

с традиционными маркерами – СОЭ, СРБ, РФ. В то же время весьма важно, что у некоторого количества больных РА антицитокиновые препараты, по-видимому, не способны значимо повлиять на пути прогрессирования аутоиммунного поражения, не связанные с TNF- α .

Таким образом, 14-недельный курс терапии инфликсимабом приводит к значимому снижению концентрации традиционных маркеров активности РА, а также AntiCCP и TNF- α . По полученным нами данным, показатель сывороточной концентрации AntiCCP может быть использован наряду с общепринятыми в качестве оценки эффективности терапии инфликсимабом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14 (1). – С. 1–4.
2. Breedveld F., Kalden J. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 627–633.

3. Brennan F. M., Maini R. N., Feldmann M. TNF α -a pivotal role in rheumatoid arthritis? // Br. J. Rheumatol. – 1992. – Vol. 31. – P. 293–298.

4. Forsslind K., Ahlmen M., Eberhardt K. et al. BARFOT Study Group: Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1090–1095.

5. Rantapaa-Dahlqvist S., de Jong B. A., Berglin E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – P. 2741–2749.

6. Wolbink G. J., Voskuyl A. E., Lems W. F. et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 704–707.

Поступила 07.12.2008

Л. Н. ЕЛИСЕЕВА, И. В. СЕМИЗАРОВА

СПОСОБ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 8918-017-89-84

На основании обследования 78 больных системной склеродермии с синдромом Рейно методом лазерной допплеровской флюометрии на аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) разработан способ объективной оценки тяжести сосудистых нарушений в микроциркуляторном звене системы кровообращения. Установлено, что наиболее информативными показателями ЛДФ могут быть вазомоторная активность, отношение амплитуд высокочастотных и низкочастотных колебаний, реакция капиллярного кровотока на окклюзию, эндотелийзависимый компонент, снижение кровотока на 2–5 минутах после нитроглицерина (НГ). Авторами предложены критерии эффективности вазодилатирующей терапии, основанные на изменении указанных показателей. Предлагаемый способ позволяет оценить тяжесть сосудистых нарушений у больных синдромом Рейно на фоне системной склеродермии и определить рациональность вазодилатирующей терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия, синдром Рейно, микроциркуляция, вазодилатирующая терапия.

L. N. YELISEYEVA, I. V. SEMIZAROVA

THE METHOD OF OBJECTIVE MEASURING OF HEAVINESS OF MICRO CIRCULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

Faculty Of Faculty Therapy, The Kuban State Medical University,
Krasnodar, Sedina, 4. Phone 8918-017-89-84

The based on examination of 78 patients with systemic scleroderma and secondary Raynaud's phenomenon using the method of laser Doppler flowmetry (LDF) («ЛАЗМА» Russia) was offer the method for objective estimation of microcirculatory abnormalities.

It was concluded that the more informative indexes of LDF are vasomotion activity, relation between high and low frequency oscillation, the reaction of capillars in occlusal test, endothelial dependence component and reduction of blood flow after nitroglycerin.

The authors proposed the predictable criteria for the efficiency of vasodilatation therapy. Proposed method may used for measuring of heaviness Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis and for diagnose adequate of vasodilatations treatment.

Key words: systemic scleroderma, Raynaud's phenomenon, microcirculation, vasodilatation therapy.

Среди диффузных заболеваний соединительной ткани особое место занимает системная склеродермия (ССД), отличающаяся длительным течением исложностями коррекции ее основных проявлений. Наряду с патогномоничными прогрессирующими изменения-

ми кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт) ССД характеризует типичный распространенный вазоспастический синдром Рейно (СР), встречающийся у больных ССД в 95% случаев [3]. Клинически СР

представляет собой фазовые изменения сосудов кожи и внутренних органов с преобладанием спастических явлений (дигитальная ишемия) и постепенным формированием трофических нарушений в легких, сердце, почках, нервной системе, определяя трудоспособность больных и требуя специальных подходов к лечению [4, 14]. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о возможной связи СР с развитием артериальной гипертензии, остеолиза ногтевых фаланг, церебрального васкулита, ливедоангиита, гломерулонефрита, во многом определяя прогноз у этих пациентов [1, 10]. Поражение сосудов при ССД связывают с фиброзными изменениями в соединительной ткани и формированием облитерирующего эндартериолита с неоднородностью микроциркуляторных нарушений. У больных ССД установлены также изменения эндотелиальной функции с утолщением стенок более крупных артерий, в частности плечевой [7].

Несмотря на длительный период изучения как самой склеродермии, так и СР, до сих пор не разработано объективных методов оценки тяжести сосудистых нарушений, также как и способа контроля за эффективностью проводимой сосудистой терапии.

Для определения тяжести СР чаще используют визуальную оценку сосудистых и тканевых нарушений кожи кистей [12]. В последние годы в клинику внедряются методы бульбарной ангиоскопии, компьютерной капилляроскопии, динамической инфракрасной термографии [6, 8, 11]. Однако все они имеют свои недостатки, наиболее значимыми из которых являются субъективность оценки и недостаточный учет особенностей реакции пациента на сосудистую терапию, не приемлемые для экспертизы тяжести и обратимости сосудистых повреждений.

В свете вышесказанного актуальна проблема разработки оптимального способа оценки тяжести синдрома Рейно у больных системной склеродермии, позволяющего объективно определить тяжесть и обратимость

сосудистых повреждений, прогнозировать эффективность вазодилатирующей терапии, быть полезным при экспертизе трудоспособности.

Материалы и методы исследования

Обследовано 78 больных достоверной системной склеродермии (ССД) в возрасте 28–46 лет с клиническими признаками синдрома Рейно, давность которого составила в среднем $6 \pm 2,9$ года. Наряду с общеклиническим обследованием всем больным проводили исследование периферического кровотока (системы микроциркуляции) методом лазерной допплеровской флюметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) при температуре воздуха 21–24 градуса по стандартной методике [2, 8, 9]. Оценивали следующие параметры ЛДФ-грамм: показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение (СКО), коэффициент вариации (Kv), амплитуду низкочастотных колебаний (A_{LF}), амплитуду пульсовых колебаний кожного кровотока (A_{CF}), амплитуду быстрых волн флаксометрии (A_{HF}); индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус (НТ) стенки микрососудов ($СКО/A_{LF} \times 100\%$), их миогенную или вазомоторную (ВА) активность ($A_{LF}/PM \times 100\%$), внутрисосудистое сопротивление (СС), определяемое как $A_{CF}/PM \times 100\%$. Активность эндотелия оценивали по корректированному показателю сверхмедленного ритма ($Aa/3СКО$), эндотелийзависимый компонент рассчитывали как отношение СКО к амплитуде эндотелиального компонента ЛДФ [8, 9].

Всем больным выполняли окклюзионную и нитроглицериновую функциональные пробы. В окклюзионной пробе определяли базовый кровоток, «биологический ноль», время до начала постишемического ответа, время восстановления до уровня базового кровотока, время до появления максимального постишемического кровотока, максимальный постишемический кровоток, реакцию капиллярного кровотока на окклюзию (РККок).

Таблица 1

Варианты ответных изменений наиболее значимых показателей микроциркуляции на пробную терапию вазопростаном у больных синдромом Рейно при системной склеродермии

Показатель	Характер ответной реакции на пробную терапию		
	«Положительный»	«Частичный»	«Отрицательный»
HF/LF	Прирост более 30%	Прирост менее 30%	Прирост менее 10%
ВА	Более 35%	От 10 до 34%	Менее 10%
РККок	Сохраняются исходно нормальные значения (менее 300%)	Исходно высокие значения (более 300%) с нормализацией после терапии	Неизменность исходно низких значений или дополнительное их уменьшение
ЭЗК	Снижение активности более чем на 10%	Снижение менее 10%	Повышение активности
СКнг	Снижение капиллярного кровотока в ответ на НГ	Отсутствие влияния НГ на капиллярный кровоток	Прирост кровотока после НГ пробы

Примечание: ВА – вазомоторная активность,
HF/LF – отношение амплитуд высокочастотных и низкочастотных колебаний,
РККок – реакция капиллярного кровотока на окклюзию,
ЭЗК – эндотелийзависимый компонент,
СКнг – снижение кровотока на 2–5-й минутах после нитроглицерина.

Таблица 2

**Диапазоны изменений наиболее значимых показателей МЦР
у больных ССД с синдромом Рейно под влиянием вазоактивной терапии**

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	До	После	До	После	До	После
HF/LF усл. ед.	0,45±0,05	0,6±0,04 (Δ+33,3%)	0,35±0,02	0,46±0,02 (Δ-31,4%)	0,40±0,03	0,44±0,03 (Δ-10%)
ВА перф. ед.	19,0±0,8	10,5± (Δ-44,7%)	13,3±0,5	10,1±0,2 (Δ-24,1%)	14,6±0,6	13,5± (Δ-7,5%)
РККок усл. ед.	285±15,6	226,7±12,6 (Δ-11,0%)	508,6±24,3	288±16,5 (Δ-43,3%)	264,1±12,6	194,0±15,4 (атония)
ЭЗК усл. ед.	4,9±0,2	2,7±0,04 (Δ-44,9%)	1,9±0,2	1,8±0,01 (Δ-5,3%)	7,5±0,03	8,1±0,1 (Δ+8%)
СКнг %	59,8±11,8	18,5±0,5 (Δ-69,1%)	31±2,2	29,5±1,2 (Δ-4,8%)	9,3±0,09	18±0,7 (Δ+93,5%)
Балльная оценка	5–9		10–14		≤15	

Таблица 3

Показатели	Исходно	После лечения	Δ %	Балл
Случай 1				
ВА	13,1	15,7	27,7%	2
HF/LF	0,34	0,31	8,8%	3
РККок	158	156		3
ЭЗК	1,7	4,4	83,4%	3
СКнг	29,7%	16%		3
Итого				14 баллов
Случай 2				
ВА	3,16	5,2	39,2%	1
HF/LF	0,43	0,68	36,7%	1
РККок	180,56	200,54		2
ЭЗК	4,96	3,1	37,5%	1
СКнг	39,7%	55,6%	28,6%	1
Итого				6 баллов

После возврата параметров микроциркуляции к исходным значениям больным сублингвально вводили 2 дозы нитроминт-аэрозоля (фирма «Эгис») с последующей записью ЛДФ-граммы в течение 5–8 минут (максимум действия нитроглицерина) и оценкой степени прироста капиллярного кровотока (эндотелийнезависимая дилатация).

Вышеописанные исследования проводили в исходном состоянии и после в/в введения вазодилататора (вазопростан) с повторной оценкой указанных выше показателей. Статистическая обработка данных выполнена с применением программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателей микроциркуляции в исходном состоянии и после проведенной пробной терапии вазопростаном позволили установить неоднозначные изменения в микроциркуляторном русле. Наиболее

значимым изменениям были подвержены следующие показатели: ВА – вазомоторная активность, HF/LF – отношение амплитуд высокочастотных и низкочастотных колебаний, РККок – реакция капиллярного кровотока на окклюзию, ЭЗК (эндотелийзависимый компонент), СКнг (снижение кровотока на 2–5-й минутах после нитроглицерина (НГ)). Условно оказалось возможным выделить 3 варианта изменений каждого из изучаемых показателей: «положительный ответ», «частичный ответ» и «отсутствие/отрицательный ответ». Мы условно присвоили 1 балл тем показателям, которые обозначали «положительный ответ», 2 балла при «частичном ответе» и 3 балла при «отсутствии или отрицательном ответе». О направленности изменений судили по следующим параметрам для каждого показателя (табл. 1).

Вышеперечисленные данные позволили условно выделить 3 группы пациентов: 1-я группа – с обратимыми

изменениями в ответ на вазоактивную терапию (или с улучшением состояния микроциркуляторного русла), 2-я группа – с частично обратимым ответом основных показателей и 3-я группа – с необратимыми изменениями (т. е. ареактивный тип ответа или значимое усиление признаков застоя, расцениваемые как ухудшение состояния микроциркуляторного русла).

Результаты исследований могут быть интерпретированы следующим образом. Больные со значениями суммы баллов всех показателей от 5 до 9 условных единиц положительно реагируют на применение вазодилатирующей терапии вазопростаном, назначаемым повторными курсами. У пациентов со значениями суммы от 10 до 14 единиц наблюдаются улучшение клинических проявлений СР и частичное улучшение объективных показателей ЛДФ-грамммы. В то же время при значении суммарной балльной оценки более 15 единиц у пациентов преобладают явления застоя, и применение вазодилататоров, особенно с выраженным эффектом (вазопростана), приводит к усилиению периферической атонии и определяет ухудшение объективных параметров микроциркуляции, даже при субъективном улучшении клинических проявлений. Эти данные указывают на неоднозначность состояния периферического отдела кровообращения у больных системной склеродермии при синдроме Рейно и требуют обязательного инструментального контроля за выбором вазодилатирующей терапии.

Для аprobации предлагаемого нами способа оценки тяжести СР у больных ССД мы сравнили его с методом Г. Е. Слуцкера и Г. Л. Ратнера [12, 13], которые используют три основных признака: цвет кожных покровов, наличие отечности пальцев, наличие признаков некроза пальцев кистей. Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов в зависимости от тяжести проявлений и по совокупности буквенных и цифровых обозначений выделяют 4 стадии тяжести.

Случай 1. Больная К. 58 лет страдает ССД около 12 лет, имеет выраженные повреждения пищевода (атония, рефлюкс-эзофагит, стенозирование с нижней трети), сердца (миокардиосклероз), кожи (склеродактилия). Синдром Рейно по классификации Г. Е. Слуцкера и Г. Л. Ратнера (1990) можно оценить как 3-ю стадию с переходом в 4-ю. Кожа кистей холодная на ощупь, отечна, единичные рубчики, множественные изъязвления. Предшествующая терапия курантилом, нифедипином существенным улучшением не сопровождалась. С применением нашего способа у больной суммарно подсчитано 14 баллов, что объясняет отсутствие эффекта: вазодилататоры усиливают атонию сосудов и застой на периферии (результаты приведены в таблице 3). В данном случае результаты оценки обоими способами свидетельствуют о тяжелом поражении периферических сосудов. При этом вазодилататоры не показаны, так как они усиливают венозный застой на периферии.

Случай 2. Больная М.: синдром Рейно по классификации Г. Е. Слуцкера и Г. Л. Ратнера (1990) соответствует 2-й стадии с переходом в 3-ю. Наш способ позволяет отнести пациентку в 1-ю группу – с полным эффектом после лечения. После курса терапии вазопростаном отмечено значительное улучшение состояния периферического звена кровотока.

Степень совпадения предложенного нами способа с известным ранее способом оценки тяжести СР (Г. Е. Слуцкер и Г. Л. Ратнер, 1990) составила 65%; в 38% по классификации Г. Л. Ратнера и Г. Е. Слуцкер определялась более высокая степень СР.

Значимость разработанного нами метода определяется возможностью прогнозирования эффекта от вазодилатирующей терапии и позволяет исключить применение активных вазодилататоров в случаях прогнозируемого усиления застоя на периферии (подана заявка на изобретение, приоритетная справка от 15.05.2008 № 2008119305).

Предлагаемый нами способ оценки тяжести синдрома Рейно у больных системной склеродермии позволяет объективно определить выраженность и обратимость сосудистых изменений, а также в зависимости от полученных результатов определить рациональность вазодилатирующей терапии у данной когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникина Н. В., Гусева Н. Г., Мач Э. С. Нарушения микроциркуляции в генезе склеродермической нефропатии // Тер. арх. – 1986. – № 8. – С. 62–65.
2. Бранько В. В., Вахляев В. Д., Камшилина Л. С., Маколкин В. И. Применение метода лазерной допплеровской флюметрии в кардиологии // Рос. мед. журн. – 1998. – № 3. – С. 34–38.
3. Гусева Н. Г. Диагностика и лечение системной склеродермии // Клиническая ревматология. – 1993. – № 1. – С. 48–55.
4. Гусева Н. Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы // Рус. мед. журн. – 2000. – № 8 (9). – С. 383–388.
5. Гусева Н. Г., Щербаков А. Б. Синдром Рейно: патофизиологические механизмы диагностики и лечения // Ревматология. – 1985. – № 4. – С. 63–67.
6. Дружинина С. О. Ультразвуковая допплерография и фотоплетизмография в диагностике синдрома Рейно // Ревматология. – 1989. – № 4. – С. 54–59.
7. Кароли Н. А., Ребров А. П., Орлова Е. Е. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермии. Тезисы IV съезда ревматологов России. 23–26 мая 2005 г., г. Казань. – № 215.
8. Козлов В. И., Морков В. Ф., Кишко В. И., Соколов В. Г., Терман О. А. Лазерно-допплеровский метод исследования капиллярного кровотока // Известия АН, сер. физическая. – 1995. – Т. 59. – № 6. – С. 179–182.
9. Маколкин В. И., Бранько В. В., Богданова Э. А. Метод лазерной допплеровской флюметрии в кардиологии. – М., 1999.
10. Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. – М.: Медицина. – 1989. – 320 с.
11. Невская Т. А., Гусева Н. Г. Характеристика микроциркуляторных нарушений у больных первичным синдромом Рейно по данным видеокапилляроскопии // Клиническая ревматология. – 2007. – № 1. – С. 28–32.
12. Слуцкер Г. Е., Ратнер Г. Л. Комплексное лечение феномена Рейно. Методические рекомендации. – Куйбышев, 1990. – 32 с.
13. Слуцкер Г. Е. Фармакотерапия синдрома Рейно // Клиническая фармакология и терапия. – 1995. – № 4 (2). – С. 49–51.
14. Zufferey P., Depairon M., Chamot A. M., Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study // Clin Rheumatol. – 1992. – № 11 (4). – Р. 536–541.

Поступила 15.01.2009