таким образом, имеются основания полагать, что МСК могут происходить из периваскулярных участков костного мозга и, вероятно, действуют как перициты [88]. Интересен тот факт, что МСК при ССД

демонстрировали профибротический фенотип, способствуя тем самым прогрессированию заболевания [66]. Перициты, находящиеся в микрососудах, выступают в качестве важнейшего клеточного интерфейса между сосудами и сигналами окружающих тканей. Согласно функциональному статусу они контролируют развитие, стабилизацию и целостность сосудов [90].

В последнее время используемые экспериментальные модели *in vivo* на субстратах, продуцирующих коллаген, помогли выявить клетки-предшественники периваскулярных миофибробластов. Эти исследования показали, что периваскулярные клетки и резидентные фибробласты являются основными источниками миофибробластов в животных моделях хронических заболеваний почек, участвующих в формировании фиброза. Было показано, что периваскулярные эмбриональные клетки, которые способствуют образованию периваскулярных клеток в скелетной мышце, вырабатываются геном дезинтегрин и металл протеазы изоформа-12 (ADAM12). Этот ген подавляется у экспериментальных животных, но после травмы реактивируется с целью восстановления сосудистого русла. При хронических раздражителях этот компенсаторный механизм может привести к неконтролируемому фиброзообразованию с характерным отслоением и миграцией ADAM12 + периваскулярных клеток в ткани с последующей трансдифференцировкой в активированные миофибробласты [91].

В ряде исследований были представлены данные о том, что у больных ССД наблюдается активная экспрессия гена ADAM12 в МСК, которые привержены профибротической активности. Кроме этого, было отмечено, что ген ADAM12 был постоянно активирован у больных ССД и мог играть активную роль в передаче сигналов TGF β . Возможно, после повреждения активированные периваскулярные клетки ADAM12 + могут вносить определенный вклад в фиброзирование различных тканей, что является необратимой конечной стадией ССД [68].

Важным оказался и тот факт, что у больных ССД с активным синдромом Рейно перициты избыточно вырабатывают бета-рецептор PDGF и меланома – связанный высокомолекулярный антиген, способствуя пролиферации и увеличению толщины сосудистой стенки [92].

В настоящее время появляются публикации о том, что блокатор роста эндотелия сосудов 1-3 и рецепторов фактора роста фибробластов 1-3 (нинтеданиб) обладает антифибротической активностью при ССД [93–95]. Однако требуются дополнительные исследования для подтверждения длительности получаемого эффекта от лечения и изучения побочных реакций данного препарата. Особый интерес представляет обоснование, при каких клинических вариантах ССД назначение нинтеданиба будет более обоснованным.

1.3. Клиническая картина лимитированной и диффузной формы ССД

Выделяют следующие варианты течения заболевания:

- Острое течение (недели, месяцы) характеризуется быстрой генерализацией процесса, прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, включая частые поражения почек по типу острой нефропатии и тяжелыми сосудистыми нарушениями. На долю такого варианта течения приходится 6,5 % всех случаев ССД;
- Подострое течение (1-2 года). Характерно постепенное начало заболевания с развитием артрита, поражения кожи с последующей ее индурацией, полимиозита, миокардита, интерстициальной пневмонии, серозитов, эзофагита и нефропатии. Висцеральная патология может быть первым проявлением ССД, нередко наблюдаются перекрестные синдромы, у больных выявляется высокая воспалительная и иммунологическая активность патологического процесса. Данный вариант течения ССД встречается в 30,5% случаев;

- Хроническое течение (многие годы). Длительное время синдром Рейно является единственным проявлением заболевания. Постепенно возникают и медленно прогрессируют поражения кожи внутренних органов, характерно развитие легочной гипертензии, CREST-синдрома. Лабораторные показатели мало изменены. В целом для хронического течения ССД характерно преобладание сосудистых проявлений. Выявляется у 63 % больных ССД [1].

Известно, что для ССД характерна значительная гетерогенность. Разные субтипы ССД существенно отличаются механизмами развития патологических реакций, клиническими проявлениями и прогнозом. Основными клиническими формами ССД являются диффузная и лимитированная, имеющие существенные различия в клинической картине и прогнозе течения. Основные различия приведены в таблице 1.

Таблица 1. Основные клинические проявления при лимитированной и диффузной формах ССД.

Параметр	Лимитированная форма	Диффузная форма
Кожа	Утолщение кожи происходит поздно, ограничено дистальной частью верхних и нижних конечностей, лица, шеи и верхней части груди. Распространен кальциноз.	Утолщение кожи происходит рано, распространяется на проксимальные части конечностей и туловища. На поздней стадии болезни может возникать кальциноз.
Сосуды	Синдром Рейно более выражен, протекает тяжело с дигитальными некрозами. Распространены	Синдром Рейно чаще выражен незначительно. На поздней стадии болезни могут возникнуть

	телеангиоэктазии.	телеангиоэктазии.
Пищеварительная система	Чаще возникает дисфункция пищевода, чем поражение кишечника.	Часто наблюдается дисфункция пищевода. Поражение кишечника является более распространенным.
Легкие	Фиброз легких менее частый и менее тяжелый. Чаще встречается тяжелая легочная гипертензия.	Фиброз легких встречается чаще и более выражен. Легочная гипертензия реже.
Почки	Почечный криз редко.	Почечный криз встречается чаще.
Ассоциация с антителами	Превалирует наличие антицентромерных антител.	Превалируют антитела в топоизомеразе. Антитела к РНК-полимеразе встречаются часто.

Наиболее серьезные клинические проявления данных форм заболевания и высокая смертность являются результатом интерстициального поражения легких (ИПЛ) или легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). ССД-ассоциированное ИПЛ связано с увеличением накопления фиброзного коллагена и других молекул внеклеточного матрикса в паренхиме легких, тогда как ССД-ассоциированная ЛАГ обусловлена функциональными

изменениями и структурной фибропролиферативной васкулопатией, затрагивающей артериолы легких малого и среднего калибра [96–98].

Известно, что выраженная ЛАГ развивается более чем у 15% пациентов с ССД. Поскольку это проявление заболевания может возникать даже при отсутствии явного ИПЛ (изолированная ЛАГ), то нередко ее относят к первичной ЛАГ [99–102]. Основными причинами ЛАГ являются дисрегуляция активности медиаторов контролирующих тонус сосудов (в частности, эндотелина-1 (ЭТ-1)). Вызывая усиление вазоконстрикции, пролиферацию эндотелиальных клеток, гипертрофию гладких мышц и необратимое ремоделирование сосудов в легких, ЭТ-1, по-видимому, играет одну из ключевых ролей в патогенезе ассоциированной с ССД ЛАГ [103]. У пациентов с изолированной ЛАГ часто выявляются антитела к центромерам (CENP-A/CENP-B). Следует отметить, что у пациентов с лимитированной формой ССД вероятность развития ЛАГ выше, чем у пациентов с диффузной формой, хотя истинная распространенность ЛАГ и факторов ее риска пока изучены недостаточно. Поскольку прогноз у пациентов с ССД - ассоциированной ЛАГ - существенно хуже, чем у пациентов без легочной гипертензии, предпринимаются интенсивные усилия по разработке более чувствительных диагностических маркеров и эффективных методов лечения.

У пациентов с диффузной формой ССД и выраженным ИПЛ гистологическое исследование легких обычно выявляет интерстициальный фиброз, который является однородным по всем полям, проявляется клеточными инфильтратами и характеризуется фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонией. Примерно у 10% пациентов с ССД-ассоциированной с ИПЛ наблюдаются интерстициальные лимфоцитарные инфильтраты в легочной ткани при отсутствии фиброза (клеточно-неспецифическая интерстициальная пневмония) [104].

Обычный паттерн интерстициальной пневмонии, характеризующийся сочетанием нормальной ткани легкого с участками плотного фиброза и очагов фибробластов, встречается у 30% пациентов с ССД-ассоциированным

ИПЛ. У этой группы пациентов выявляются антитела к топоизомеразе, к Th/To, а также другие минорные антитела [105].

Патология почек у больных ССД крайне разнообразная. Некоторые варианты имеют тесную связь с патогенезом системной склеродермии, другие же обусловлены вторичным поражением легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, применением лекарственных препаратов [106]. Пятнадцатилетняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, при наличии ее признаков – не более 13%. При остром поражении почек 5-летняя выживаемость составляет лишь 23% [107].

1.4. Роль аутоантител в диагностике ССД

Склеродерма-специфические аутоантитела обнаруживаются в сыворотке крови практически у всех пациентов с ССД, причем они могут быть ассоциированы с отдельными фенотипами болезни, а их уровень колеблется в зависимости от активности заболевания [108]. Антинуклеарные антитела (АНА) были обнаружены приблизительно у 85 % пациентов с ССД. При повторных исследованиях по мере прогрессирования болезни они обнаруживались уже в 98 % [109–111]. Были описаны три главных иммунологических подгруппы при ССД, каждая из которых характеризовалась различной структурой клинических симптомов: антитела к ДНК-топоизомеразе I (anti-topo I), антитела к центромерным белкам (СЕНР-А,-В,-С и -D) и антитела к РНК-полимеразе 3 (RNAP 3). Каждые из этих АНА могут быть выявлены примерно в 20-25 % случаев ССД. Антитела к топоизомеразе (АТА) обнаруживаются у 23% пациентов с ССД и обычно связаны с высокой частотой легочного интерстициального фиброза, поражением сердечно-сосудистой системы и развитием онкологических процессов [9,11,111–113]. Антитела к центромерам (АЦА) в комбинации с синдромом Рейно являются важным диагностическим признаком ССД. Они встречаются у 28 % пациентов с ССД и сопряжены с низкой частотой развития поражения легких и почек. Пациенты с антителами к РНК-

полимеразе (ат-РНК) имеют высокий риск развития диффузной формы ССД и поражения почек, а также низкие показатели продолжительности жизни.

Существуют также антитела к фибрилларину (U3RNP), которые выявляются лишь у 7 - 9 % пациентов с ССД, но обычно связаны с диффузным поражением кожных покровов, скелетных мышц и различных внутренних органов, а также с легочной гипертензией и формированием телеангиоэктазий [114–117]. В группу так называемых минорных антител (редко встречающихся) входят антитела к PM/Scl, которые выявляются у больных локализованной формой ССД, а также у пациентов с overlap-синдромом и не предполагают серьезного поражения висцеральных органов. Кроме них, в группу минорных антител входят также антитела к To/Th RNP (выявляются в 4 % случаев), которые более характерны для лимитированной формы ССД, антитела к U1-RNP (выявляются у 6 % пациентов), связанные с overlap-синдромом ССД/системная красная волчанка или смешанным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), антитела Ro (9 %), характеризуют тяжелое и быстро прогрессирующее течение болезни, включая высокий процент развития почечной недостаточности и легочной гипертензии, гипотиреоза, поражения тонкого кишечника. Наконец, в эту же группу входят и антитела Ku, Jo-1 и PL-7, которые встречаются лишь у 5 % пациентов с ССД, но могут выявляться при overlap-синдроме ССД/полимиозит, и антитела Jo-1, определяемые при дермато/полимиозите с интерстициальным легочным фиброзом и синдромом Рейно [11,110,112,118–120].

Следует отметить, что сочетание этих ССД-специфических аутоантител встречается достаточно редко у одного больного [121,122]. Так имеются сведения о том, что даже столь важные диагностические иммунологические маркеры как АТА и АЦА совместно выявляются лишь у 0,52% больных ССД [123].

Многие исследователи продолжают описывать новые ассоциации ССД-специфических антител с конкретными клиническими субтипами

заболевания. В одном из таких исследований было показано, что у больных лимитированной формой ССД с анамнезом более 15 лет, были выявлены антитела только к To/Th или только АЦА. Интересно, что To/Th антитела ассоциировались с ограниченной кожной формой ССД, но значимым поражением легких (74%), склеродермическими почечными кризами (СПК) (5%) и высокой смертностью по сравнению с группой пациентов с АЦА [119]. Антитела U3-RNP (компонентом которых является фибрилларин), ассоциировались с легочной гипертензией как у пациентов с диффузной, так и ограниченной формой ССД [116,124–126].

1.5. Оценка состояния сосудистого русла у больных ССД.

Капилляроскопия ногтевого ложа

Капилляроскопия ногтевого ложа является неинвазивным и безопасным методом для морфологического изучения микроциркуляции. В 1928г G.E. Brown и P.A. O'Leary впервые описали изменения капилляров при системной склеродермии в виде их расширения и уменьшения количества. В начале 70-х годов Maricq H.R., LeRoy E.C были первыми, кто разработал и предложил для клинического применения модифицированный метод исследования капилляров – широкопольную капилляроскопию ногтевого ложа. Его суть заключалась в исследовании капилляров при небольшом (от 12 до 40-кратном) увеличении микроскопа. Объектом наблюдения при широкопольной капилляроскопии являлись капилляры ногтевого ложа, покрывающие корень ногтевой пластинки. В этой зоне имеется свойственное только для ногтевого ложа параллельное расположение сосочков дермы, что дает возможность визуализации капилляров в продольном сечении. Незначительное увеличение расширяет поле зрения и делает возможным исследование не только отдельных капилляров, но и оценку морфологических и функциональных изменений микроциркуляторного русла в целом. В норме капилляры ногтевого ложа характеризуются упорядоченным, параллельным расположением одинаковых по размерам и

форме капилляров, состоящих из восходящей и нисходящей петли, особенно хорошо видимых в дистальном ряде [127].

Капилляроскопическая картина пациентов с первичным синдромом Рейно имеет характерные проявления - капилляры дистального ряда однородного размера, регулярно расположены в одной плоскости и их количество колеблется в 1 мм^2 от 8 до 14 (со средним значением 9). У пациентов с вторичным синдромом Рейно выявляются структурные повреждения капилляров, которые увеличиваются в размерах и расширяются на фоне "потери" капиллярного русла. Одновременно отмечается формирование прогрессирующего неоангиогенеза.

Капилляроскопия позволяет поставить диагноз синдрома Рейно еще до основных клинических признаков ССД. У части больных ССД с изолированным синдромом Рейно при капилляроскопии могут наблюдаться те или иные изменения капилляров, чаще всего соответствующие склеродермическому типу.

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного синдрома Рейно имеет принципиальное значение для прогноза и лечения этих больных. Исходные капилляроскопические параметры у пациентов без клинических признаков прогрессирования ССД существенно отличаются от показателей капилляроскопии у больных с прогрессирующей картиной заболевания. Проспективные исследования показали, что у пациентов с изолированным синдромом Рейно показатели капилляроскопии в сочетании с ССД-специфическими антителами позволяли прогнозировать прогрессирующее течение ССД в 47%, 69% и 79% в течение 5, 10 и 15 лет [128]. Напротив, при использовании только капилляроскопии (без определения ССД-специфических антител) прогнозирование перехода от неспецифических изменений в клиническую картину ССД подтверждалось лишь у 15% пациентов [129].

В ряде исследований была высокая специфичность и чувствительность капилляроскопии при ССД (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение чувствительности и специфичности капилляроскопических изменений при ССД.

Автор	Чувствительность	Специфичность
Blockmans D et al. 1996	100	93,5
Lee P. et al. 1986	100	81,3
McGill NW, Gow PJ, 1986	80	89

В 2001г. чувствительность критериев ACR при диагностике лимитированной формы ССД была значительно увеличена с добавлением капилляроскопического метода исследования (расширение и "потеря" капилляров, выявление телеангиоэктазий) с 34% до 89% [130]. Кроме того, выявление склеродермических паттернов по данным капилляроскопии и ССД-специфичных антител, группа экспертов ACR предложила считать достаточным для диагностики ранней стадии (доклинической) ССД [131]. В дальнейшем, начиная с 2013г., данные капилляроскопии вошли в критерии диагностики ACR/EULAR.

Классификационные критерии ACR/EULAR, 2013. (наличие 9 из 28 баллов - определенная ССД).

Таблица 3. Классификационные критерии ССД- ACR/EULAR 2013 г.

Критерий	Подкритерий	
Утолщение кожи пальцев обеих рук, проксимальнее пястно-фаланговых суставов (большой критерий)	-	9
Утолщение кожи пальцев (только более высокий балл)	Плотный отек пальцев	2
	Склеродактилия (от кончиков пальцев до пястно-фаланговых суставов)	4

Повреждение кончиков пальцев	Дигитальные язвы	2
	Постъязвенные рубцовые изменения кончиков пальцев	3
Телеангиоэктазии	-	2
Патологические изменения по данным КНЛ	-	2
ЛАГ и/или интерстициальное поражение легких (макс. 2 балла)	ЛАГ	2
	интерстициальное поражение легких	2
Синдром Рейно	-	3
ССД-специфичные аутоантитела (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III)	макс. 3 балла	3

Основная роль проявлений в виде "потери" капилляров находится в ассоциации с легочной артериальной гипертензией, поражением сердца и легких [5,132–135]. Установлена корреляция между выраженностью капилляроскопических изменений с активностью и длительностью ССД, а также поражениями внутренних органов. Оказалось, что длительность ССД у больных со значительными аваскулярными участками в среднем составила 10 лет, тогда как у больных без аваскулярных участков – только 5 лет [5]. Maricq H.R. и соавторы наблюдали корреляцию степени изменений капилляров с числом вовлеченных в патологический процесс органов и интенсивностью проводимой иммуносупрессивной терапии. При этом плотность капилляров была меньше, а число расширенных капилляров больше у больных с дигитальными язвами, резорбцией дистальных фаланг и телеангиоэктазиями. Ong Y.Y. и соавторы выявили достоверно более выраженное уменьшение числа капилляров у больных лимитированной формой ССД с легочной гипертензией по сравнению с больными без легочной гипертензии. Ohtsuka T. и соавторы установили значительную корреляцию выраженности капилляроскопических изменений с повышением

давления в легочной артерии, снижением жизненной емкости и диффузионной способности легких. Следует отметить, что у больных с первичной легочной гипертензией значимых изменений циркуляторного русла при капилляроскопическом исследовании выявить не удалось. Плотность капилляров была ниже у больных с высоким значением СОЭ, фибриногена и ревматоидного фактора, а число расширенных капилляров было больше у больных с повышенным уровнем СРБ [135–138]. Проспективные исследования, в которых капилляроскопия использовалась бы для прогнозирования осложнений ССД и оценки эффективности различных методов лечения, пока явно ограничены и требуют комплексного подхода.

В ряде публикаций приводятся данные о том, что между антителами, специфическими для ССД, и показателями капилляроскопии имеются прямые взаимосвязи. Более того, были установлены корреляционные связи между ССД-специфическими антителами и антителами к эндотелиальным клеткам. Уровни антител к эндотелиальным клеткам были выше у пациентов с поздним паттерном по сравнению с ранним и активным паттернами. При этом более высокий кожный счет по Роднану и поражение сердечно-сосудистой системы были связаны с наличием у больных ССД антител к эндотелиальным клеткам и тяжелыми микрососудистыми поражениями. Имеются основания считать, что антитела к эндотелиальным клеткам могут играть важную роль в прогрессировании повреждения эндотелия при ССД [139]. Ряд исследователей полагают, что частота выявления АТА значительно выше при "активном" и "позднем" паттерне, в то время как обнаружение АЦА было самым высоким у больных ССД с "ранним" паттерном [115]. Расширение капилляров, "потеря" капилляров и ССД-специфические аутоантитела независимо были маркерами развития ССД. Наряду с этим АЦА и антитела к Th/To ассоциировались с расширением капилляров, а антитела к РНК-полимеразе III ассоциировались с "потерей" капилляров. Важно отметить, что каждый из видов представленных антител был связан с

определенной картиной повреждения МЦР. Так у 79,5% пациентов, имеющих один из этих видов антител и специфические нарушения МЦР в начале исследования, диагноз ССД был подтвержден в ходе дальнейшего наблюдения. Пациенты с наличием двух иммунологических маркеров и нарушения МЦР имели в 60 раз большую вероятность развития определенной ССД. Приведенные данные в этом разделе обзора литературы подтвердили высокую чувствительность и специфичность предложенных иммунологических маркеров и капилляроскопических критериев для диагностики ранней ССД [128,140,141].

1.6. Принципы лечения ССД

Сложный патогенез ССД обуславливает необходимость комплексной терапии. Медикаментозная терапия включает в себя три группы препаратов, которые оказывают влияние на основные патогенетические механизмы данного заболевания. В первую группу входят антифиброзные препараты (Д-пеницилламин, диуцифон, колхицин, мадекасол, интерферон, унитиол, лидаза). Вторая группа лекарственных средств представлена нестероидными противовоспалительными препаратами и иммунодепрессантами (НПВП, глюкокортикостероиды, аминохинолиновые препараты, циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, микофенолата мофетил, генно-инженерные биологические препараты - ритуксимаб, нинтеданиб). В третью – сосудистые препараты (блокаторы кальциевых каналов, вазодилататоры, препараты группы простаноидов, дезагреганты, никотиновая кислота. Важное место в лечении больных ССД занимают ингибиторы АПФ благодаря своему кардио- и нефропротективному действию (особенно при развитии острой склеродермической нефропатии) [1].

Циклофосфамид рассматривается в качестве препарата выбора для лечения интерстициального поражения легких у пациентов с ССД [142–144], однако, по данным литературы, на фоне его применения отмечено незначительное и временное улучшение со стороны легочного фиброза, в связи с чем продолжается оценка эффективности и безопасности применения

генно-инженерных биологических препаратов, среди которых большое внимание уделяется ритуксимабу. Накапливающиеся данные о подавляющем действии ритуксимаба на гиперактивацию В-клеток в экспериментах и результаты успешной терапии больных ССД подтверждают, что воздействие на В-клетки, участвующие в гиперпродукции провоспалительных цитокинов, может быть эффективной терапевтической мишенью. Основными показаниями для терапии ритуксимабом являются поражение кожи, суставов и интерстициальное поражение легких, в том числе не отвечающие на стандартную терапию [144,145]. В некоторых исследованиях применение микофенолата мофетила (ММФ) в течение года у пациентов с ССД способствовало снижению плотности кожи, выраженности поражения ССС, показателей иммунологических нарушений, активности ССД. Данные, полученные при оценке вентиляционной функции, позволяют применять ММФ у больных при ССД с поражением легких как в качестве индукционной, так и в качестве поддерживающей терапии после лечения циклофосфамидом [142,146,147]. В настоящее время начаты качественные клинические испытания тоцилизумаба при ССД. Недавно появились предварительные данные о двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II/III фазы, в котором 43 больных ССД в течение 48 недель еженедельно получали 162 мг тоцилизумаба подкожно [148,149]. Назначение тоцилизумаба в качестве терапии ССД имеет серьезные теоретические обоснования. Первый опыт применения тоцилизумаба в клинической практике позволяет рассматривать его как безопасный и эффективный препарат при перекрестных формах ССД, особенно в сочетании с РА или полимиозитом. В этом плане тоцилизумаб может потенциально улучшить исход тяжелого артрита при ССД [150]. В настоящее время ведется поиск новых генно-инженерных препаратов, которые смогли бы более активно влиять на развитие и прогрессирование фибротических процессов, а, следовательно, на эффективность лечения ССД.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование посвящено особенностям поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии, а также распространенности и особенностям течения коморбидной патологии при диффузной и лимитированной формах ССД. В период с 2011 по 2013 гг. на базах клинического отделения ФГБУ «НИМЦ им В.А.Алмазова», НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НИМЦ им В.А.Алмазова», ревматологического отделения Ленинградской областной клинической больницы, лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний СПбГМУ имени академика И.П. Павлова проводилось обследование и лечение больных системной склеродермией.

Группы сравнения составили лица, страдающие идиопатической легочной гипертензией, полиостеоартритом, ревматоидным артритом и дермато/полимиозитом.

Общая характеристика обследованных больных

В группу больных системной склеродермией вошло 68 человек (для верификации диагноза использовались классификационные критерии АРА 1980 г), из них 32 пациента с диффузной формой ССД и 36 – с лимитированной формой данного заболевания. Медиана возраста составила 50,2 лет, [42.0; 60.0], медиана продолжительности болезни 7 лет [3.0; 9.0]. Среди пациентов с ССД преобладали женщины (98% из всей группы обследованных).

Выделение клинических форм заболевания осуществлялось на основе классификации, разработанной LeRoy в модификации (включая перекрестную форму). Клиническая характеристика больных ССД представлены в таблице 4.

Таблица 4. Клиническая характеристика больных ССД

Показатели	№, % от общего количества
Клинико-иммунологическая форма:	
Диффузная (дССД)	31 (46,31)
Лимитированная (лССД)	27 (40,29)
Перекрестная форма	9 (13,4)
Вариант течения:	
Острое	1 (1,5)
Подострое	13 (19,5)
Хроническое	53 (79)
Основные органые поражения:	
Интерстициальное поражение легких	57 (85)
Поражение сердца (диастолическая дисфункция, нарушения ритма)	53 (79,1)
Поражение почек	14 (20,89)
Кальцификаты	22 (32,83)
Телеангиоэктазии	36 (53,73)
Поражение ЖКТ	50 (74,62)
Артриты (артралгии)	25 (86,56)
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	90.4 [75.6-106.8]
Давление в ЛА по данным ЭХОКГ, (Ме Ir – 25 -75), мм.рт.ст.	35 [26.0 - 40.0]
Поражение кожи (счет Роднана), (Ме Ir – 25 -75), баллы	16 [9.0 - 22.0]
Модифицированный индекс активности Валентини (Ме Ir – 25 -75), баллы	3,5 [2.5 - 4.5]

Как следует из таблицы 4, в нашем исследовании среди всех больных ССД 46,31 % оказалось с диффузной формой, 40,29% с лимитированной и 13,4% с перекрестной формой заболевания. Пациентов с хронической формой ССД было 79%, с подострой – 19,5%, а с острой формой – всего лишь 1,5% обследованных.

В обследованной группе пациентов с ССД наиболее часто наблюдалось поражение легких (85 % случаев), сердца (у 79,1 % пациентов), ЖКТ (в 74,62% случаев) и почек (20,89%). Суставной синдром (артрит, артралгии) наблюдался в 86,56 % случаев. Из специфических склеродермических проявлений кальцификаты встречались в 32,83%, а телеангиоэктазии в 53,73% случаев. Медиана СКФ составила 90.4 [75.6-106.8] мл/мин/1,73 м², рЛА - 35 [26.0 - 40.0] мм.рт.ст, МКСР - 16 [9.0 - 22.0] баллов и медиана модифицированного индекса активности Валентини - 3,5 [2.5 - 4.5] баллов.

Таким образом, пациенты с лимитированной и диффузной формой были представлены примерно в одинаковых пропорциях, у них отмечалась высокая частота поражения легких, сердца и ЖКТ, часто встречался суставной синдром. Уровень СКФ был в пределах нормы, выраженность легочной гипертензии была незначительной (медиана давления в ЛА соответствовала легочной гипертензии 1 степени). Модифицированный индекс активности Валентини соответствовал 1-2 степени активности ССД.

Базисная терапия системной склеродермии включала в себя: метотрексат 10-25 мг в неделю, гидроксихлорокин 200-250 мг в сутки, преднизолон 5-10 мг в сутки (или метилпреднизолон 4-8 мг в сутки), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин 5-10 мг в сутки, нифедипин 10-30 мг в сутки). Пациенты с ГБ и ИБС получали терапию препаратами иАПФ, блокаторами кальциевых каналов. Пациент с СД 2 типа получал терапию метформином.

Дополнительно для оценки чувствительности и специфичности капилляроскопического метода исследования были выделены группы сравнения:

1. Первую группу составили 20 человек (18 женщин и 2 мужчины) с ревматоидным артритом (диагноз установлен на основании критериев EULAR 2010г.), медиана возраста 62,5 лет [44.0 - 78.0]. Медиана длительности заболевания составила 18,2 месяцев [8,0 - 24,5], медиана степени активности согласно индексу DAS28 - 4,2 [2,1-5,8] балла. Все больные получали базисную терапию метотрексатом в дозировке 15-25 мг/неделю. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречалась ИБС (10 пациентов), ГБ (18 обследованных) и сахарный диабет 2 типа (4 человека). Пациенты с ГБ и ИБС получали терапию препаратами иАПФ (или БРА), б-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, гипотиазидом. Пациенты с СД 2 типа получали терапию бигунидами или препаратами сульфаниламочевинны.
2. Во вторую группу вошли 12 человек (все женщины) с первичным дермато/полимиозитом (диагноз установлен на основании критериев Bohan и Peter, 1975 г.), минимальной и умеренной активностью заболевания, медиана возраста составила 55,3 лет [29.0 - 71.0], а медиана длительности заболевания - 20,4 месяцев [16,3 - 25,7]. Пациенты данной группы получали терапию глюкокортикостероидами в дозе 2,5-10 мг/сутки, метотрексатом в дозе 10-25 мг/неделю или азатиоприном - 50-100 мг/сутки. С диагнозом ГБ наблюдалось 12 человек, ИБС – 3 человека и СД 2 типа - 6 человек. Пациенты с ГБ и ИБС получали терапию препаратами иАПФ (или БРА), б-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов. Пациенты с СД 2 типа получали терапию бигунидами или препаратами сульфаниламочевинны, а также ингибиторами дипептидилпептидазы-4. Один пациент находился на инсулинотерапии.

3. В третью группу были включены 13 больных (11 женщин и 2 мужчин) с идиопатической легочной гипертензией. Медиана возраста у них составила 51 год [33.0 -60.0], а медиана длительности заболевания - 12,6 месяцев [6,4 - 18,5]. Пациенты с ИЛГ получали терапию силденафилом, бозентаном, илопростом. С диагнозом ГБ наблюдалось 10 человек, ИБС – 2 человека. Пациенты с ГБ и ИБС получали терапию препаратами иАПФ (или БРА), β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, гипотиазидом, спиронолактоном, торасемидом.
4. В четвертой группе состояло 20 человек с первичным генерализованным остеоартритом (16 женщин и 4 мужчины), медиана возраста 59,5 лет [44.0 - 82.0]. Медиана длительности заболевания у них составила 15,4 месяцев [12,2 - 18,4]. С диагнозом ГБ наблюдалось 20 человек, ИБС – 16 пациентов и с СД 2 типа - 7 обследованных. Пациенты с ГБ и ИБС получали терапию препаратами иАПФ (или БРА), β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, гипотиазидом. Пациенты с СД 2 типа получали терапию бигунидами, препаратами сульфаниламочевин, ингибиторами дипептидилпептидазы-4, а 2 пациента находились на инсулинотерапии.

Группу контроля составили 17 здоровых лиц (14 женщин и 3 мужчин), с медианой возраста 26 лет [25.0 - 33.0]. Значимой сопутствующей патологии у них выявлено не было.

2.1. Методология и методы исследования

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

А. Клинические методы обследования больных ССД

Европейский центр изучения ССД в 2001 году разработал композитный индекс оценки активности заболевания, основанный на балльной оценке поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки (оцениваемой в соответствии с модифицированным кожным счетом Роднана), наличием склеродермы, поражением легких, артрита, язв на пальцах, некоторых лабораторных показателей (гипокомплементемия, СОЭ, СРБ), а также жалоб пациента на усугубление симптоматики со стороны кожных, сосудистых и кардиопульмональных симптомов заболевания (модифицированный индекс Валентини, без определения DLCO), представленный в таблице 5.

Таблица 5. Общий индекс активности ССД (модифицированный индекс Валентини)

Параметр	Балл	Характеристика
Кожный счет > 14	1	Используется модифицированный кожный счет (по G. Rodnan), оцениваемый в баллах от 0 до 3 в каждой из 17 областей тела. Максимальная сумма баллов – 51
Склеродерма	0,5	Утолщение мягких тканей на пальцах за счет индурации и/или плотного отека
Динамика кожных изменений	2	Ухудшение кожных проявлений за последний месяц со слов пациента
Дигитальные язвы	0,5	Активные дигитальные язвы или некрозы
Динамика сосудистых изменений	0,5	Ухудшение сосудистых проявлений за последний месяц со слов пациента
Артриты	0,5	Болезненная припухлость суставов
Динамика сердечных/легочных	2	Ухудшение сердечно-легочных проявлений за последний месяц со слов

проявлений		пациента
СОЭ > 30	1,5	По методу Вестергрена
Гипокомплементемия	1	Снижение уровня С3- и/или С4-компонента комплемента
Общий индекс активности, баллы	Максимально 10 баллов	

В таблице 5 представлены все необходимые показатели для вычисления модифицированного индекса активности ССД. Как видно из данных таблицы 5, оценку изменений кожи, сосудистых, кардиопульмональных проявлений и активности ССД целесообразно проводить в динамике для мониторинга лечения и изучения ее эффективности. Ключевым звеном патогенеза ССД является повреждение эндотелия сосудов, воспаление, гиперактивация иммунной системы и избыточное фиброобразование. В идеале оценка активности должна включать все эти составляющие патологического процесса. Поскольку клинические проявления активности ССД малоподвижны, предполагается, что биологические маркеры могут быть более информативными.

Для количественной оценки выраженности кожных поражений (индурации) при ССД применялся модифицированный счет Rodnan G. P (Рисунок 1). Метод является общепринятым для характеристики пациентов с ССД, используется для оценки тяжести, динамики и течения заболевания. При пальпации определяется толщина кожной складки в 17 анатомических областях тела; выявляемая степень индурации градуирована по 0-3 балльной шкале. Полученные баллы суммируются, составляя общий «кожный» счет. Диапазон счета варьирует в диапазоне от 0 до 51 балла.

Модифицированный "кожный счет" Роднана

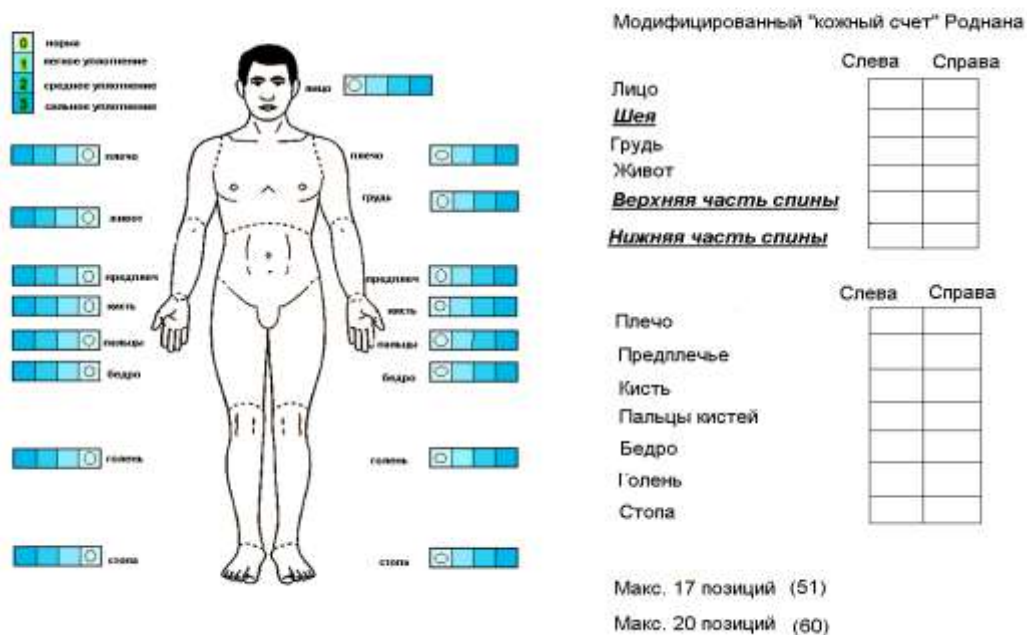


Рисунок 1. Модифицированный "кожный счёт" Роднана

На рисунке 1 схематически представлены зоны оценки толщины кожных покровов для определения модифицированного кожного счета Роднана, использующегося как самостоятельный показатель поражения кожи, так и в композитном индексе оценки активности Валентини.

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных с поражением сердца и лёгких проводился тест 6-минутной ходьбы. При проведении теста больному ставится задача пройти как можно большую дистанцию за 6 минут в своем собственном темпе, после чего пройденное расстояние регистрируется. Пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста; они должны возобновлять ходьбу, когда посчитают это возможным. Перед началом и в конце теста оценивают одышку по шкале Борга.

Таблица 6. Оригинальная и модифицированная шкалы Борга

Оригинальная шкала Борга	Описание одышки	Модифицированная шкала Борга
6	Нет вообще	0

7	Очень-очень слабая, очень-очень легкая	0,5
8	-	
9	Очень слабая, очень легкая	1
10	-	
11	Довольно слабая, легкая	2
12	-	
13	Немного сильнее, умеренная	3
14	-	
15	Выраженная, достаточно тяжелая	4
16	-	
17	Очень сильная, тяжелая	5
18	-	6
19	Очень-очень сильная, очень тяжелая	7
20	-	8
	Очень-очень тяжелая (почти максимальная)	9
	Максимальная	10

Нами использовалась модифицированная шкала Борга (таблица 6) для оценки толерантности к физическим нагрузкам у больных ССД, в том числе в динамике после проведения курса интенсификации терапии циклофосфамидом.

В рамках оценки суставного синдрома определялось число болезненных и припухших суставов по 68/66 суставам соответственно. Продолжительность утренней скованности оценивалась в минутах. Выраженность болей в суставах и оценка общего состояния пациентов (больным и врачом) определялись по 100 миллиметровой визуальной

аналоговой шкале. Оценка активности РА осуществлялась с помощью индекса DAS28 по формуле:

$$DAS28=0,56\sqrt{ЧБС}+0,28\sqrt{ЧПС}+0,70\ln COЭ+0,014ООЗБ.$$

При этом ООЗБ (общая оценка состояния здоровья больным) оценивается по ВАШ (в мм), СОЭ – (по Westergren), ЧПС – число припухших суставов (из 28), ЧБС – число болезненных суставов (из 28).

Оценка здоровья пациента осуществлялась с помощью опросника HAQ, который включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2-3 вопроса в каждой. Ответы на вопросы HAQ смоделированы наподобие ACR -функциональных классов [26]. Для каждого вопроса выбран 4-х уровневый ответ со счетом от 0 до 3, где более высокий счет показывает большие функциональные ограничения: "0-без труда, "1"-с небольшим затруднением, "2"-с большим трудом, "3"- не могу выполнить совсем. Для подсчета индекса по каждой шкале выбирается максимальный ответ. HAQ равен среднему арифметическому сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальное значение может быть равно 0, (минимальное пороговое значение), максимальное - 3 баллам. В опросник включена 100 мм ВАШ боли, которую пациент оценивает за прошедшую неделю.

В. Лабораторные методы обследования пациентов с ССД.

Исследование уровней маркеров эндотелиальной дисфункции выполнялось в сыворотке крови пациентов с ССД. Забор крови осуществлялся натощак, в утренние часы. В течение 24 часов перед исследованием пациентам запрещалось курение, употребление алкоголя, кофе или крепкого чая. Кровь центрифугировали в течение 5 минут при 2000g, а затем сыворотка крови хранилась в пластиковых пробирках типа «Эппендорф» при –25⁰С до проведения исследования.

Исследование концентрации цитокинов и хемокинов в крови обследованных пациентов выполнялось с использованием «xMAP» (17-

плексной) технологии на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, USA). Данный проточный лазерный анализатор предназначен для проведения мультиплексного иммунологического анализа в микропланшетах. Технология xMap® позволяет количественно определить до 100 аналитов в одном образце и проводить комплексное изучение между различными белками в норме и при патологии. С помощью системы Bio-Plex 200 проводилось определение уровней в крови у обследованных пациентов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1 (MCAF), TNF- α .

Антинуклеарный фактор (АНФ) исследовался методом непрямой иммуофлюоресценции с использованием в качестве субстрата эпителиоидной клеточной линии аденокарциномы гортани человека Her-2. Кроме этого у больных ССД определялась панель антител к рекомбинантным антигенам: Scl-70, CENP A, CENP B, RP11, RP155, фибрилларин, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl175, Ku, PDGFR, Ro-52 методом лайн-блоттинга (Euroimmun, Германия).

Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции определялась в образцах сыворотки крови у пациентов, включенных в исследование. Образцы крови центрифугировали в течение 15 минут при 2000g, полученную сыворотку аликвотировали в пластиковые пробирки типа «Эпшендорф» и хранили до момента проведения исследования при -25°C .

Определение концентрации гомоцистеина выполнялось методом иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы производства Axis Shield Diagnostics Ltd., (Норвегия).

Исследование концентрации ассиметричного диметиларгинина (АДМА) выполнялось с использованием коммерческих тест-систем производства Immunodiagnostik, (Германия) методом ИФА.

Концентрация эндотелина 1-21 в сыворотке крови у обследованных пациентов определялась методом ИФА с помощью коммерческих тест-

систем производства компании «Biomedica Medizinprodukte GmbH», (Австрия).

Определение содержания в крови молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа sVCAM-1 проводилось с использованием коммерческой тест- системы «Bender MedSystems» (Австрия) методом ИФА.

Для определения в крови пациентов, включенных в исследование, уровня sICAM был использован метод ИФА, проведенный на коммерческих тест-системах производства «Bender MedSystems», (Австрия).

Показатели гемограммы, биохимический анализ крови, показатели липидного спектра, высокочувствительного С-реактивного белка, С3 и С4 комплимент, иммуноглобулины G, M, A, NT-proBNP были определены с использованием автоматического анализатора Hitachi-902 (Япония).

С. Инструментальные методы обследования пациентов с ССД

Оценка эластических характеристик сосудистой стенки

В основу современной технологии оценки жесткости сосудистой стенки положен физический метод сфигмографии – преобразование механических (пульсовых) колебаний стенки артерий в электрические с использованием специальных датчиков – с последующей их регистрацией и обработкой. Установку датчиков, регистрирующих сфигмограмму центрального пульса, осуществляют на сонной либо подключичной артериях, периферического – на бедренной либо лучевой.

В нашем исследовании определение показателей сосудистой жесткости и центрального АД проводилось с использованием аппарата SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), особенностью которого является автоматический расчет анализируемых показателей с использованием встроенного программного обеспечения.

Физический принцип оценки жесткости сосудистой стенки аппаратом SphygmoCor заключается в том, что сокращение миокарда левого желудочка (ЛЖ) и выброс крови в восходящую аорту расширяет аорту и генерирует пульсовую волну. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по

артериальной стенке определяется артериальной жесткостью и растяжимостью (эластичностью), что описывается формулой Moens-Korteweg: $СПВ2 = Eh/2\rho r$ (где E – модуль упругости Юнга, h – толщина стенки сосуда, ρ – плотность потока крови, r – внутренний радиус сосуда).

При этом более высокая ригидность соответствует более высокой скорости. Использование SphygmoCor позволяет регистрировать и анализировать форму пульсовой волны в сонной и бедренной артериях, а затем время задержки пульсовой волны по сонным и бедренным артериям (непрямой метод измерения). При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СРПВ исследование производится за 10 сердечных циклов с последующим расчетом значения времени задержки.

Расстояние D , пройденное пульсовой волной, измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидное расстояние - от места пульсации сонной артерии до яремной вырезки грудины и феморальное - от яремной вырезки грудины до места пульсации бедренной артерии в паховой области. Время (t), за которое пульсовая волна проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СРПВ определяется как отношение D/t .

На приборе SphygmoCor пульсовые волны регистрируются последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется электрокардиография (ЭКГ). При вычислении СРПВ используется время прохождения волны между точками регистрации, вычисленное с помощью зубца R на ЭКГ, для чего определяется время между началом зубца R на ЭКГ и возникновением пульсации. Расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычитается из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией (непрямой метод), и полученное значение умножается на коэффициент 0,8. При таком способе расчета нормальными значениями СРПВ считается показатель не выше 9,6 м/с.

Оценка показателей центрального давления.

Определение показателей центрального давления выполнялось с соблюдением стандартных условий:

- при комнатной температуре;
- в освещенной комнате;
- после 15 минут покоя;
- в положении сидя;
- без воздействия никотина и кофеина за 2-3 часа до исследования.

Периферическое АД определялось в соответствии со стандартными рекомендациями непрямым методом Короткова. После измерения пациента усаживали на кушетку, положение руки ладонью вверх, под кисть подкладывался валик (для большего доступа к записи сигнала) и прикладывался пьезоэлектрический датчик к лучевой артерии, после чего в течение 10 секунд проводили запись сигнала, затем с помощью встроенного программного обеспечения рассчитывали показатели центрального давления по данным формы пульсовой волны. Нормальными показателями считались значения менее 120-129/80-84 мм.рт.ст.

Оценка толщины комплекса интима-медиа при

ультразвуковом исследовании сонных артерий в В-режиме

Оценка характеристик комплекса интима-медиа (КИМ) осуществлялась по стандартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на расстоянии 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Измерения производились в конце

диастолы. Толщина КИМ определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen [151]. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (*tunica intima*), а вторая - прослойку коллагена по краю адвентиции (*tunica adventicia*). В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12-ти измерений. Использовалась ультразвуковая установка Vivid 7, датчик высокого разрешения 7 МГц. Исследование выполнялось в положении больного лежа на спине с небольшим отведением головы в сторону, противоположную исследуемому сосуду. За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,8 и менее 1,3 см. Локальные утолщения более 1,3 см считались признаком наличия атеросклеротической бляшки.

Оценка структурного состояния сердца методом эхокардиографии

В нашем исследовании ЭХОКГ проводилась на оборудовании GE Vingmed Vivid 7 scanner (General Electric Medical Systems, Germany), оборудованным 3,25 Mhz встроенным датчиком. Ультразвуковые исследования выполняли в М-, В- и доплер-режимах в положении пациента, лежа на левом боку, по общепринятой методике, предложенной в 1980 г. Американской ассоциацией кардиологов [152].

Оценка показателей центральной гемодинамики осуществлялась из 4- и 2-камерных позиций по методике Simpson с определением конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО), фракции выброса (ФВ), ударного и сердечного индексов.

Диастолическая функция левого желудочка анализировалась в режиме импульсного доплера по трансмитральному кровотоку с определением пиковых скоростей раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А), времени ускорения потока спектра Е-волны (АТ).

Толщина стенок ЛЖ и размеры полости определялись из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ. Измерения делались в М-режиме при ультразвуковом луче параллельном короткой оси ЛЖ. Масса миокарда

вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04(\{\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ}\}^3) - \{\text{КДРЛЖ}\}^3) - 13,6 \text{ г, где}$$

ММЛЖ – масса левого желудочка, 1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка. На основании определения временных параметров систолического потока в легочной артерии в ней проводился расчет среднего давления [152].

Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. ИММЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois (1975).

При анализе ЭХОКГ большое внимание уделялось патологии клапанного аппарата сердца (признаки утолщения створок клапанов более 3-х мм, фиброз клапанов), диаметру восходящего отдела аорты. Расхождение листков перикарда при ЭХОКГ исследовании фиксировалось как в В-, так и в М- режиме.

Всем больным с системной склеродермией для исключения интерстициального поражения легких была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки. МСКТ была выполнена с использованием аппарата (Siemens Somatom Definition, Германия).

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось аппаратом Master Screen PFT, фирма «Viasys». Спирометрия и бодиплетизмография были выполнены с определением стандартных статических и динамических показателей вентиляции, диффузионная способность легких измерялась с использованием метода одиночного вдоха.

Рентгеноскопическое исследование.

Для исключения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, гипотонии пищевода, эзофагита проводилась рентгеноскопия пищевода с барием. Пациента просили воздержаться от приема пищи, начиная с полуночи. Во время исследования пациент находился в горизонтальном положении. После глотка с барием пациента помещали в гамма-камеру и наблюдали за продвижением бариевой взвеси по пищеводу с регистрацией времени прохождения и оценки функции пищевода.

Капилляроскопия ногтевого ложа.

Всем пациентам с ССД, идиопатической легочной гипертензией, группе контроля выполнялась капилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ). Капилляроскопия ногтевого ложа проводилась на цифровом микроскопе DigiMicro Lab 5.0. Оценка поражения микроциркуляторного русла проводилась согласно выявлению различных пропорций параметров склеродермического паттерна (гигантские капилляры, «потеря» капилляров, микрогеморрагии и разветвления капилляров). Согласно общепризнанным стандартам капилляроскопической техники исследования, существуют три основных паттерна – "ранний", "активный", и "поздний", которые представлены на Рисунках 3,4,5.

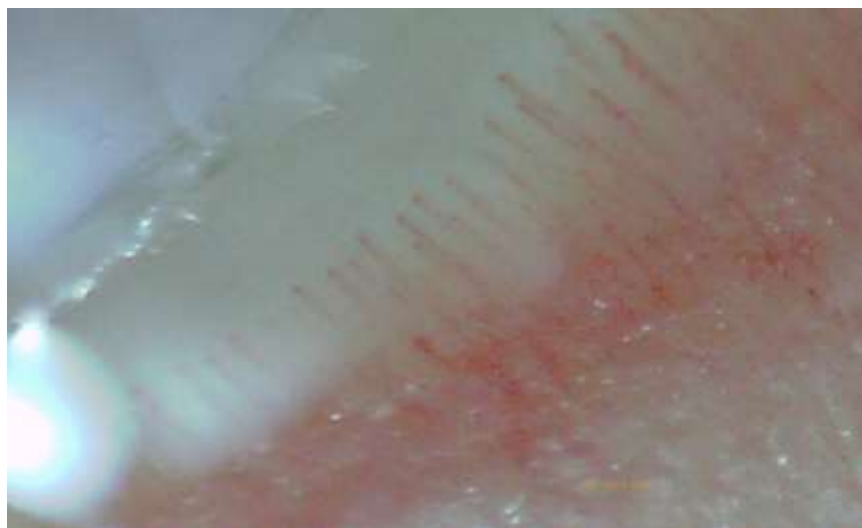


Рисунок 2. Нормальная структура ногтевого ложа. На данном рисунке видна однородная структура капилляров, их параллельность. Количество на 1 мм² составляет более 7 капилляров.

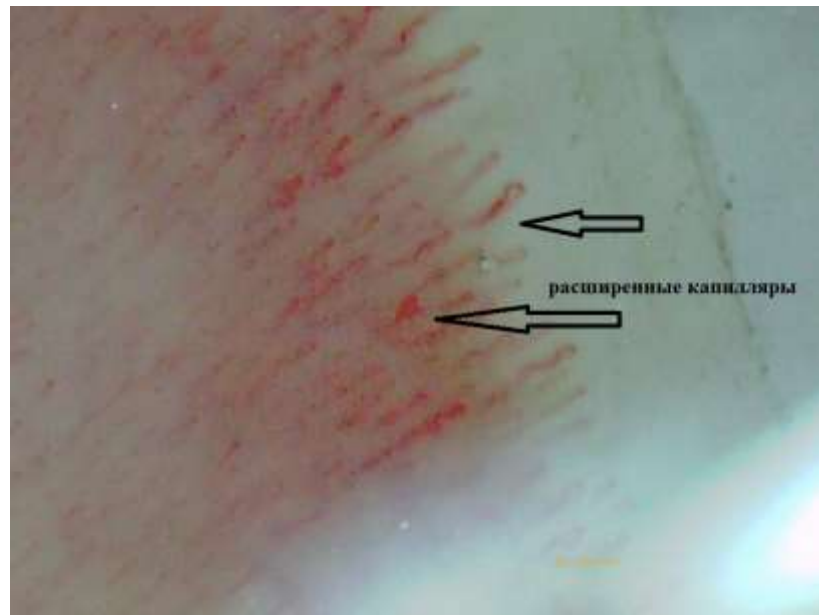


Рисунок 3. "Ранний" паттерн. На данном рисунке видны капилляры с расширенными восходящими и нисходящими петлями, отмечается потеря параллельности. Количество капилляров нормальное, более 7 на 1 мм².



Рисунок 4. "Активный" паттерн. На данном рисунке наблюдаются расширенные капилляры с увеличением диаметра больше чем в 3 раза от нормы (гигантские капилляры). Непараллельность выражена больше, чем при "раннем" паттерне. Количество капилляров менее 7 на 1 мм².

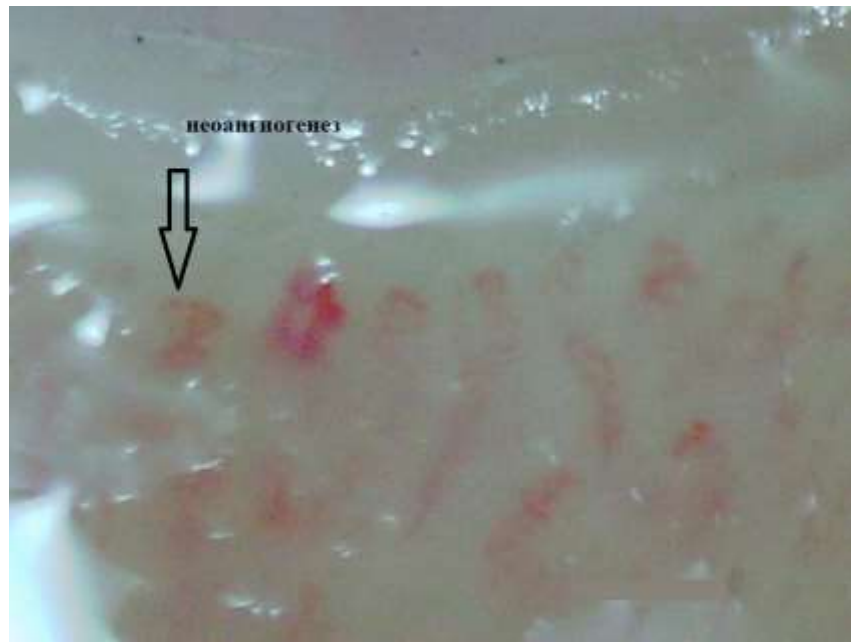


Рисунок 5. "Поздний" паттерн. На данном рисунке отмечается резкое снижение количества капилляров на 1 мм^2 , полное разрушение структуры капилляров, признаки неоангиогенеза.

Наличие гомогенно увеличенных капиллярных петель (гигантских капилляров) указывают на раннее частичное повреждение стенок капилляров и являются признаком «раннего» паттерна. Микрогеморрагии ногтевого ложа также связаны с измененной целостностью стенки сосудов и изменением эндотелиальных клеток. Микрогеморрагии являются результатом чрезкапиллярной трансудации эритроцитов из капиллярной петли и являются предиктором разрушения гигантских капилляров с последующей «потерей» капилляров, что характерно для «активного» паттерна. При «позднем» паттерне наблюдается сокращенное число капиллярных петель как следствие полного разрушения гигантских капилляров. Обширное исчезновение капилляров может приводить к появлению больших аваскулярных областей и компенсаторному неоангиогенезу. При исследовании контрольной группы наблюдались такие аномалии капилляров, как извитые петли (ветви пересекаются между 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) и «причудливые» петли (с атипичной морфологией, не соответствующей ранее определенным категориям). Это является вариантом нормы и встречается в среднем от 2 % до 25% здорового населения [153,154].

Исследование проводилось с использованием капли иммерсионного масла, наносимого на основание ногтевого ложа фаланг II-V пальцев обеих рук. Оценивалась морфология, архитектура, количество капилляров на 1 мм². Также проводилась полуколичественная оценка морфологических изменений (рисунок 6): число патологических капилляров соотносилось с числом капилляров, посчитанных вдоль одного миллиметра в дистальном ряду ногтевого ложа. Среднее значение оценки для каждого капилляроскопического параметра вычислялось при анализе по крайней мере двух областей в средней области ногтевого ложа каждого пальца; средние значения оценки каждого из этих восьми пальцев складывались вместе, и затем делились на восемь. Полученное значение оценки для каждого капилляроскопического параметра анализируется по системе (0-3 балла).

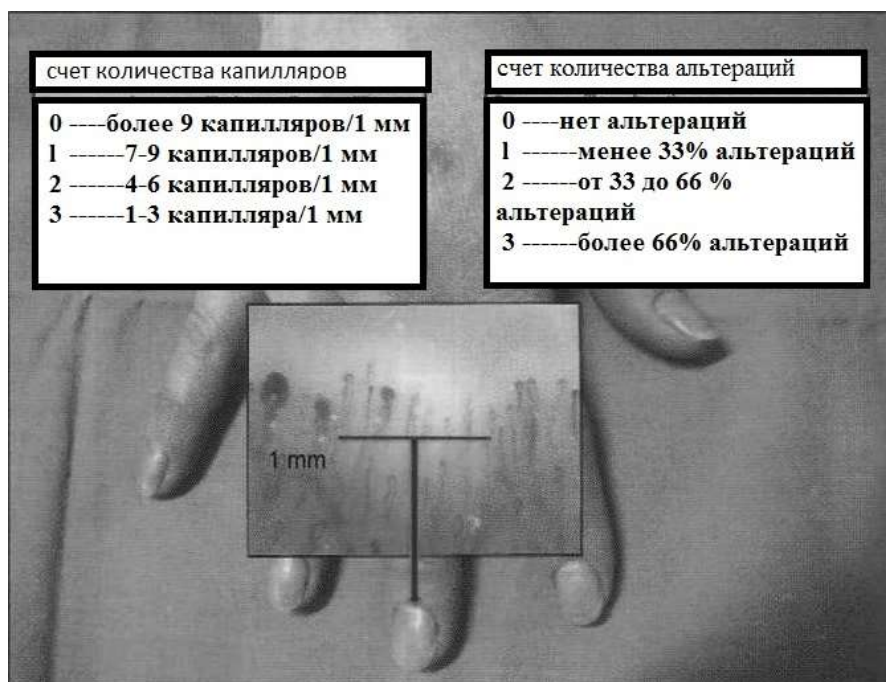


Рисунок 6. Полуколичественная оценка капилляроскопических изменений.

Число патологических капилляров соотносится с числом капилляров, посчитанных вдоль одного миллиметра в дистальном ряду ногтевого ложа двух

областей в средней области ногтевого ложа каждого пальца. Средние значения оценки каждого из этих восьми пальцев складываются вместе, а затем делятся на восемь. Оценка для каждого капилляроскопического параметра анализируется по системе от 0 до 3 баллов.

2.2. Дизайн исследования

В исследование были включены следующие группы пациентов:

Группа 1. Пациенты с системной склеродермией (68 человек) различной длительности заболевания – ранняя, клинически очерченная и поздняя стадия ССД.

Группа 2. Пациенты с идиопатической легочной гипертензией (13 человек), ревматоидным артритом (20 человек), остеоартритом (20 человек), дермато/полимиозитом (12 человек).

Группа 3. Группа контроля здоровых лиц (17 человек).

Схематический дизайн исследования представлен на рисунке 7.



Рисунок 7. Схематический дизайн исследования.

Дизайн исследования (продолжение)



Рисунок 7. Схематический дизайн исследования.

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 органнх 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/м^2 и глюкокортикостероидами (дексаметазон 16-32 мг). Наряду с этим, пациентам с выраженным синдромом Рейно по показаниям проводилась вазоактивная терапия препаратом Вазапрантан 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.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Диагноз ССД, установленный в соответствии с критериями Американской ревматологической коллегии 1980 г., и пересмотр по критериям 2013 г.
2. Для групп сравнения: диагноз РА в соответствии с критериями ACR и EULAR 2010г., диагноз первичного дермато/полимиозита на основании критериев Bohan и Peter, 1975 г., диагноз идиопатической легочной гипертензии на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов/Европейского общества пульмонологов от 2009г., диагноз генерализованного остеоартрита на основании клинических рекомендаций Ассоциации Ревматологов России от 2013г.
3. Подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании

Критерии включения больных ССД в группу интенсификации терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом включали:

Наличие прогностических факторов тяжелого течения заболевания:

- a. Высокая активность заболевания
- b. Интерстициальное поражение легких более 25 %
- c. Выявление высоких титров специфических аутоантител (АНФ в высоком титре, антител Scl-70, Th/To)
- d. Степень активности (2-3)
- e. Наличие выраженной легочной гипертензии.

Критерии исключения больных ССД из исследования

- 1) Тяжелые формы поражения сердечно-сосудистой системы (высокие стадии сердечной недостаточности), тяжелые органые поражения

печени, почек, онкологические состояния (солидные опухоли и лимфопролиферативные заболевания), туберкулез и протекающие инфекционные заболевания.

2) отказ от проведения исследования.

2.3 Статистические методы анализа данных.

Полученные медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ с помощью программной системы STATISTICA для Windows (версия 7.0). Данная программа применяется для обработки полученных данных и статистического анализа, а также выполняет расчеты по стандартизированным формулам математической статистики, используя только существующие и определенные данные. STATISTICA выполняет все виды анализа по максимально широкому набору алгоритмов и методов.

Набор исходных данных по работе подготовлен с целью формирования групп и подгрупп в соответствии с разнообразными критериями и расчетами на необходимом уровне детализации.

В соответствии с нашими целями и задачами исследования, а также с учетом анализируемых данных выполнялось:

- построение и анализ диаграмм и графиков разброса данных;
- определение типа распределений данных;
- построение гистограмм с разбросом данных;
- расчет одномерных и многомерных частотных таблиц;
- расчет стандартных статистических параметров (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, разброс данных);
- построение и анализ корреляционных полей между анализируемыми параметрами;
- расчет корреляционных матриц на основе непараметрических методов и линейной корреляции;

- сравнение показателей в различных группах и подгруппах в соответствии с целями и задачами исследования;
- проверка статистических гипотез на основании непараметрических методов исследования (критерий Фишера, Манна-Уитни, критерий знаков, критерий Вилкоксона, критерий Краскелла-Уоллиса);
- многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA);
- метод многомерного шкалирования.

Данные методы статистического анализа не требуют специального контроля достаточности количества наблюдений, все допустимые заключения и оценки выполняются при автоматизированном анализе фактически имеющихся данных.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в интерпретации медико-биологических исследований величину $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОМОРБИДНОСТИ И СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ И ЛИМИТИРОВАННОЙ ФОРМОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ, РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ДЕРМАТО/ПОЛИМИОЗИТОМ, ОСТЕОАРТРИТОМ И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1 Коморбидные состояния у пациентов с системной склеродермией, ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом, остеоартритом, идиопатической легочной гипертензией.

В проведенном исследовании мы провели оценку частоты и особенностей течения коморбидной патологии у больных системной склеродермией и групп сравнения (ревматоидный артрит, дермато/полимиозит, остеоартрит, идиопатическая легочная гипертензия). Частота встречаемости сопутствующей патологии представлена в таблице 7.

Таблица 7. Сравнительная частота коморбидной патологии у больных ССД, РА, ДМ/ПМ, ОА и ИЛГ

Сопутствующая патология	ССД общая (n=68)	РА (n=20)	ДМ/ПМ (n=12)	ОА (n=20)	ИЛГ (n=17)
ИБС (n,%)	19 (27,9%)	10 (50%)*	3 (25%)	16 (80%)*	2 (15,4%)
ГБ (n,%)	30 (44,1%)	18 (90%)*	12 (100%)*	20 (100%)*	10 (76,9%)*
СД 2 типа (n,%)	1 (1,5%)	4 (20%)*	6 (50%)*	7 (35%)*	0
ОИМ в анамнезе (n,%)	2 (2,9%)	1 (5%)	0	0	0
ОНМК в анамнезе (n,%)	4 (5,8%)	1 (5%)	0	1 (5%)	0

Примечание: *- статистически значимое различие между ССД и группами сравнения ($p < 0.05$)

Частота ишемической болезни 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.

Наряду с этим нами был проведен сравнительный анализ частоты коморбидной патологии в группе больных диффузной и лимитированной формами ССД. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Сравнительная частота коморбидной патологии у пациентов диффузной и лимитированной формами ССД

Сопутствующая патология	ССД общая (n=68)	дССД (n=32)	лССД (n=36)
ИБС (n,%)	19 (27,9%)	5 (15,6%)	14 (38,9%)*

ГБ (n,%)	30 (44,1%)	8 (25%)	22 (61%)*
СД 2 типа (n,%)	1 (1,5%)	0	1 (2,8%)
ОИМ в анамнезе (n,%)	2 (2,9%)	0	2 (5,5%)
ОНМК в анамнезе (n,%)	4 (5,8%)	1 (3,1%)	3 (8,3%)*

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

Как видно из таблицы 8 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.

3.2. Оценка капилляроскопической картины у пациентов с ССД, группами сравнения и контроля

У всех пациентов с диагнозом ССД по данным КНЛ обнаруживалась характерная комбинация капиллярных нарушений в ногтевом ложе: расширение всех трех сегментов капиллярной петли, "потеря" капилляров и разрушение ногтевого капиллярного ложа. Наряду с этим 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 (график 1).

Распределение паттернов в группе больных с ССД

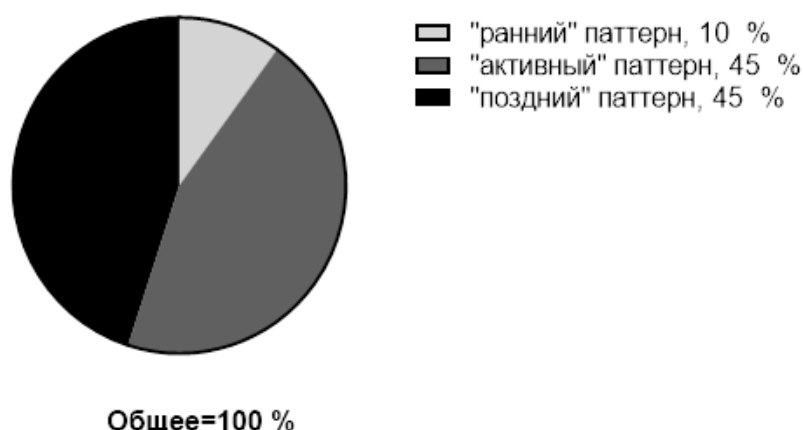


График 1. Распределение паттернов в группе больных ССД.

В 45 % случаев выявлялся «активный» паттерн, который, помимо расширенных капилляров, характеризовался наличием микрогеморрагий и аваскулярных участков (на этом фоне отмечалось снижение количества капилляров на 1 мм²). В 45 % случаев выявлялся «поздний» паттерн, при котором наблюдалось более выраженное сокращение числа капиллярных петель как следствие полного разрушения гигантских капилляров, что приводило к появлению больших аваскулярных областей и компенсаторному неоангиогенезу в виде наличия хаотичных разрастаний капилляров.

В группах контроля и сравнения капилляроскопическая картина была представлена единичными патологическими изменениями капилляров, не складывающимися в патогномоничные склеродермические паттерны, за исключением 2 человек из группы с дермато/полимиозитом (графики 2-6).

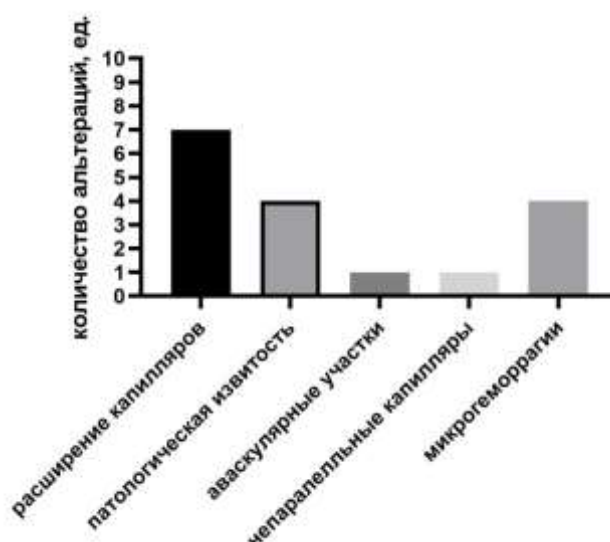


График 2. Патологические изменения капиллярного русла в группе пациентов с ИЛГ.

Из графика 2 следует, что у 13 пациентов с ИЛГ при проведении КНЛ суммарно по всем полям обследования больше всего наблюдалось расширение капилляров (7 альтераций), а также патологических извитостей и микрогеморрагий (по 4 альтерации). Данные изменения могут быть связаны с проявлениями микроангиопатии, возникающими при дисфункции или повреждении эндотелия с развитием дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами со смещением в сторону преобладания активности вазоконстрикторов, что является характерным для ИЛГ.

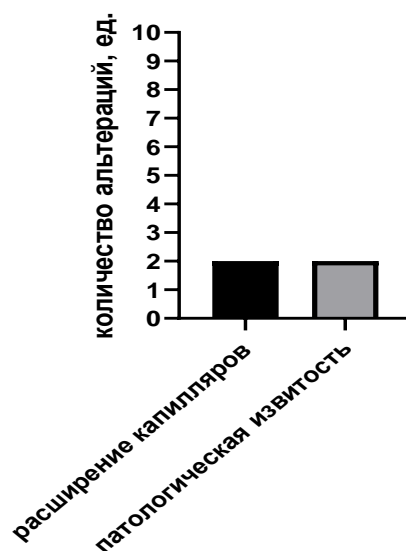


График 3. Патологические изменения капиллярного русла в группе пациентов с остеоартритом.

Согласно полученным данным (график 3), у 20 пациентов с остеоартритом при проведении КНЛ суммарно по всем полям обследования наблюдалось расширение и патологическая извитость капилляров (по 2 альтерации). Данные изменения клинически незначимы и могут быть связаны с ангиопатией при узелковом варианте остеоартрита.

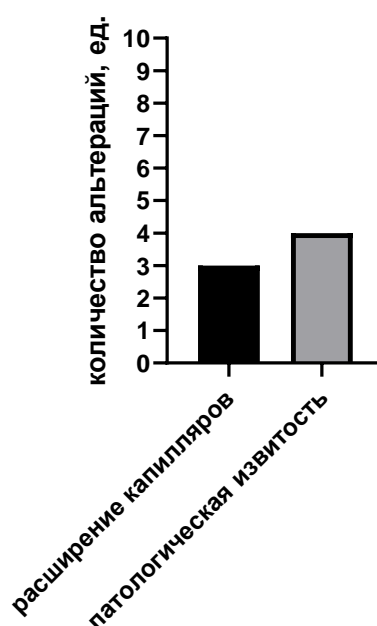


График 4. Патологические изменения капиллярного русла в группе пациентов с ревматоидным артритом.

На графике 4 показано, что у 20 пациентов с РА при проведении КНЛ суммарно по всем полям обследования наблюдалось расширение капилляров (3 альтерации) и патологическая извитость (4 альтерации). Данные изменения клинически незначимы и могут быть связаны с начальными проявлениями дигитального васкулита.

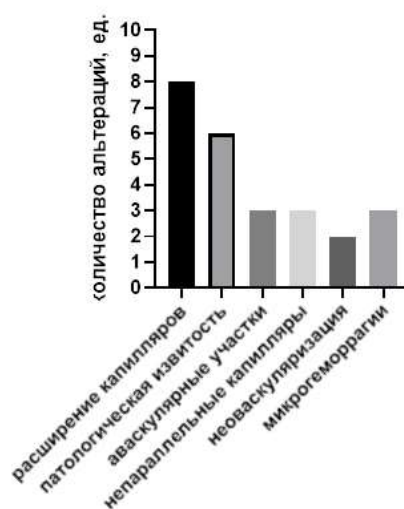


График 5. Патологические изменения капиллярного русла в группе пациентов с дермато/полимиозитом.

На графике 5 показано, что у 12 пациентов с первичным дермато/полимиозитом при проведении КНЛ суммарно по всем полям обследования больше всего наблюдалось расширение капилляров (8 альтераций), а также их патологическая извитость (6 альтераций). Аvasкулярные участки, непараллельные капилляры и микрорегеморрагии встречались в количестве 3 альтераций. Расширение капилляров, патологические извитости, микрорегеморрагии, непараллельные капилляры и аваскулярные участки у 2 пациентов были связаны с синдромом Рейно, нередко встречающимся при этом заболевании.

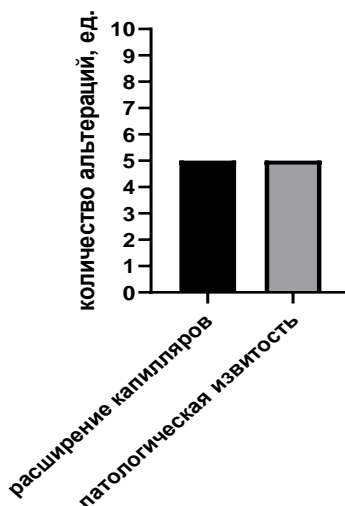


График 6. Патологические изменения капиллярного русла в группе контроля.

Согласно полученным данным, у 17 человек группы контроля при проведении КНЛ суммарно по всем полям обследования наблюдалось расширение и патологическая извитость капилляров (по 5 альтераций). Данные изменения клинически были незначимыми и могли быть связаны с длительным анамнезом курения (более 5 лет у 5 человек).

Наряду с описанными классическими нарушениями циркуляторного русла у обследованных пациентов мы наблюдали и дополнительные изменения капилляров ногтевого ложа, характеризующиеся извилистостью (ветви скручены, но не пересекаются), пересечением капилляров (ветви пересекаются друг с другом один или два раза), пересечением капилляра с собой или с другими капиллярами, густыми петлями (ветви маленького размера и имеют многократные ответвления), эктазированными петлями (ветви капилляров увеличены приблизительно в четыре раза от нормальной ширины или с диаметром ветви > 20 мкм) и «причудливыми» петлями (с атипичной морфологией, не соответствующей ранее определенным категориям). У здоровых лиц распространенность приведенных аномалий была следующей: извитые петли встречаются в 25 % случаев, эктазия - в 12 %, густые петли - в 7 % и «причудливые петли» - у 2 % обследованных [155].

При исследовании капилляров в группах обследованных лиц было выявлено, что число капилляров на 1 мм^2 у больных ССД было значительно ниже ($p=0.0003$), чем у пациентов с РА, дермато/полимиозитом, ИЛГ, остеоартритом и в группе контроля. Полученные данные представлены в графике 7.

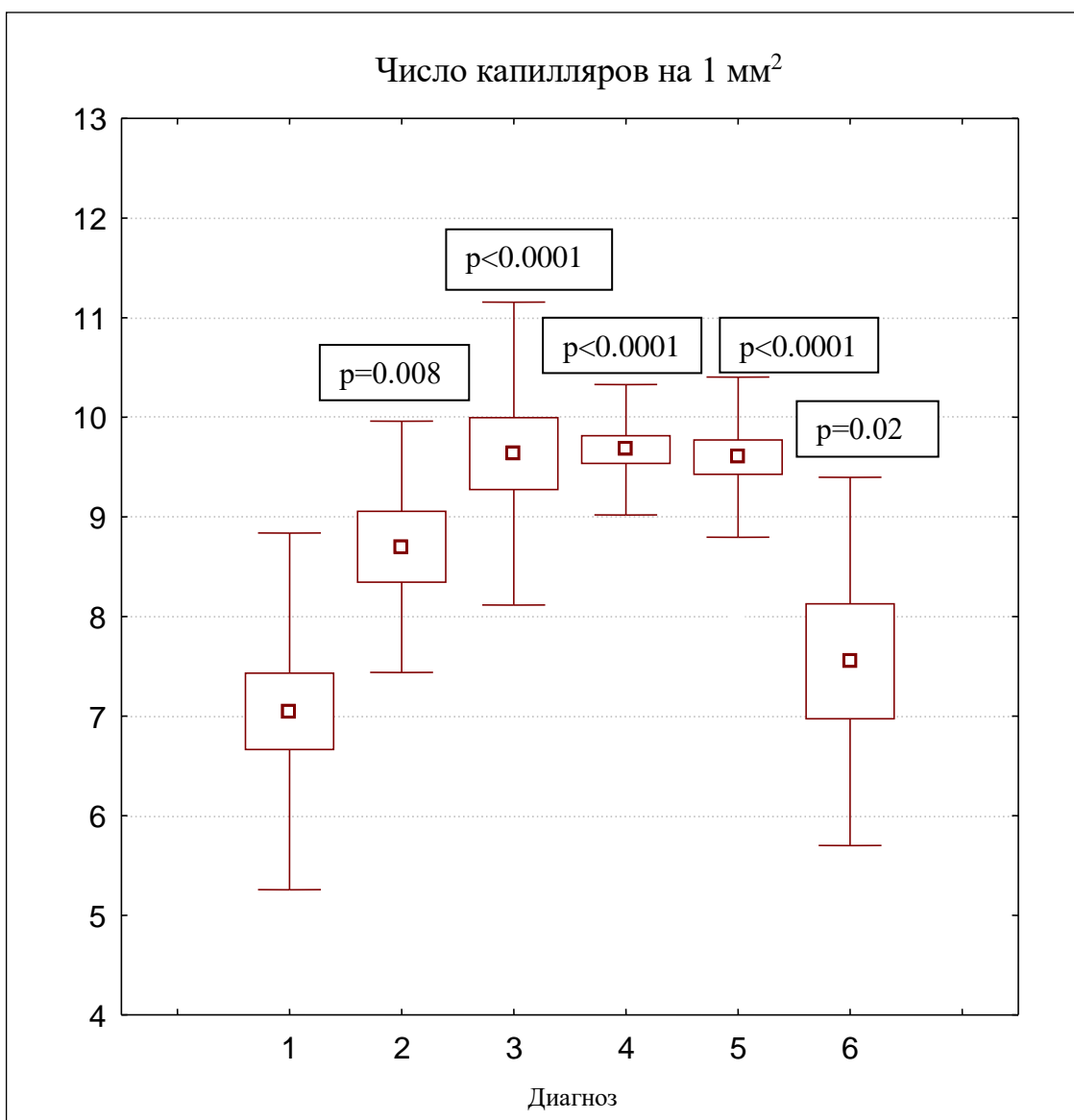


График 7. Сравнение числа капилляров на 1 мм² в разных группах (Среднее \square средняя ошибка \perp среднее отклонение, p= относительно группы ССД). Диагноз: 1- системная склеродермия, 2- пациенты с ИЛГ, 3 – группа контроля, 4 – группа с остеоартритом, 5- группа с РА, 6- группа с дермато/полимиозитом.

На данном графике число капилляров на 1 мм² в группе ССД было значительно ниже, чем в группах сравнения (2,4,5,6) и контроля (3) (p=0.0003). Число капилляров на 1 мм² в группе ССД также оказалось достоверно ниже (p=0.02), чем в группе дермато/полимиозита (6), даже с учетом наличия у 2-х пациентов капилляроскопических изменений, ассоциированных с синдромом Рейно. Показатели числа капилляров на 1 мм² в группе больных ИЛГ (2), остеоартритом (4), РА (5) и группе контроля (3) существенно не различались.

3.3. Оценка характера капилляроскопических изменений в зависимости от длительности заболевания.

Следует отметить, что в ходе проведенного исследования нам не удалось выявить значимых взаимосвязей между капилляроскопическими паттернами и клиническими формами ССД (диффузной и лимитированной), однако были установлены закономерные распределения паттернов в зависимости от продолжительности данного заболевания. Чувствительность и специфичность различных элементов капилляроскопического паттерна у пациентов с различной длительностью течения ССД представлены в таблице 9.

Таблица 9. Чувствительность и специфичность различных элементов капилляроскопического паттерна у пациентов с ССД, имеющих различную длительность заболевания

	"Ранний" паттерн		"Активный" паттерн		"Поздний" паттерн	
	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

«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 %. При этом постепенное прогрессирование данного заболевания сопровождалось нарастанием чувствительности и специфичности всех паттернов до 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.

3.4. Сравнительный анализ спектров аутоантител у пациентов с диффузной и лимитированной формами ССД.

Обращает внимание тот факт, что антинуклеарный фактор был выявлен практически у всех обследованных больных ССД. Однако спектр выявленных антинуклеарных антител у этой группы больных различался в зависимости от формы ССД (таблица 10).

Таблица 10. Спектр аутоантител у больных ССД.

	Анти Scl-70	Анти-CENP -A	Анти-CENP -B	Анти-RNP III (RP-11)	Анти-RNAP III (RP-155)	Анти-PMscl -100	Анти-PMscl -75	Анти-Th/To	Анти-Фибрилларин	Анти-NO R-90	Анти-Ku
Диффузная форма ССД (n=31)	40 % *	32 %	21 %	39 %*	39 %*	46 %*	7 %	4 %	7 %	10 %	13 %
Лимитированная форма ССД (n=27)	15%	55 %*	48 %*	37 %	37 %	30 %	11 %	0	7 %	7 %	7 %
Перекрестная форма (n=9)	22 %	44 %	44 %	44 %	44 %	44 %	11 %	0	0	11 %	0 %

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

Согласно данным, представленным в таблице 10, спектр аутоантител имел корреляционные связи с определенными клиническими формами ССД. Так при диффузной форме ССД отмечалась наибольшая встречаемость антител к Scl-70 (40 %), при лимитированной форме чаще выявлялись антитела к центромерам - CENP-A (55 %) и CENP-B (48%), а у пациентов с перекрестным синдромом антитела к CENP-A (44%), CENP-B (44 %), Анти RNP III (44%) и Анти RNAP III (44%). Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости антител к полимеразе 1 и 3 типов при всех формах ССД, что характеризует гетерогенность клинических проявлений, ассоциированных с данным типом антител.

В таблице 11 представлены данные по выявлению различных антител в группе больных ССД.

Таблица 11. Встречаемость различных аутоантител у пациентов ССД (абс. число больных, %).

	Анти -Ku	Анти -PM-Scl 75	Анти-PM-Scl 100	Анти - Th/To	Анти -NOR 90	Анти-Фибрилларин	Анти -RP 155	Анти -RP 11	Анти - CEN P B	Анти - CEN P A	Анти-Scl-70
Анти-Ku	6										
Анти-PM-Scl 75		9									
Анти-PM-Scl 100	1 (20%)	1 (20%)	5								
Анти-Th/To	1 (50%)		1 (50%)	2							
Анти-NOR 90	2 (33%)		1 (17%)	1 (17%)	6						
Анти-Фибрилларин	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	4					
Анти-RP 155	2 (8%)	4 (15%)	3 (12%)	1 (4%)	4 (15%)	1 (4%)	26				
Анти-	2	5	2		3	1	24	26			

RP 11	(8%)	(19%)	(8%)		(12%)	(4%)	(92%)				
Анти- CENP B		2 (9%)	1 (4%)		2 (9%)	1 (4%)	11 (48%)	12 (52%)	23		
Анти- CENP A	1 (4%)	4 (14%)	1 (4%)		3 (11%)	2 (7%)	13 (46%)	14 (50%)	23 (82%)	28	
Анти- Scl-70	3 (16%)	1 (11%)	1 (5%)	1 (5%)	2 (11%)	1 (5%)	6 (32%)	5 (26%)	1 (5%)	2 (11%)	19

В данной таблице показана гетерогенность двух основных клинических форм ССД (лимитированной и диффузной) по основному спектру антител (центромерных и антител к топоизомеразе), сочетание которых наблюдалось лишь у 3 пациентов. Вместе с тем отмечалась высокая частота совместного определения антицентромерных антител и антител к РНК-полимеразе (порядка 46-50%).

Приведенные данные свидетельствуют о том, при использовании скрининга специфических аутоантител можно диагностировать диффузную или лимитированную форму ССД, а также прогнозировать ее течение и наиболее частые осложнения.

3.5. Спектр поражения органов мишеней при диффузной и лимитированной формах ССД

Сравнительная клиническая картина больных позитивных по группам АТА (Scl-70) и АЦА (CENP-A/B) представлена в таблице 12.

Таблица 12. Сравнительная клиническая картина больных позитивных по группам АТА и АЦА

Показатель	Позитивные по анти- Scl-70 (n=19)	Позитивные по анти -CENP- A/B (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		
Модифицированны й	20 (14-32)*	13 (8-19)

счет Роднана, баллов.		
Проксимальная склеродерма, (%), абс. число больных	74% (14/19)*	39% (11/28)
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)*
Дигитальные язвы, (%), абс. число больных	26% (5/19)	28% (7/25)
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)
Активные интерстициальные изменения в легких по данным КТ (матовое стекло), (%), абс. число больных	39% (7/18)	26% (6/23)

Давление легочной Артерии, мм. рт. ст.	в	34 (26-40)	36 (24-45)
ЖЕЛ, л		3,0 (2,6-3,7)	3,5 (2,8-3,6)
ЖЕЛ,% должному	к	104 (96-110)*	115 (100-125)
Индекс Тиффно,%		89 (86-105)*	116 (86-121)
Поражение нервной системы			
Полинейропатия, (%), абс. число больных		17% (3/18)	12% (3/25)
Поражение сердечно-сосудистой системы			
Артериальная гипертензия, (%), абс. число больных		63% (12/19)	56% (14/25)
Блокады проводящей системы сердца, (%), абс. число больных		22% (4/18)*	8% (2/24)
Уровень NT-proBNP, пг/мл		205 (26-282)*	83 (37-282)
Перикардит, (%), абс. число больных		0% (0/19)	17% (4/24)*
Поражение скелетной мускулатуры			
Миоглобин, мкг/л		42 (30-56)	32 (70-26)
Поражение почек			
Креатинин, мкмоль/мл		60 (54-68)	71 63-76)

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

Из таблицы 12 следует, что диффузная форма ССД ассоциирована в первую очередь с антителами к топоизомеразе, а лимитированная - с антицентромерными антителами. При этом у пациентов с диффузной формой ССД наблюдалась более выраженная степень и распространенность поражения кожных покровов (в среднем 20 баллов МКСП против 13 баллов

при лимитированной форме, проксимальная склеродерма в 74% случаев), тяжесть поражения легких (выраженность интерстициального пневмофиброза у 63% больных, снижение ЖЕЛ, индекса Тиффно), частота поражения ЖКТ (дисфагия в 74%, эзофагит в 63% случаев) и встречаемость нарушений ритма в 22% случаев (что вероятнее всего связано с процессами фиброза в миокарде). В этой группе больных уровень NT-proBNP в среднем составил 205 пг/мл, а у пациентов с АЦА он был существенно ниже – 83 пг/мл, что свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции у больных с АТА.

В то же время у больных с лимитированной формой чаще встречались поражения микрососудистого русла (телеангиоэктазии в 64 %, дигитальный артериит в 54 % случаев), кальцификаты у 50% пациентов, что в принципе соответствует описанию классического синдрома CREST. У пациентов с АЦА отмечалась высокая частота перикардита (17%)

Таблица 13. Клиническая характеристика у 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-Sc1 100 (n=5)	Позитивные по анти-Pm-Sc1 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				
Модифицированный счет Роднана, баллов	16 (9-20)	17 (10-20)	17 (6-22)	18 (10-24)
Проксимальная склеродерма, (%)	54% (14/26)	58% (15/26)	40% (2/5)	67% (6/9)

абс. число больных				
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)
Дигитальный артериит, (%), абс. число больных	30% (7/23)	26% (6/23)	40% (2/5)	38% (21/55)
Дигитальные язвы, (%), абс. число больных	23% (5/22)	18% (4/22)	0% (0/5)	22% (2/9)
Поражение ЖКТ				
Дисфагия, (%), абс. число больных	57% (13/23)	52% (12/23)	40% (2/5)	56% (5/9)
Эзофагит, (%), абс. число больных	52% (13/25)	44% (11/25)	0% (0/5)	44% (4/9)
Поражение бронхо-легочной системы				
Аускультативно определяемый феномен крепитации в легких, (%), абс. число больных	43% (9/21)	45% (10/22)	40% (2/5)	38% (3/8)
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)*
Давление в легочной Артерии, мм. рт. ст.	30 (29-35)	30 (25-35)	25 (20-71)	38 (33-64)

ЖЕЛ, л	3,0 (2,7-3,5)	3,0 (2,7-3,6)	3,0 (2,8-3,7)	2,3 (2,0-3,2)
ЖЕЛ,% к должному	102 (94-123)	102 (86-123)	104 (100-106)	91 (77-120)
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				
Артериальная гипертензия, (%), абс. число больных	61% (14/23)	65% (15/23)	60% (3/5)	33% (3/9)
Блокады проводящей системы сердца, (%), абс. число больных	10% (2/20)	10% (2/21)	0% (0/5)	11% (1/9)
Уровень NT-proBNP, пг/мл	83 (43-232)	81 (44-181)	115 (81-448)	84 (47-143)
Перикардит, (%), абс. число больных	10% (2/20)	5% (1/21)	20% (1/4)*	22% (2/9)*
Поражение скелетной мускулатуры				
Миоглобин, мкг/л	31 (23-39)	31 (24-39)	44 (30-45)	31 (24-39)
Поражение почек				
Креатинин, мкмоль/мл	64 (58-74)	68 (58-72)	70 (70-77)	64 (56-66)

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

Согласно данным нашего исследования, у пациентов с выявленными минорными антителами к Pm-Scl-75/100 отмечалось большее количество кальцификатов (60%), телеангиоэктазий (80%), полинейропатии (60%), перикардита (20-22%), а также поражения легких (базальный пневмофиброз

в 57% случаев, активные интерстициальные изменения по КТ в 67 % случаев и снижение индекса Тиффно).

С учетом этих данных можно полагать, что у пациентов с антителами Pm-Scl 75/100 клинические проявления, характерные для лимитированной формы ССД (кальцификаты, телеангиоэктазии, перикардит), сочетаются с изолированным поражением легких (интерстициальные изменения, снижение индекса Тиффно) и периферической нервной системы (полинейропатия). В то же время у когорты пациентов с антителами к РНК-полимеразе (RP 11, RP 155) не было выявлено распространенного поражения каких-либо органов и систем, и заболевание протекало по типу диффузной формы ССД.

Таблица 14. Показатели эндотелиальной функции у больных ССД, позитивных по наличию АТА и АЦА

Показатель	Пациенты с АТА	Пациенты с АЦА
КИМ слева, мм.	0,72 (0,4-1,3)	0,71 (0,52-1,3)
КИМ справа, мм.	0,79 (0,4-1,0)	0,7 (0,48-1,4)
Индекс РГ, единиц.	1,44 (0,72-2,13)	1,33 (0,59-2,5)
СРПВ, м/с.	7,3 (5,8-14,6)	7,1 (5,4-11,9)
VCAM1, пг/мл.	1579 (594-7690)	1417 (99-4710)
ICAM1, пг/мл.	348 (170-589)	347 (238-578)
Эндотелин1-21, фмоль/мл.	0,43 (0,14-19,36)	2,1 (0,12-15,26)
АДМА, нг/мл.	68,21 (45,41-85,32)	67,45 (47,74-94,12)

При обследовании групп пациентов с ССД клинически значимых различий в показателях эндотелиальной функции выявлено не было. Это подтверждает тот факт, что показатели эндотелиальной функции не зависят от спектра выявляемых аутоантител и соответственно от клинико-иммунологической формы ССД.

Таблица 15. Уровни цитокинов у больных ССД, позитивных по АТА и АЦА.

Показатель	Пациенты с АТА	Пациенты с АЦА	p
TNF α , пг/мл.	1,02 (0,7-3,35)	1,02	0.45
VEGF, пг/мл.	58,79 (12,07-222,71)	26,03 (4,43-73,17)	0.19
Гомоцистеин, мкмоль/л.	13,61 (5,93-27,58)	16,64 (5,87-39,62)	0.3
II-1, пг/мл.	1,28 (0,7-43,35)	1,4 (0,5-47,61)	0.44
II-2, пг/мл.	0,51 (0,19-28,83)	0,5 (0,24-127,2)	0.77
II-4, пг/мл.	0,84 (0,0-102,29)	2,16 (0,0-30,3)	0.43
II-5, пг/мл.	2,76 (0,99-17,4)	2,88 (1,23-296,8)	0.60
II-6, пг/мл.	7,13 (,00-488,8)	8,2 (0,0-2225,4)	0.87
II-7, пг/мл.	10,7 (0,0-54,1)	13,55 (0,0-502)	0.22
II-8, пг/мл.	18,6 (7,35-1870)	14,79 (0,0-177)	0.36
II-10, пг/мл.	1,12 (0,56-36,54)	1,32 (0,6-319,46)	0.24
II-12, пг/мл.	11,64 (0,0-298)	18,89 (0,0-8555)	0.44
II-13, пг/мл.	1,7 (1,02-26,52)	2,65 (0,75-298)	0.22
II-17, пг/мл.	27,37 (0,0-795)	14,3 (0,0-247)	0.66
gCSF, нг/мл.	5,13 (0,0-309)	8,52 (0,0-80,8)	0.44
MCP-1, пг/мл.	194,7 (0,0-573)	52,76 (0,0-507,83)	0.03

При обследовании групп пациентов с АТА и АЦА достоверные различия наблюдались только по уровню MCP-1 ($p=0.03$), который является одним из ключевых хемокинов, регулирует миграцию и инфильтрацию моноцитов / макрофагов в очаг воспаления, индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, а также активирует фибробласты, что ведет к процессу избыточного фиброобразования, особенно выраженного при диффузной форме, ассоциированной с АТА.

Таким образом, можно полагать, что для лимитированной формы более характерны проявления ангиопатии, тогда как при диффузной форме более выражены органные поражения, обусловленные процессами фиброобразования.

На следующем этапе исследования представлялось важным провести корреляционный анализ между различными цитокинами, биохимическими показателями и основными клиническими симптомами у больных ССД для выявления наиболее значимых маркеров в формировании сосудистых поражения и процессов фиброобразования. Структура многомерных взаимосвязей представлена на рисунке 8.

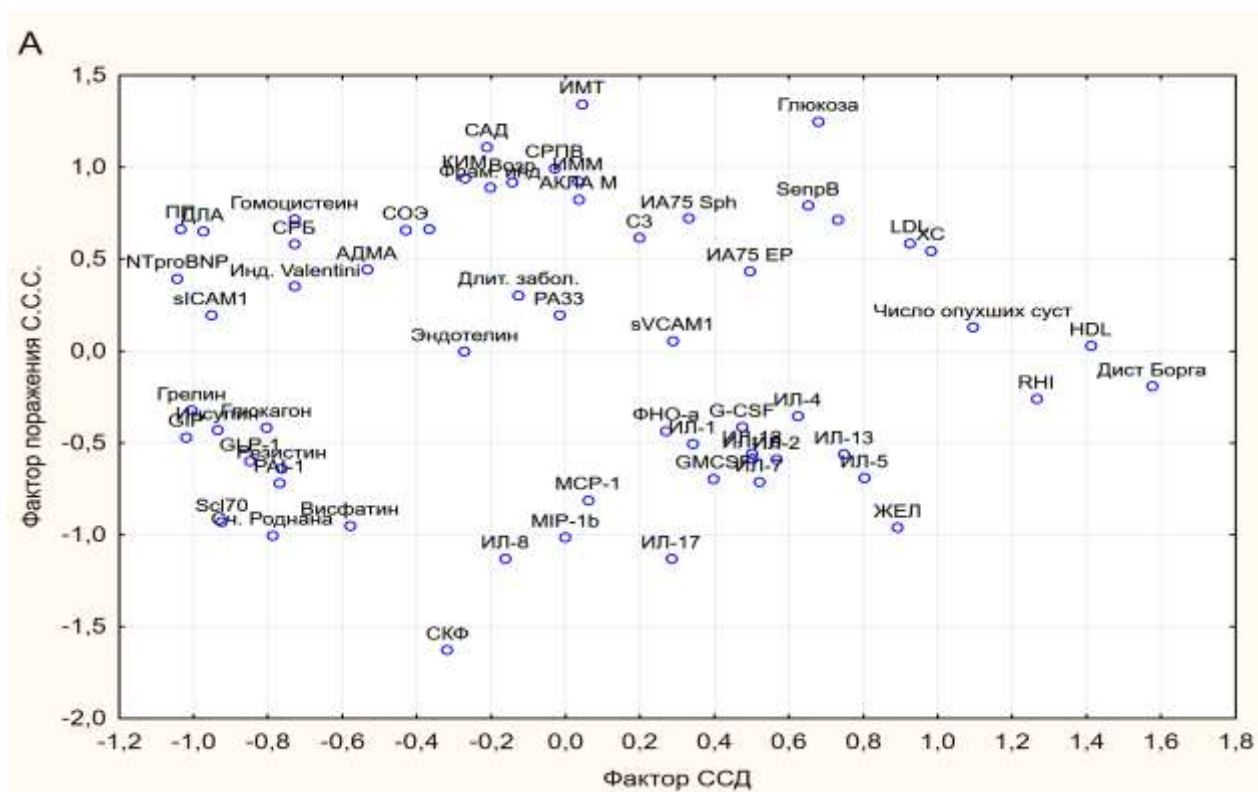


Рисунок 8. Структура многомерных связей.

В ходе анализа полученных данных удалось установить четкую связь между увеличением размеров правого предсердия и давления в легочной артерии с одной стороны и маркерами повреждения эндотелия (NTproBNP, ICAM, АДМА), которые приводят к NO-зависимой вазоконстрикции

легочных артерий, повышению уровня гомоцистеина, обладающего прямым цитотоксическим действием на эндотелий сосудов и повышенным риском тромбообразования. Повышенный уровень СРБ (маркер воспалительного процесса, в том числе сосудистого генеза) имел прямую корреляционную связь с высокой активностью ССД на основании оценки индекса Валентини (чем выше активность, тем более значимо выражена эндотелиальная дисфункция). В другом блоке отмечалась тесная корреляционная зависимость между концентрацией в крови интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-13) и уровнями ФНО-альфа и G-CSF. Известно, что ФНО-а является одним из ключевых цитокинов, который способен запускать дополнительный синтез провоспалительных интерлейкинов, участвующих в формировании и прогрессировании иммуновоспалительного процесса. Одновременно с этим происходит стимуляция регуляторного интерлейкина (ИЛ-2) и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-13), направленных на снижение активности воспалительного процесса. Что касается колониостимулирующего фактора роста гранулоцитов, то в данном случае он показал логичную связь с ИЛ-5 и ИЛ-7, ответственных за пролиферацию эозинофилов, базофилов и лимфоцитов, играющих важную роль в патогенезе ССД. Полученные данные подтверждают взаимосвязь маркеров повреждения эндотелия с инструментальными методами неинвазивной диагностики легочной артериальной гипертензии (ЭХОКГ) у больных ССД, а также спектр цитокинов и хемокинов тесно участвующих в патогенезе ССД.

Методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) у больных ССД также выявлено положительное соотношение между разветвлением капилляров, характерным признаком поражения 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 ассоциировалось с наличием у пациентов ЛАГ ($R= -0.3$, $p=0.013$) и положительно с объёмом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1)

($R=0.44$, $p=0.01$). Наряду с этим была выявлена положительная ассоциация между наличием склеродактилии ($R=0.3$, $p<0.02$) и дигитальных язв ($R=0.28$, $p=0.02$) и установлением «позднего» склеродермического паттерна.

Среди лабораторных показателей была установлена корреляция 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 корреляционные связи с уровнем общего белка ($R=0.28$, $p=0.03$) и фибриногена ($R= -0.3$, $p=0.02$).

Нами была обнаружена отрицательная коррелятивная взаимосвязь между сниженным числом капилляров на 1 мм^2 и уровнем давления в легочной артерии (непрямым методом доплер-эхокардиографии) ($p=0.013$). Полученные данные представлены на рисунке 9.

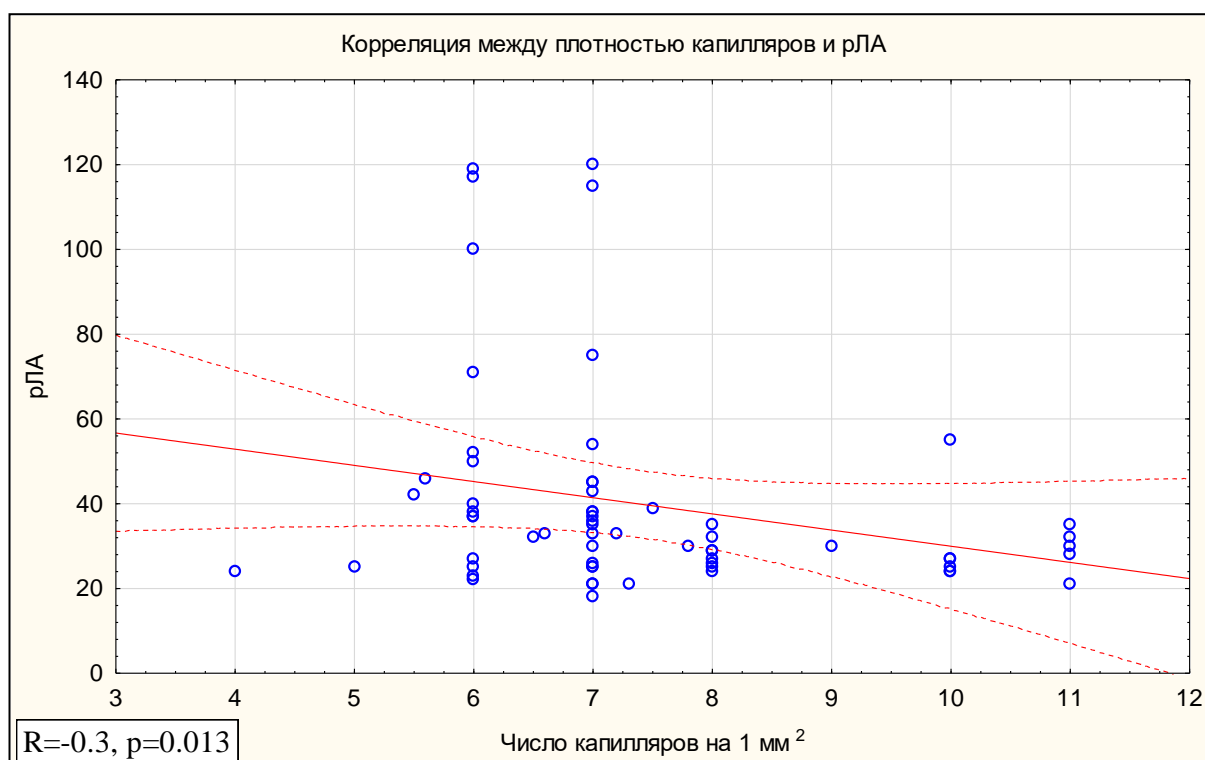


Рисунок 9. Корреляционные связи между давлением в легочной артерии и числом капилляров на 1 мм^2 .

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

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 выраженной легочной гипертензии). Также обращала на себя внимание корреляция степени поражения МЦР (снижение количества капилляров на 1 мм² как признак терминального поражения) с более высокими значениями легочной артериальной гипертензии.

В качестве демонстрации приводим клинический случай с пациенткой Л., 51 лет, с лимитированной формой заболевания. Пациентка находилась на стационарном лечении в отделении ревматологии ФГБУ НМИЦ им. Алмазова в марте-апреле 2014г. При госпитализации пациентка предъявляла жалобы на артралгии в коленных суставах нагрузочного характера, уплотнение кожных покровов пальцев рук и кистей, телеангиоэктазии на лице, периодически трудности при глотании пищи, одышку при умеренных физических нагрузках. На момент госпитализации длительность заболевания от начала симптомов (2-х фазный синдром Рейно) составила около 5 лет. По поводу синдрома Рейно получала терапию блокаторами кальциевых каналов (нифедипин в дозировке 20-30 мг/сутки по уровню АД), в плане терапии ССД получала гидроксихлорокин 250 мг/сутки. В последние 6 месяцев отмечала нарастание одышки при умеренных физических нагрузках. Из сопутствующей патологии у пациентки наблюдался аутоиммунный тиреоидит. При осмотре выявлена склеродактилия, симптом «кисета», МКСР составил 12 баллов, телеангиоэктазии. Артритов, дигитальных язв выявлено не было. АД было в пределах 120-125/65-70 мм.рт.ст., пульс в пределах 68-84

в минуту. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивалось. Локальный статус: число болезненных суставов (ЧБС) = 2, число припухших суставов (ЧПС) = 0. ИМТ = 23,8 кг/м². При проведении модифицированного теста Борга дистанция ходьбы составила 202 метра, одышка на 5 баллов (очень сильная, тяжелая). В лабораторных показателях гемоглобин, СОЭ, общий анализ мочи, АЛТ, АСТ, креатин, фибриноген, показатели липидограммы, глюкозы крови, комплимент С3 и С4, иммуноглобулин G находились в пределах нормы. Отмечалось повышение уровня мочевой кислоты (498 мкмоль/л), С-реактивного белка (5,35 мг/мл), NT-proBNP (560,90 пг/мл), иммуноглобулина А (5,93 г/л), иммуноглобулина М (2,35 г/л), ТТГ (4,66 мМЕл/м). Показатели спирометрии, ЭКГ, УЗДГ БЦА были в пределах нормы. По данным КТ ОГК интерстициальных изменений в легких характерных для ССД выявлено не было. По данным ЭХОКГ обращало на себя внимание увеличение размеров правого предсердия (73 мм), ТН 3 степени, легочная регургитация 1 степени, давление в ЛА составило порядка 95-100 мм.рт.ст. При иммунологическом исследовании выявлен АНФ 1/3200, антитела к СЕНР-А 3+. По данным капилляроскопии выявлен «активный» склеродермический паттерн с признаками неоваскуляризации.

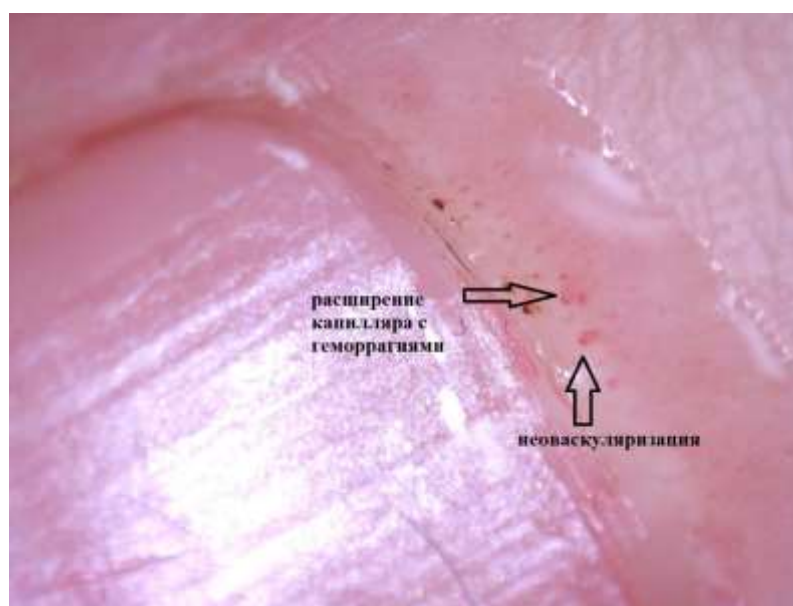


Рисунок 10. «Активный» паттерн у пациентки Л. Наблюдается расширение капилляров, микрогеморрагии и единичные признаки

Таким образом, у пациентки с высоким титром антицентромерных антител, отсутствием клинически значимого поражения легких, кожи и почек с «активным» паттерном КНЛ была выявлена изолированная высокая легочная гипертензия.

3.6. Связь капилляроскопических изменений и маркеров иммуновоспалительного процесса.

При анализе серологического спектра ССД-специфичных аутоантител удалось обнаружить положительную связь между разветвлением капилляров и антителами к Th/To ($R=0.52$, $p<0.000006$), Ku ($R=0.3$, $p<0.02$) и отрицательную к антителам Scl-70 ($R= -0.23$, $p<0.04$). Наряду с этим были установлены корреляционные связи между иммунологическими маркерами ССД и цитокинами. Так, положительные взаимосвязи были выявлены между расширением капилляров и уровнем ADMA ($R=0.58$, $p=0.004$), «потерей» капилляров и уровнем 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 взаимосвязи наблюдались между расширением капилляров и уровнем иФНО- α ($R= -0.4$, $p=0.02$), «потерей» капилляров и уровнем gmCSF ($R= -0.4$, $p=0.001$), MCP-1 ($R= -0.36$, $p=0.004$), разветвлением капилляров и уровнем MCP-1 ($R= -0.28$, $p=0.02$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что «активный» паттерн КНЛ при ССД ассоциирован с маркерами эндотелиальной дисфункции (ADMA), а снижение количества капилляров 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).

3.7. Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных субтипах ССД

В проведенном исследовании на основании выявленных антинуклеарных антител было выделено 4 клинико-иммунологических субтипа ССД:

- группа больных с антителами к топоизомеразе-1 (АТА), анти-Scl -70, классически связанные с диффузной ССД и поражением легких;
- группа больных с антицентромерными антителами (АЦА) - анти-CENP-A, CENP-B, описанные при лимитированной форме ССД и CREST-синдроме;
- группа больных с антителами к РНК-полимеразе 3 (ат-РНК) - анти-РР-11, РР-155, ассоциированные с диффузной формой ССД и полиорганным поражением;
- группа больных с антителами к Рm-Scl 75/100, маркер смешанного заболевания, перекрестного (-overlap) синдрома, чаще всего выявляемые у больных ССД и полимиозитом.

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%) в сочетании с аускультативным феноменом в виде крепитации (59%). При этом у пациентов этой группы частота активного интерстициального процесса в легких (39%) существенно не отличалась от других групп. Уровень NT-proBNP (205 пг/мл) у пациентов первой группы оказались выше, чем в других группах ($p=0.006$). Таким образом, пациенты первой группы имели более значимое поражение кожи и легких. Частота выявленных поздних изменений в легких у данной группы больных была связана с более 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 выявлялись признаки

перикардита (17-21%), а средние значения рЛА составили 36 мм.рт.ст (24-45 мм.рт.ст).

В третьей группе пациентов с антителами к РНК-полимеразе-3 выявлялось 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 выявлялась выраженная проксимальная склеродермия (40-67%), кальцификаты (33-60%), телеангиоэктазии (80%), дигитальный артериит (38-40%), поражение легких как в активной фазе (матовое стекло по данным 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 была выявлена полинейропатия. Важно отметить, что встречаемость перикардита в обеих подгруппах была одинаковой и составила соответственно 20 и 22%.

Приведенные данные клинико-иммунологических субтипов ССД нацелены, прежде всего, на раннюю диагностику заболевания и позволяют реализовать принцип своевременного лечения, что увеличивает его эффективность. Активация аутоиммунного процесса в дебюте ССД обосновывает необходимость раннего применения патогенетической терапии, в частности, назначение глюкокортикостероидов, цитостатиков, генно-инженерных биологических препаратов, особенно при диффузной форме и быстро прогрессирующем течении. Принципы комплексной и дифференциальной терапии также реализуются при ранней стадии ССД. Так при хроническом течении лимитированной формы глюкокортикоиды обычно не назначаются, хотя назначается широкий перечень базисных и сосудистых препаратов - блокаторов кальциевых каналов и иммуносупрессивных

препаратов (гидроксихлорокин при наличии иммунных нарушений, метотрексат при суставном синдроме).

При остром течении диффузной формы ССД, особенно с выраженным поражением легких и кожи, требуется раннее назначение циклофосфида, ритуксимаба, а также глюкокортикостероидов в низких дозах с последующим переходом на поддерживающую терапию гидроксихлорокином/метотрексатом/микофенолатом. Сохраняется и принцип длительного лечения, но в то же время ранняя адекватная терапия может в последующем сократить сроки лечения, которое еще недавно рассматривалось как пожизненное.

3.8. Сопоставление динамики структурных изменений капиллярного русла у больных ССД до и после пульс-терапии циклофосфамидом в сочетании с дексаметазоном.

Все 15 пациентов, включенные в группу исследования, получили курс пульс-терапии циклофосфамидом (500 мг в/в) в сочетании с дексаметазоном (12 – 24 мг в/в) 1 раз в месяц, который проводился в течение 6 месяцев. После данного курса лечения субъективно у них отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение степени выраженности одышки, проявлений синдрома Рейно, плотности и отека кожных покровов, суставного синдрома.

Таблица 16. Основные клинические показатели ССД до и после лечения ЦФ.

Параметр	До терапии	После терапии	p<0,05
МКС по Роднану, среднее значение, баллы	17,3	15,3	0.001
Болезненные суставы, среднее значение, n	0,6	0,5	0.01
рЛА, среднее значение, мм.рт.ст.	33,16	31,83	0.04

При проведении повторной капилляроскопии у больных ССД после проведенного лечения изменений со стороны капилляроскопических паттернов, числа капилляров на 1 мм^2 выявлено не было ($p=0.28$). В то же время было обнаружено достоверное снижение значений модифицированного кожного счета Родмана ($p=0.001$), среднего уровня давления в легочной артерии по данным ЭХОКГ ($p=0.04$), а также положительная динамика по интерстициальным изменениям в легких (на основании исследования МСКТ-положительная динамика более 10 % от всех легочных полей), что подтверждает достижение хорошего терапевтического эффекта у обследованных на фоне проведенного лечения циклофосфамидом (таблица 16).

Представляем случай из практики. Пациентка С., 35 лет, с диагнозом диффузной формы ССД, с поражением легких проходила программную пульс-терапию циклофосфамидом на отделении ревматологии ГБУЗ ЛОКБ с марта по сентябрь 2015г. При госпитализации перед началом терапии пациентка предъявляла жалобы на артралгии в суставах кистей, диффузное уплотнение кожных покровов с гиперпигментацией, телеангиоэктазии на лице, трудности при глотании сухой пищи, одышку при выраженных физических нагрузках. На момент госпитализации длительность заболевания составила 6 месяцев. По поводу терапии ССД получала преднизолон 10 мг/сутки, нифедипин в дозировке 10-20 мг/сутки по уровню АД. Значимой сопутствующей патологии у пациентки не наблюдалось. При осмотре выявлена проксимальная склеродермия (МКСР составил 22 балла), телеангиоэктазии. Дигитальных язв, кальцификатов выявлено не было. АД было в пределах 115-120/60-65 мм.рт.ст., пульс в пределах 62-74 в минуту. Аускультативно в нижних отделах легких выслушивалась крепитация. ЧБС = 4, ЧПС = 2. ИМТ = 22,6 $\text{кг}/\text{м}^2$. При проведении модифицированного теста Борга дистанция ходьбы составила 471 метр, одышка на 3 балла (умеренная). Лабораторные показатели гемоглобина, общего анализа мочи, биохимии, фибриногена, показатели липидограммы, глюкозы крови, комплимента С3 и

С4, иммуноглобулинов G, M, A, NT-proBNP, С-реактивного белка находились в пределах нормы. Отмечалось повышение СОЭ до 25 мм/час. Показатели ЭКГ, УЗДГ БЦА были в пределах нормы. По данным спирометрии была снижена объемная форсированная скорость выдоха в интервале 25-75% ФЖЕЛ (72%). По данным КТ ОГК выявлялись двухсторонние интерстициальные изменения по типу «матового стекла» в базальных отделах. По данным ЭХОКГ обращала на себя внимание ТН 0-1 степени, давление в ЛА составило порядка 25 мм.рт.ст (норма). При иммунологическом исследовании выявлен АНФ 1/1280, антитела к Scl-70 3+. По данным капилляроскопии выявлен «активный» склеродермический паттерн (расширение капилляров, единичные микрогеморрагии, сниженная плотность капилляров порядка 7,0 на 1 мм²).

После проведения 6 месячного курса интенсификации терапии циклофосфамидом в дозировке 500 мг/м² и глюкокортикостероидами (дексаметазон 16-24 мг) выполнено контрольное обследование. В динамике отмечалось улучшение по выраженности поражения кожи, МКСР составил 18 баллов. По суставному синдрому произошел регресс суставного синдрома: ЧБС = 0, ЧПС = 0. Лабораторно отмечалось снижение СОЭ до нормальных значений (14-5 мм/час). По данным КТ ОГК в динамике отмечалось уменьшение полей «матового стекла» приблизительно на 30%. При проведении модифицированного теста Борга дистанция ходьбы составила 530 метров, одышка на 2 балла (легкая).

По данным капилляроскопии в динамике на фоне проводимой терапии изменений выявлено не было (рисунок 11).



Рисунок 11. Сравнение капилляроскопических полей у пациентки С. до и после терапии циклофосфамидом.

В динамике не отмечено каких-либо значимых морфологических изменений, числа капилляров на 1 мм^2 по результатам повторной КНЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системная склеродермия относится к системным аутоиммунным заболеваниям, протекающим с поражением различных органов и систем, быстрым развитием инвалидности и повышением летальности. Особое внимание уделяется проблемам коморбидности при этом заболевании. Однако, окончательно частота и встречаемость сопутствующей патологии при лимитированной и диффузной формах ССД до конца не изучена и требует уточнения. Также очень важно было уточнить чувствительность и специфичность метода капилляроскопии ногтевого ложа в рамках дифференциальной диагностики синдрома Рейно при ССД и сравнить его с другими аутоиммунными и иммуновоспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, дермато/полимиозит, остеоартрит и идиопатическая легочная гипертензия).

В приведенное 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), 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 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 комплимента, иммуноглобулинов G, M, A, NT-proBNP, антинуклеарного фактора, гомоцистеина, уровня эндотелина 1-21, асимметричного 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. Оценка структурного состояния сердца проводили методом эхокардиографии. По показаниям проводилось рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастом для подтверждения ахалазии пищевода. Капилляроскопия ногтевого ложа была обязательной для всех пациентов, включенных в исследование.

На втором этапе диссертационной работы из группы больных ССД было отобрано 15 человек, требующих проведения интенсификации лечения циклофосфамидом (продолжительность лечения 6 месяцев). В течение полугода больным ССД из группы интенсификации терапии однократно ежемесячно проводились внутривенные инфузии циклофосфамида в

дозировке 500 мг/м² и глюкокортикостероидов (дексаметазон 16-32 мг). Наряду с этим, пациентам с выраженным синдромом Рейно по показаниям проводилась вазоактивная терапия препаратом Вазапостан 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.

Группам сравнения и контроля проводилась капилляроскопия ногтевого ложа по общепринятой методике при первичном осмотре.

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 патогномоничные 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 числа 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 обнаружена закономерное распределение паттернов в зависимости от продолжительности заболевания.

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 и антител к топоизомеразе), сочетание которых наблюдалось лишь у 3 пациентов, а также высокая

частота совместного определения антицентромерных антител и антител к РНК-полимеразе (порядка 46-50%).

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. 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. Полученные данные подтверждают взаимосвязь маркеров повреждения эндотелия с инструментальными методами неинвазивной диагностики легочной артериальной гипертензии (ЭХОКГ) 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 длительностью 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 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 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 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.

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 Родмана ($p=0.001$), 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АДМА	- асимметричный диметиларгинин
АНА	- антинуклеарные антитела
АНФ	- антинуклеарный фактор
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АРА	- Американская ревматологическая ассоциация
АС	- атеросклероз
АТА	- антитела к топоизомеразе
Ат-РНК	- антитела к РНК-полимеразе
АЦА	- антитела к центромерам
БАЛ	- бронхоальвеолярный лаваж
БРА	- блокаторы рецепторов ангиотензина
дССД	- диффузная форма системной склеродермии
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГКС	- глюкокортикоиды
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
иАПФ	- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛГ	- идиопатическая легочная гипертензия
ИМТ	- индекс массы тела
иФНО-а	- ингибитор фактора некроза опухоли альфа
КДО	- конечный диастолический объем
КИМ ОСА	- комплекс интима-медиа общей сонной артерии
КНЛ	- капилляроскопия ногтевого ложа
КСО	- конечный систолический объем
КТ	- компьютерная томография органов грудной клетки
ЛАГ	- легочная артериальная гипертензия

ЛЖ	- левый желудочек
ЛПВП	- липопротеины высокой плотности
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
лССД	- лимитированная форма системной склеродермии
МЗ РФ	- министерство здравоохранения Российской Федерации
МКСР	- модифицированный кожный счет Роднана
ММФ	- микофенолата мофетил
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МСКТ	- мультиспиральная компьютерная томография
МЦР	- микроциркуляторное русло
ОА	- остеоартрит
ОФВ1	- объём форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха.
ОФЭКТ	- однофотонная эмиссионная компьютерная томография
НЗВ	- нитрат-зависимая вазодилатация
ПЗВ	- поток-зависимая вазодилатация
РА	- ревматоидный артрит
РГ	- реактивная гиперемия
РФ	- ревматоидный фактор
СД	- сахарный диабет
СЗСТ	- смешанное заболевание соединительной ткани
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СПК	- склеродермический почечный криз
СРБ	- С-реактивный белок
СРПВ	- скорость распространения пульсовой волны
ССД	- системная склеродермия
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТН	- трикуспидальная недостаточность
УЗДГ БЦА	- ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

ФВ	- фракция выброса
ЧБС	- число болезненных суставов
ЧПС	- число припухших суставов
ЭВМ	- электронно-вычислительная машина
ЭК	- эндотелиальные клетки
ЭКГ	- электрокардиография
ЭМП	- эндотелиально-мезенхимальный переход
ЭМТ	- эпителиально-мезенхимальная трансформация
ЭТ-1	- эндотелин-1
ЭЦМ	- экстрацеллюлярный матрикс
ЭХОКГ	- эхокардиография
ACR	- Американская Коллегия по Ревматологии
BAFF	- клетки В -активирующего фактора
CTGF	- фактор роста соединительной ткани
DLCO	- диффузионная способность легких
EULAR	- Европейская антиревматическая лига
HAQ	- опросник оценки здоровья
gCSF	- колониестимулирующий фактор гранулоцитов
ICAM-1	- молекула межклеточной адгезии- 1
IFN- γ	- интерферон гамма
IgG	- иммуноглобулин G
IL	- интерлейкин
MCP-1	- белок хемоаттракции моноцитов- 1
NO	- оксид азота
NOS	- оксидазот-синтетаза
NTproBNP	- мозговой натрийуретический пептид
PDGF	- тромбоцитарный фактор роста
TGF- β	- трансформирующий ростовой фактор бета
THY-1	- антиген дифференцировки тимоцитов -1
TNF	- фактор некроза опухоли

- sVCAM-1 - молекула адгезии сосудистого эндотелия- 1
- VCAM-1 - сосудистая молекула клеточной адгезии-1
- VEGF - фактор роста сосудов эндотелия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазуров В.И. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. 2011. 248 р.
2. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis // *World J. Cardiol.* Baishideng Publishing Group Inc., 2014. Vol. 6, № 9. P. 993.
3. Tyndall A.J. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: A study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2010. Vol. 69, № 10. P. 1809–1815.
4. Nie L.Y. et al. Cardiac complications in systemic sclerosis: Early diagnosis and treatment // *Chinese Medical Journal.* Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 132, № 23. P. 2865–2871.
5. Caramaschi P. et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity // *Rheumatology.* *Rheumatology (Oxford)*, 2007. Vol. 46, № 10. P. 1566–1569.
6. Tamby M.C. et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension // *Thorax.* *Thorax*, 2005. Vol. 60, № 9. P. 765–772.
7. Kahaleh B. Vascular Disease in Scleroderma: Mechanisms of Vascular Injury // *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2008. Vol. 34, № 1. P. 57–71.
8. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002 // *Ann. Rheum. Dis.* *Ann Rheum Dis*, 2007. Vol. 66, № 7. P. 940–944.
9. Ferri C. et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients // *Medicine (Baltimore).* *Medicine (Baltimore)*, 2002. Vol. 81, № 2. P. 139–153.
10. Steen V.D., Medsger T.A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma // *Arthritis Rheum.* *Arthritis Rheum*, 2000. Vol. 43, № 11. P. 2437–2444.

11. Scussel-Lonzetti L. et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival // *Medicine (Baltimore)*. *Medicine (Baltimore)*, 2002. Vol. 81, № 2. P. 154–167.
12. Hachulla E. et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinérAIR-Sclérodermie study // *Rheumatology*. Oxford University Press, 2009. Vol. 48, № 3. P. 304–308.
13. Wu W. et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the european scleroderma trials and research (eustar) cohort // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2019. Vol. 78, № 5. P. 648–656.
14. Саад Е.О., Ананьева Л.П., Новикова Д.С. Алекперов Р.Т. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца. // *Научно-практическая ревматология*. 2016. Vol. 54, № 6. P. 687–692.
15. Cannarile F. et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis // *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company, 2015. Vol. 3, № 1.
16. Waszczykowska E. et al. Abnormalities of heart rate turbulence and heart rate variability as indicators of increased cardiovascular risk in patients with systemic sclerosis // *Postep. Dermatologii i Alergol.* Termedia Publishing House Ltd., 2019. Vol. 36, № 6. P. 707–713.
17. Kahan A., Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis // *Rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. Vol. 45, № SUPPL. 4.
18. Hachulla A.L. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: A cross-sectional observational study of 52 patients // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2009. Vol. 68, № 12. P. 1878–1884.
19. Marques-Alves P. et al. Early manifestation of myocardial involvement in systemic sclerosis // *Rev. Port. Cardiol.* Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2019. Vol. 38, № 4. P. 299–303.
20. Iida H. et al. A low perfusion-metabolic mismatch in 99mTl and 123I-

- BMIPP scintigraphy predicts poor prognosis in systemic sclerosis patients with asymptomatic cardiac involvement // *Int. J. Rheum. Dis.* Blackwell Publishing, 2019. Vol. 22, № 6. P. 1008–1015.
21. Gerede D.M. et al. Evaluation of global function of the heart in scleroderma patients // *Echocardiography.* Blackwell Publishing Inc., 2015. Vol. 32, № 6. P. 912–919.
 22. Харьковова А.Н. Артериальная гипертензия и воспалительная активность при системной склеродермии // *Современные проблемы науки и образования.* 2019. Vol. 2. P. 102.
 23. Maslyansky A.L. et al. Inflammatory mediators role in atherosclerotic lesion development in the large arteries in patients with systemic sclerodermia // *Cardiovasc. Ther. Prev.* 2015. Vol. 14, № 3. P. 4–11.
 24. Meiszterics Z. et al. Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis—a systematic review and meta-analysis // *Rheumatology (United Kingdom).* Oxford University Press, 2016. Vol. 55, № 12. P. 2119–2130.
 25. Tarek E.G., Yasser A.E., Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol.* Clin Rheumatol, 2006. Vol. 25, № 4. P. 487–490.
 26. Montisci R. et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* Ann Rheum Dis, 2003. Vol. 62, № 9. P. 890–893.
 27. Akram M.R. et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma // *Rheumatology.* Rheumatology (Oxford), 2006. Vol. 45, № 11. P. 1395–1398.
 28. Domsic R.T. et al. Endothelial dysfunction is present only in the microvasculature and microcirculation of early diffuse systemic sclerosis patients // *Clin. Exp. Rheumatol.* NIH Public Access, 2014. Vol. 32, № 6. P. 0–86.
 29. Bartoli F. et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media

- thickness in systemic sclerosis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc., 2007. Vol. 1108. P. 283–290.
30. Hetteema M.E. et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors // *Arthritis Res. Ther. Arthritis Res Ther*, 2008. Vol. 10, № 2.
 31. Frech T. et al. Systemic sclerosis induces pronounced peripheral vascular dysfunction characterized by blunted peripheral vasoreactivity and endothelial dysfunction // *Clin. Rheumatol*. Springer-Verlag London Ltd, 2015. Vol. 34, № 5. P. 905–913.
 32. Shoenfeld Y. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases // *Circulation*. *Circulation*, 2005. Vol. 112, № 21. P. 3337–3347.
 33. Szücs G. et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis - Relevance for prevention of vascular complications // *Rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. Vol. 46, № 5. P. 759–762.
 34. Cypiene A. et al. The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function // *Clin. Rheumatol*. *Clin Rheumatol*, 2008. Vol. 27, № 12. P. 1517–1522.
 35. D'Andrea A. et al. Myocardial and vascular dysfunction in systemic sclerosis: The potential role of noninvasive assessment in asymptomatic patients // *Int. J. Cardiol*. *Int J Cardiol*, 2007. Vol. 121, № 3. P. 298–301.
 36. Andersen G.N. et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: Indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production // *Arthritis Rheum*. *Arthritis Rheum*, 2002. Vol. 46, № 5. P. 1324–1332.
 37. Lippi G. et al. Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis // *Clin. Chim. Acta*. *Clin Chim Acta*, 2006. Vol. 364, № 1–2. P. 345–348.
 38. Rizzi M. et al. Rationale underlying the measurement of fractional exhaled nitric oxide in systemic sclerosis patients // *Clinical and experimental rheumatology*. NLM (Medline), 2019. Vol. 37, № 4. P. 125–132.

39. Mavrikakis M.E. et al. Ascorbic acid does not improve endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* Hogrefe and Huber Publishers, 2003. Vol. 73, № 1. P. 3–7.
40. Roustit M. et al. Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis // *J. Rheumatol. Inserm*, 2008. Vol. 35, № 8. P. 1576–1583.
41. Mostmans Y. et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review // *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V., 2017. Vol. 16, № 8. P. 774–786.
42. Corallo C. et al. From microvasculature to fibroblasts: Contribution of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* SAGE Publications Inc., 2015. Vol. 28, № 1. P. 93–103.
43. Wolf S.I. et al. Agonistic anti-ICAM-1 antibodies in scleroderma: Activation of endothelial pro-inflammatory cascades // *Vascul. Pharmacol. Vascul Pharmacol*, 2013. Vol. 59, № 1–2. P. 19–26.
44. Atzeni F. et al. Usefulness of cardiovascular biomarkers and cardiac imaging in systemic rheumatic diseases // *Autoimmunity Reviews*. *Autoimmun Rev*, 2010. Vol. 9, № 12. P. 845–848.
45. Clifton H.L. et al. Attenuated nitric oxide bioavailability in systemic sclerosis: Evidence from the novel assessment of passive leg movement // *Exp. Physiol.* Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 103, № 10. P. 1412–1424.
46. Valkonen V.P. et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine // *Lancet*. Elsevier Limited, 2001. Vol. 358, № 9299. P. 2127–2128.
47. Zoccali C. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2001. Vol. 358, № 9299. P. 2113–2117.

48. Kielstein J.T. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. Vol. 25, № 7. P. 1414–1418.
49. Barisione G. et al. Value of lung diffusing capacity for nitric oxide in systemic sclerosis // *Physiol. Rep. American Physiological Society*, 2019. Vol. 7, № 13.
50. Freedman, R.R., R. Girgis and M.D.M. Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma // *J Rheumatol*. 1999. Vol. 26, № 11. P. 2386–2388.
51. Romero L.I. et al. Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular endothelial cells from patients with scleroderma // *Vasc. Med. Arnold*, 2000. Vol. 5, № 3. P. 147–158.
52. Denton C.P. et al. Scleroderma fibroblasts show increased responsiveness to endothelial cell-derived IL-1 and bFGF // *J. Invest. Dermatol. Nature Publishing Group*, 1997. Vol. 108, № 3. P. 269–274.
53. Hettema M.E., Bootsma H., Kallenberg C.G.M. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc // *Rheumatology. Rheumatology (Oxford)*, 2008. Vol. 47, № 5. P. 578–583.
54. Kahaleh M.B. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma // *Current Opinion in Rheumatology. Curr Opin Rheumatol*, 2004. Vol. 16, № 6. P. 718–722.
55. Cerinic M.M. et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis // *Semin. Arthritis Rheum. W.B. Saunders*, 2003. Vol. 32, № 5. P. 285–295.
56. Kanno Y. The role of fibrinolytic regulators in vascular dysfunction of systemic sclerosis // *International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG*, 2019. Vol. 20, № 3.
57. Del Papa N., Pignataro F. The Role of endothelial progenitors in the repair of vascular damage in systemic sclerosis // *Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.*, 2018. Vol. 9, № JUN.

58. Vancheeswaran, R. et al. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin // *J Rheumatol.* 1994. Vol. 21, № 7. P. 1268–1276.
59. Cambrey A.D. et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994. Vol. 11, № 4. P. 439–445.
60. Flavahan N.A. et al. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma // *Rheumatic Disease Clinics of North America.* W.B. Saunders, 2003. Vol. 29, № 2. P. 275–291.
61. Distler O. et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis // *Circ. Res. Circ Res*, 2004. Vol. 95, № 1. P. 109–116.
62. Davies C.A. et al. The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis // *Hum. Pathol. Hum Pathol*, 2006. Vol. 37, № 2. P. 190–197.
63. Алекперов Р.Т., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Ананьева Л.П. . Клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией // *Альманах клинической медицины.* 2017. Vol. 45, № 8. P. 628–634.
64. Kawashiri S. et al. Prediction of organ involvement in systemic sclerosis by serum biomarkers and peripheral endothelial function // *Clin. Exp. Rheumatol. Clinical and Experimental Rheumatology S.A.S.*, 2018. Vol. 36. P. S102–S108.
65. De La Fuente R. et al. Restoring catalase activity in *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* leads to loss of pathogenicity for lambs // *Vet. Res. Vet Res*, 2010. Vol. 41, № 4.
66. Baecher-Allan C. et al. CD4 + CD25 high Regulatory Cells in Human Peripheral Blood // *J. Immunol. The American Association of Immunologists*, 2001. Vol. 167, № 3. P. 1245–1253.
67. Muok E.M.O. et al. Short report: Association between CD4+ t-lymphocyte

- counts and fecal excretion of schistosoma mansoni eggs in patients coinfecting with s. mansoni and human immunodeficiency virus before and after initiation of antiretroviral therapy // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* *Am J Trop Med Hyg*, 2013. Vol. 89, № 1. P. 42–45.
68. Cipriani P. et al. Perivascular cells in diffuse cutaneous systemic sclerosis overexpress activated ADAM12 and are involved in myofibroblast transdifferentiation and development of fibrosis // *J. Rheumatol. Journal of Rheumatology*, 2016. Vol. 43, № 7. P. 1340–1349.
69. Whitfield M.L. et al. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. Vol. 100, № 21. P. 12319–12324.
70. Hasegawa M. et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis // *Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology Inc.*, 2006. Vol. 169, № 3. P. 954–966.
71. Matsushita T. et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: Enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes // *Arthritis Rheum. Arthritis Rheum*, 2006. Vol. 54, № 1. P. 192–201.
72. Pannu J., Trojanowska M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma // *Current Opinion in Rheumatology. Curr Opin Rheumatol*, 2004. Vol. 16, № 6. P. 739–745.
73. Blobel G.C., Schiemann W.P., Lodish H.F. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2000. Vol. 342, № 18. P. 1350–1358.
74. Ayers N.B., Sun C., Chen S.Y. Transforming growth factor- β signaling in systemic sclerosis // *Journal of Biomedical Research. Nanjing Medical University*, 2018. Vol. 32, № 1. P. 3–12.
75. Annes J.P., Munger J.S., Rifkin D.B. Making sense of latent TGF β activation // *Journal of Cell Science. J Cell Sci*, 2003. Vol. 116, № 2. P. 217–224.
76. Leask A., Abraham D.J. All in the CCN family: Essential matricellular

- signaling modulators emerge from the bunker // *J. Cell Sci.* *J Cell Sci*, 2006. Vol. 119, № 23. P. 4803–4810.
77. Svegliati S. et al. Corrigendum: Agonistic anti-PDGF receptor autoantibodies from patients with systemic sclerosis impact human pulmonary artery smooth muscle cells function in vitro [*Front Immunol*, 8, (2017) (75)] doi: 10.3389/fimmu.2017.00075 // *Frontiers in Immunology*. Frontiers Research Foundation, 2017. Vol. 8, № APR.
78. Ludwicka, A. et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderm // *J Rheumatol*. 1995. Vol. 22, № 10. P. 1876–1883.
79. Svegliati Baroni S. et al. Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2006. Vol. 354, № 25. P. 2667–2676.
80. Kaviratne M. et al. IL-13 Activates a Mechanism of Tissue Fibrosis That Is Completely TGF- β Independent // *J. Immunol.* The American Association of Immunologists, 2004. Vol. 173, № 6. P. 4020–4029.
81. Postlethwaite A.E. et al. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4 // *J. Clin. Invest.* The American Society for Clinical Investigation, 1992. Vol. 90, № 4. P. 1479–1485.
82. Sakkas L.I. et al. Increased levels of alternatively spliced interleukin 4 (IL-4 δ 2) transcripts in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* American Society for Microbiology, 1999. Vol. 6, № 5. P. 660–664.
83. Tsuji-Yamada J. et al. Increased frequency of interleukin 4 producing CD4+ and CD8+ cells in peripheral blood from patients with systemic sclerosis. // *J. Rheumatol*. 2001. Vol. 28, № 6.
84. Jinnin M. et al. Interleukin-13 stimulates the transcription of the human α 2(I) collagen gene in human dermal fibroblasts // *J. Biol. Chem.* *J Biol Chem*, 2004. Vol. 279, № 40. P. 41783–41791.

85. Varga J. Recombinant cytokine treatment for scleroderma: Can the antifibrotic potential of interferon- γ be realized clinically? // *Archives of Dermatology*. American Medical Association, 1997. Vol. 133, № 5. P. 637–642.
86. Arai T. et al. Introduction of the interleukin-10 gene into mice inhibited bleomycin- induced lung injury in vivo // *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* American Physiological Society, 2000. Vol. 278, № 5 22-5.
87. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annual Review of Immunology*. Annu Rev Immunol, 2004. Vol. 22. P. 531–562.
88. Sakaguchi S. et al. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: Their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance // *Immunological Reviews*. Immunol Rev, 2001. Vol. 182. P. 18–32.
89. Cipriani P. et al. Impaired endothelium-mesenchymal stem cells cross-talk in systemic sclerosis: A link between vascular and fibrotic features // *Arthritis Res. Ther.* BioMed Central Ltd., 2014. Vol. 16, № 1.
90. Greenhalgh S.N., Conroy K.P., Henderson N. Healing scars: Targeting pericytes to treat fibrosis // *QJM*. Oxford University Press, 2015. Vol. 108, № 1. P. 3–7.
91. Dulauroy S. et al. Lineage tracing and genetic ablation of ADAM12 + perivascular cells identify a major source of profibrotic cells during acute tissue injury // *Nat. Med.* Nat Med, 2012. Vol. 18, № 8. P. 1262–1270.
92. Kavian N., Batteux F. Macro- and microvascular disease in systemic sclerosis // *Vascular Pharmacology*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 71. P. 16–23.
93. Distler O. et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCISTM) // *Clin. Exp. Rheumatol.* Clinical and Experimental Rheumatology S.A.S., 2017. Vol. 35. P. S75–S81.
94. Wollin L. et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing

- interstitial lung diseases // The European respiratory journal. NLM (Medline), 2019. Vol. 54, № 3.
95. Atanelishvili I. et al. Antifibrotic efficacy of nintedanib in a cellular model of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // Clin. Exp. Rheumatol. NLM (Medline), 2019. Vol. 37, № 4. P. 115–124.
96. Veraldi K.L., Hsu E., Feghali-Bostwick C.A. Pathogenesis of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis: Lessons from interstitial lung disease // Current Rheumatology Reports. Curr Rheumatol Rep, 2010. Vol. 12, № 1. P. 19–25.
97. Kotnur M.R. et al. Systemic sclerosis with multiple pulmonary manifestations // J. Clin. Diagnostic Res. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2016. Vol. 10, № 6. P. OD16–OD17.
98. Seki A. et al. Capillary Proliferation in Systemic-Sclerosis-Related Pulmonary Fibrosis: Association with Pulmonary Hypertension // ACR Open Rheumatol. Wiley, 2019. Vol. 1, № 1. P. 26–36.
99. Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н., Николаева Е.В., Парамонов В.М., Куркумов И.А., Валиева З.С., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Насонов Е.Л. Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным российского национального регистра // Системные гипертензии. 2016. Vol. 13, № 2. P. 65–72.
100. Юдкина Н.Н., Николаева.Е.В., Мартынюк Т.В. Волков А.В. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией // Кардиологический вестник. 2017. Vol. 12, № 4. P. 66–75.
101. Кароли Н.А. Ребров.А.П. Легочная гипертензия у больных системной склеродермией // Клиническая медицина. 2016. Vol. 94, № 9. P. 918—923.
102. Saygin D., Domsic R.T. Pulmonary arterial hypertension in systemic

- sclerosis: Challenges in diagnosis, screening and treatment // Open Access Rheumatology: Research and Reviews. Dove Medical Press Ltd, 2019. Vol. 11. P. 323–333.
103. Bonhomme O. et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Review of the literature // Rheumatology (United Kingdom). Oxford University Press, 2019. Vol. 58, № 9. P. 1534–1546.
104. Ананьева Л.П. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом). // Научно-практическая ревматология. 2017. Vol. 55, № 1. P. 87–95.
105. Gabrielli A., Avvedimento E. V., Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma // N. Engl. J. Med. N Engl J Med, 2009. Vol. 360, № 19. P. 1989–2003.
106. Tonsawan P. et al. Renal pathology and clinical associations in systemic sclerosis: A historical cohort study // Int. J. Gen. Med. Dove Medical Press Ltd., 2019. Vol. 12. P. 323–331.
107. Гордеев А.В, Захарова А.Ю, Мутовина З.Ю Ананьева Л.П. Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией // Терапия. 2017. Vol. 4, № 14. P. 69–74.
108. Hu P.Q. et al. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis // Arthritis Rheum. Arthritis Rheum, 2003. Vol. 48, № 5. P. 1363–1373.
109. Harvey G.R. and N.J.M. Serologic abnormalities in systemic sclerosis // Curr Opin Rheumatol. 1999. Vol. 11, № 6. P. 495–502.
110. Старовойтова М.Н., Десинова О.В. Конева О.А. Профиль аутоантител при системной склеродермии // Научно-практическая ревматология. 2016. Vol. 54, № 4. P. 418–423.
111. Ананьева Л.П. Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение // Научно-практическая ревматология. 2016. Vol. 54, № 1. P. 86-99.

112. Weiner E.S. et al. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients // *Arthritis Rheum.* *Arthritis Rheum*, 1988. Vol. 31, № 3. P. 378–385.
113. Wangkaew S., Prasertwittayakij N., Euathrongchit J. Clinical Manifestation and Incidence of Cardiopulmonary Complications in Early Systemic Sclerosis Patients with Different Antibody Profiles // *J. Clin. Med. Res.* Elmer Press, Inc., 2019. Vol. 11, № 7. P. 524–531.
114. Harvey G.R., McHugh N.J. Serologic abnormalities in systemic sclerosis // *Current Opinion in Rheumatology.* Lippincott Williams and Wilkins, 1999. Vol. 11, № 6. P. 495–502.
115. Arnett F.C. et al. Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma): An immunogenetic, serologic, and clinical analysis // *Arthritis Rheum.* *Arthritis Rheum*, 1996. Vol. 39, № 7. P. 1151–1160.
116. Шаяхметова Р.У. Ананьева Л.П. Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию // *Современная ревматология.* 2017. Vol. 11, № 4. P. 48–55.
117. Burbelo P.D. et al. Autoantibodies are present before the clinical diagnosis of systemic sclerosis // *PLoS One.* Public Library of Science, 2019. Vol. 14, № 3.
118. Bunn C.C., Black C.M. Systemic sclerosis: An autoantibody mosaic // *Clinical and Experimental Immunology.* *Clin Exp Immunol*, 1999. Vol. 117, № 2. P. 207–208.
119. Mitri G.M. et al. A comparison between anti-TH/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement // *Arthritis Rheum.* *Arthritis Rheum*, 2003. Vol. 48, № 1. P. 203–209.
120. Picillo U. et al. Clinical setting of patients with systemic sclerosis by serum autoantibodies // *Clin. Rheumatol.* *Clin Rheumatol*, 1997. Vol. 16, № 4. P. 378–383.

121. Gourh P. et al. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2006. Vol. 54, № 12. P. 3945–3953.
122. Kayser C., Fritzler M.J. Autoantibodies in systemic sclerosis: Unanswered questions // *Front. Immunol.* Frontiers Research Foundation, 2015. Vol. 6, № MAR.
123. Dick T. et al. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2002. Vol. 61, № 2. P. 121–127.
124. Yang J.M. et al. Human scleroderma sera contain autoantibodies to protein components specific to the U3 small nucleolar RNP complex // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2003. Vol. 48, № 1. P. 210–217.
125. Steen V., Medsger T.A. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2003. Vol. 48, № 2. P. 516–522.
126. Tall F. et al. The Clinical Relevance of Antifibrillar (anti-U3-RNP) Autoantibodies in Systemic Sclerosis // *Scand. J. Immunol.* Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 85, № 1. P. 73–79.
127. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно в практике ревматолога // *Современная ревматология.* 2014. Vol. 2. P. 48–57.
128. Koenig M. et al. 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 // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2008. Vol. 58, № 12. P. 3902–3912.
129. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud’s phenomenon to secondary Raynaud’s phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: Comment on the article by Hirschl et al. [7] // *Arthritis and Rheumatism.* Arthritis Rheum, 2007. Vol. 56, № 6. P. 2102–2103.
130. Scussel Lonzetti L. et al. Updating the American College of Rheumatology

- preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma // *Arthritis Rheum.* Wiley, 2001. Vol. 44, № 3. P. 735–736.
131. LeRoy E.C., Medsger T.A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28, № 7.
 132. Bredemeier M. et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31, № 2.
 133. Hofstee H.M.A. et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* Ann Rheum Dis, 2009. Vol. 68, № 2. P. 191–195.
 134. Sulli A. et al. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* Arthritis Rheum, 2012. Vol. 64, № 3. P. 821–825.
 135. Sebastiani M. et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: A new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients // *Arthritis Care Res.* Arthritis Rheum, 2009. Vol. 61, № 5. P. 688–694.
 136. Smith V. et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: Construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions // *Ann. Rheum. Dis.* Ann Rheum Dis, 2011. Vol. 70, № 1. P. 180–183.
 137. Sebastiani M. et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: A multicentre validation study // *Ann. Rheum. Dis.* Ann Rheum Dis, 2012. Vol. 71, № 1. P. 67–70.
 138. Smith V. et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns, predict future severe organ involvement? A pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* Ann Rheum Dis, 2012. Vol. 71, № 10. P. 1636–1639.
 139. Riccieri V. et al. More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in

- systemic sclerosis? // Clin. Exp. Rheumatol. 2008. Vol. 26, № 6. P. 992–997.
140. Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н., Черёмухина Е.О., Александрова Е.Н. Ананьева Л.П. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов // Научно-практическая ревматология. 2015. Vol. 53, № 4. P. 361–366.
141. Reza A. et al. Nailfold Videocapillaroscopy as a Candidate Biomarker for Organ Involvement and Prognosis in Patients with Systemic Sclerosis // Mediterr. J. Rheumatol. PCO Convin, 2019. Vol. 30, № 1. P. 48–50.
142. Конева О.А., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Гарзанова Л.П. Старовойтова М.Н. Изучение эффективности двух схем применения мофетила микофенолата у больных системной склеродермией с интерстициальным поражением легких // Научно-практическая ревматология. 2019. Vol. 57, № 3. P. 125–126.
143. Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А. Овсянникова О.Б. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии // Научно-практическая ревматология. 2018. Vol. 56, № 6. P. 709–715.
144. Ананьева Л.П., Конева О.А., Десинова О.В., Гарзанова Л.А., Глухова С.И., Старовойтова М.Н., Овсянникова О.Б., Волков А.В., Алексанкин А.П. Насонов Е.Л. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения // Научно-практическая ревматология. 2019. Vol. 57, № 3. P. 265–273.
145. Старовойтова М.Н., Десинова О.В. А.Л.П., Гарзанова Л.А., Конева О.А. Овсянникова О.Б. Влияние ритуксимаба на функцию почек у больных системной склеродермией // Научно-практическая ревматология. 2019. Vol. 57, № 3. P. 391.
146. Mendoza F.A., Lee-Ching C., Jimenez S.A. Recurrence of progressive skin involvement following discontinuation or dose reduction of Mycophenolate Mofetil treatment in patients with diffuse Systemic Sclerosis // Semin.

- Arthritis Rheum. W.B. Saunders, 2020. Vol. 50, № 1. P. 135–139.
147. Ueda T. et al. Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in systemic sclerosis // *Respiratory Investigation*. Elsevier B.V., 2018. Vol. 56, № 1. P. 14–20.
148. Khanna D. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 387, № 10038. P. 2630–2640.
149. Khanna D. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: Results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate) // *Ann. Rheum. Dis.* BMJ Publishing Group, 2018. Vol. 77, № 2. P. 212–220.
150. Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. // *Научно-практическая ревматология*. 2015. Vol. 53, № 6. P. 632–640.
151. Pignoli P. and T.L. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging // *J Nucl Med Allied Sci*. 1988. Vol. 32, № 3. P. 166–173.
152. Kitabatake A. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation*. Circulation, 1983. Vol. 68, № 2 I. P. 302–309.
153. Andrade L.E.C. et al. Panoramic nailfold capillaroscopy: A new reading method and normal range // *Semin. Arthritis Rheum*. Semin Arthritis Rheum, 1990. Vol. 20, № 1. P. 21–31.
154. Jakhar D., Grover C., Singal A. Nailfold capillaroscopy with USB dermatoscope: A cross-sectional study in healthy adults // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* Wolters Kluwer Medknow Publications, 2020. Vol. 86, № 1. P. 33–38.
155. Cutolo M. et al. Capillaroscopy as an outcome measure for clinical trials on the peripheral vasculopathy in ssc-is it useful? // *International Journal of Rheumatology*. Int J Rheumatol, 2010. Vol. 2010.