

## Оценка клинической эффективности терапии простаноидами феномена Рейно при ревматических заболеваниях

Зухра Рифкатовна Багаутдинова<sup>1\*</sup>, Ильшат Равилевич Гайсин<sup>2</sup>,  
Марианна Михайловна Главатских<sup>2,3</sup>, Татьяна Анатольевна Брагина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский клиничко-диагностический центр, г. Ижевск, Россия;

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия;

<sup>3</sup>Удмуртский государственный университет, г. Ижевск, Россия

### Реферат

**Цель.** На основании клинических проявлений феномена Рейно (ФР) определить уровень выраженности ФР и оценить эффективность длительного лечения ФР у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) препаратами илопрост и алпростадил.

**Материал и методы.** Терапия по показаниям препаратами простаноидов (внутривенно илопрост, алпростадил или их комбинации) проведена 40 больным со вторичным ФР при РЗ. В течение 3-летнего наблюдения были оценены клиничко-инструментальные параметры (частота атак Рейно, образование дигитальных язв (ДЯ), интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)). В группу контроля были включены 30 пациентов с ФР на фоне РЗ, не получавшие терапию простаноидами. Методом факторного анализа определен показатель генерализованной выраженности ФР, на основании которого выделены уровни выраженности ФР.

**Результаты.** Шкала «Выраженность ФР», выявленная в ходе факторного анализа, как показатель генерализованного проявления ФР представляет собой среднее значение двух субшкал, первая из которых состояла из четырех показателей — «дигитальная язва», «дигитальные рубчики», «ампутация фаланг» и «частота атак Рейно», а вторая включала «интенсивность боли», «длительность болезни», «побеление пальцев». Проверка взаимосвязи, выявленной в ходе исследования субшкал, показала ее достоверность ( $r=0,294$ ;  $p=0,053$ ). Итоговый показатель выраженности ФР был равен  $1,51 \pm 0,86$ . Низкий уровень выраженности ФР имел значения ниже 0,65, высокий — свыше 2,37. При включении в исследование высокий уровень выраженности ФР определен у 16 (22,9%) пациентов, средний — у 43 (61,4%), низкий — у 11 (15,7%). Применение илопроста в лечении ФР было эффективным в заживлении ДЯ, и отмечено статистически значимое снижение генерализованного показателя выраженности ФР с  $2,25 [1; 3]$  до  $1,75 [1; 2]$  ( $p=0,012$ ). На фоне терапии алпростадилом отмечено статистически значимое урежение частоты атак с многократного в течение дня (более 1 раза в день) до 1 раза в месяц, уменьшение онемения во время атаки ФР, а также снижение уровня генерализованного показателя выраженности ФР с  $1,26 \pm 0,71$  до  $0,97 \pm 0,57$  ( $p=0,038$ ). Комбинация простаноидов имела противоречивый клинический эффект — боль и частота атак ФР уменьшились, но при этом было отмечено образование ДЯ и новые случаи ампутаций фаланг, терапия не оказала влияния на уровень выраженности ФР.

**Выводы.** На основании клинических проявлений ФР выделен генерализованный показатель выраженности ФР и определены уровни выраженности ФР. Лечение илопростом и алпростадилом оказывает существенное влияние на уменьшение клинических проявлений ФР при соответствующем снижении уровня его выраженности.

**Ключевые слова:** феномен Рейно, ревматические заболевания, генерализованный показатель выраженности феномена Рейно, простаноиды.

**Для цитирования:** Багаутдинова З.Р., Гайсин И.Р., Главатских М.М., Брагина Т.А. Оценка клинической эффективности терапии простаноидами феномена Рейно при ревматических заболеваниях. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 911–918. DOI: 10.17816/KMJ2018-911.

## Evaluation of clinical efficacy of prostanoid therapy for Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases

Z.R. Bagautdinova<sup>1</sup>, I.R. Gaisin<sup>2</sup>, M.M. Glavatskikh<sup>2,3</sup>, T.A. Bragina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Diagnostic Centre, Izhevsk, Russia;

<sup>2</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

<sup>3</sup>Udmurt State University, Izhevsk, Russia

### Abstract

**Aim.** On the basis of clinical manifestations of Raynaud's phenomenon (RP) to determine the RP expression level and to evaluate the long-term efficacy of treatment of RP in patients with rheumatic diseases (RD) with iloprost and alprostadil.

**Methods.** Treatment for indications with prostanoids (intravenous iloprost, alprostadil or their combinations) was administered to 40 patients with secondary RP in RD. During 3-year follow up, clinical instrumental parameters (frequency of attacks of Raynaud's, digital ulcers (DU) formation, pain intensity on visual analogue scale (VAS) were evaluated. The control group included 30 patients with RP in RD who did not receive prostanoid therapy. The method of factor analysis was used to determine the index of generalized expression of RP, on the basis of which the expression levels of the RP were determined.

**Results.** The "expression of RP" scale revealed in the course of factor analysis as an indicator of generalized manifestation of RP, is the average value of two subscales, the first one of which consisted of four indices — "digital ulcer", "digital pitting scars", "phalange amputation" and "Raynaud's attack frequency", and the second one included "intensity of pain", "duration of illness", "whitening of fingers". Verification of the correlation revealed during the study of subscales, showed its reliability ( $r=0.294$ ,  $p=0.053$ ). The final expression of RP was  $1.51 \pm 0.86$ . The low level of RP expression had values up to 0.65, high — over 2.37. When included in the study, a high level of RP expression was defined in 16 (22.9%) patients, medium — in 43 (61.4%), low — in 11 (15.7%). The use of iloprost in the treatment of RP was effective for healing of DU and a statistically significant decrease of the generalized expression of RP from 2.25 [1; 3] to 1.75 [1; 2] ( $p=0.012$ ) was observed. On alprostadil treatment, statistically significantly decreased frequency of attacks from multiple daily (more than once a day) to once a month and reduced numbness during RP attack were observed as well as a decrease of the level of generalized index of RP expression from  $1.26 \pm 0.71$  to  $0.97 \pm 0.57$  ( $p=0.038$ ). The combination of prostanoids had a contradictory clinical effect: the pain and frequency of RP attacks decreased, but the formation of DU and new cases of amputations of phalanges were registered, the treatment had no effect on the value of RP expression.

**Conclusion.** Based on the clinical manifestations of RP, a generalized index of RP severity was identified and the levels of RP severity were determined. Treatment with iloprost and alprostadil has a significant effect on reducing the clinical manifestations of RP with a corresponding decrease in its severity.

**Keywords:** Raynaud's phenomenon, rheumatic diseases, generalized severity index of Raynaud's phenomenon, prostanoids.

**For citation:** Bagautdinova Z.R., Gaisin I.R., Glavatskikh M.M., Bragina T.A. Evaluation of clinical efficacy of prostanoid therapy for Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 911–918. DOI: 10.17816/KMJ2018-911.

Феномен Рейно (ФР) характеризуется эпизодами (атаками, приступами) вазоспазма периферических сосудов микроциркуляторного русла на пальцах рук, ног и ассоциирован преимущественно с системными заболеваниями соединительной ткани, наиболее часто — с системной склеродермией (ССД; 96%), системной красной волчанкой (СКВ; 31%) и смешанным заболеванием соединительной ткани (86%) [1, 2]. Атака ФР сопровождается онемением, болью, покалыванием [1]. Субъективно пациентов беспокоит изменение окраски кожи кистей и/или стоп — побеление, посинение, покраснение вследствие спазма дигитальных артерий и дальнейшего восстановления кровотока [1].

В практике используется клинически валидированная шкала — счет состояния Рейно (Raynaud's Condition Score, RCS) [3]. Повторные атаки ФР приводят к развитию длительной ишемии пальцев, дигитальных язв (ДЯ) и при критической ишемии — дигитальной гангрены [4]. ДЯ очень болезненны, сохраняются долго, медленно заживают, имеют высокий риск инфицирования [4].

Терапия вторичного ФР заключается в первую очередь в лечении заболевания, лежащего в основе его развития [5]. Препаратами первой линии для лечения вторичного ФР из группы вазодилататоров являются блокаторы кальциевых каналов (БКК). Пациентам,

не отвечающим на лечение или имеющим противопоказания и побочные эффекты на данную группу препаратов, должны быть назначены препараты других групп, улучшающих вазодилатирующую функцию эндотелия: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, блокаторы эндотелиновых рецепторов, внутривенные простаноиды [6]. При наличии прогрессирующей дигитальной ишемии с высоким риском развития ДЯ применяются простаноиды [7]. Согласно российским клиническим рекомендациям по терапии ФР и ДЯ при ССД алпростадил следует назначать курсами по 20–60 мкг на инфузию по 10–15 внутривенных введений с периодичностью 2–3 раза в год, а илопрост — 20 мкг внутривенно по 0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 дней курсами 2–3 раза в год [8]. Несмотря на наличие знаний о клинических проявлениях ФР, прогнозировании прогрессирования дигитальной ишемии и возможности терапевтического воздействия для предупреждения их развития, в настоящее время нет единого инструмента, позволяющего оценить выраженность ФР и эффективность его терапии.

Цель работы — на основании клинических проявлений ФР определить уровень выраженности ФР и оценить эффективность длительного лечения ФР у больных РЗ препаратами илопрост и алпростадил.

В исследование были включены 40 пациентов (37 женщин и 3 мужчин) со вторичным ФР на фоне РЗ, которым в течение трех лет проводилась терапия простаноидами в условиях ревматологического отделения БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР», и 30 пациентов (29 женщин и 1 мужчина) контрольной группы со вторичным ФР на фоне РЗ, проходивших лечение в условиях 4-го ревматологического отделения ФГБНУ «НИИ Ревматологии имени В.А. Насоновой». Критериями включения в исследование были: ФР при РЗ, возраст старше 18 лет, с/без трофических нарушений (язва/некроз/рубчики). Тяжесть ФР (согласно 4-ступенчатой количественной системе выраженности проявлений ФР по Medsger's scale) и неэффективность БКК у 40 пациентов групп исследования обосновало целесообразность назначения препаратов из группы простаноидов. В группу контроля были включены пациенты, которым не проводилась терапия простаноидами, 13 (43,3%) из которых принимали БКК.

Возраст пациентов на момент включения в группу лечения простаноидами в среднем составил  $50,5 \pm 12,2$  лет. Диффузную форму ССД имели 11 (27,5%) пациентов, лимитированную — 19 (47,5%), перекрестный

синдром (ССД в сочетании с РА и с СКВ) — 2 (5%), остальные 8 (20%) пациентов — другие РЗ. Средняя длительность РЗ составила 6 лет [3; 11], длительность ФР — 10 лет [4; 15]. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту ( $49,9 \pm 12,3$  лет) с группой лечения простаноидами ( $p > 0,05$ ).

Большинство пациентов в группе контроля, как и в группах лечения простаноидами, имели ССД ( $p > 0,05$ ). Средняя длительность РЗ в группе контроля составила 12 [3; 14] лет ( $p > 0,05$ ), длительность ФР — 12 лет [7; 20] ( $p > 0,05$ ).

Клинически ФР у пациентов с РЗ проявлялся изменением цвета пальцев кистей, который сопровождался болью и/или онемением. Частота атак ФР оценивалась по трем категориям: 1 раз в месяц, 1 раз в день, чаще 1 раза в день. Методом факторного анализа была выявлена шкала «Выраженность ФР», которая состояла из двух субшкал «Признаки ФР» и «Тяжесть ишемии пальцев». Высокая согласованность частных показателей субшкал и самих субшкал позволила рассматривать шкалу «Выраженность ФР» как показатель генерализованного проявления ФР, на основании числового значения которого были определены границы уровней выраженности ФР.

В ходе наблюдения в зависимости от активности РЗ, больные продолжали получать базисные модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и глюкокортикоиды.

В зависимости от режима назначения простаноидов пациенты были распределены в три группы: группа А ( $n = 17$ ) — лечение алпростадилем («Вазпростан»<sup>®</sup>, UCSB), 10–40 мкг внутривенно капельно от 3 до 10 инфузий 1–3 курса в год; группа И ( $n = 10$ ) — илопростом («Иломедин»<sup>®</sup>, Bayer), 20 мкг внутривенно капельно с помощью инфузomата 3–5 дней по 1–2 курса в год; группа АИ ( $n = 13$ ) — алпростадилем и илопростом (два простаноида применялись последовательно при неэффективности терапии алпростадилем (сохранение частых атак ФР) или при непереносимости илопроста (снижение АД 90/60 мм рт. ст., головные боли, боли в месте введения препарата). Средний период между первым и последним введениями препаратов простаноидов составил 1,7 лет. В качестве поддерживающей терапии ФР между инфузиями простаноидов пациенты продолжали принимать препараты из группы БКК: амлодипин 2,5–10 мг/сут ( $n = 15$ ) или нифедипин 20 мг/сут ( $n = 8$ ).

Критериями эффективности терапии простаноидами стали: урежение частоты атак ФР, уменьшение интенсивности боли (по ВАШ)

и онемения в пальцах кистей (по авторским анкетам, заполняемым врачом и пациентом), констатация факта заживления ДЯ и отсутствие рецидива ДЯ, отсутствие новых случаев ампутаций по поводу гангрены. Клинические проявления ФР и генерализованный показатель выраженности ФР были взяты за основу оценки эффективности проводимой терапии.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России от 05 ноября 2013 г., аппликационный № 388.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0, SPSS v11.50. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. При проведении математического моделирования была проведена проверка на возможность моделирования с применением показателя асимметрии. Результаты позволили осуществить математическое моделирование. Для редукции данных использовался факторный анализ с использованием метода главных компонент. Расчет генерализованного показателя выраженности ФР осуществлялся при помощи сохранения значений фактора методом главных компонент и анализа согласованности показателя фактора. Различия и связь признаков считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

У 6 пациентов ССД была диагностирована в среднем через 3,5 [1; 7] года с начала появления первого не-Рейно-симптома. В 24 случаях диагноз ССД был установлен в среднем через 7 [2; 14,5] лет от дебюта ФР. У 21 пациента ФР и ССД диагностированы одновременно.

При включении в исследование пациенты группы лечения простаноидами имели трофические нарушения в виде ДЯ ( $n = 11$ ; 27,5%) и дигитальных рубчиков (ДР) ( $n = 15$ ; 37,5%), ампутации фаланг — 2 (5%) пациента. В группе контроля ДЯ в анамнезе были у 3 (10%) пациентов, ДР — 9 (30%) пациентов, ампутации фаланг — 0.

В ходе применения факторного анализа было получено двухкомпонентное решение, объясняющее 45,17% дисперсии вошедших в него показателей. Наибольший вклад в объяснение шкалы «Выраженность ФР» вносила выявленная латентная переменная первого фактора (субшкалы) — показатель «ДЯ» ( $r = 0,84$ ), далее — «ДР» ( $r = 0,754$ ), затем — «ампутации фаланг» ( $r = 0,730$ ), наименьший — «частота атак Рейно» ( $r = 0,49$ ). Оценка согласованности первой субшкалы, вошедшей в общий фактор, реализовывалась при помощи расчета

показателя альфа Кронбаха. Значение данного показателя составило 0,84, что говорит о высокой согласованности частных показателей. Таким образом, первую субшкалу, которую мы назвали «Тяжесть ишемии пальцев», составили следующие показатели: 1) отсутствие (0) или наличие (1) ДЯ; 2) отсутствие (0) или наличие (1) ДР; 3) отсутствие (0) или наличие (1) ампутаций фаланг; 4) частота атак Рейно: постоянно — 1 раз в день и 1 раз в месяц (0) или постоянно — более 1 раза в день (1). Описательные статистики значений «Тяжесть ишемии пальцев» представлены следующим образом: среднее значение — 1,38; минимум — 0; максимум — 4; среднеквадратичное отклонение — 1,1; асимметрия — 0,92; эксцесс — 0,12.

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

Компоненты второго фактора составили 21% переменных и 45,17% общей дисперсии. Наибольший вклад в объяснение шкалы «Выраженность ФР» вносила выявленная латентная переменная второго фактора (субшкалы) — показатель «интенсивность боли» ( $r = 0,95$ ), далее — «длительность болезни» ( $r = 0,93$ ), затем — «побеление пальцев» ( $r = 0,50$ ), наименьший — «покраснение пальцев» ( $r = 0,45$ ). Оценка согласованности субшкал без показателя «покраснение пальцев» — 0,65, что говорит о достаточной согласованности частных показателей. Значение показателя альфа Кронбаха составило 0,60, что говорит о высокой согласованности частных показателей. Таким образом, вторую субшкалу под названием «Признаки ФР» составляют показатели: 1) интенсивность боли (по ВАШ) до 36 мм (0) или локализация боли свыше 36 мм (1); 2) длительность болезни до 11 лет (0) или длительность болезни более 11 лет (1); 3) отсутствие побеления пальцев (0) или его наличие (1). Распределение показателя интенсивности боли близко к нормальному, следовательно, критической границей является среднее значение — 36 мм (рис. 1).

Описательные статистики значений «Признаки феномена Рейно» представлены следующим образом: среднее значение — 1,64; минимум — 0; максимум — 3; среднеквадратичное отклонение — 1,17; асимметрия — -0,11; эксцесс — -1,02.

Распределение второй субшкалы близко к нормальному, хотя и характеризуется небольшой отрицательной асимметрией. Данный факт

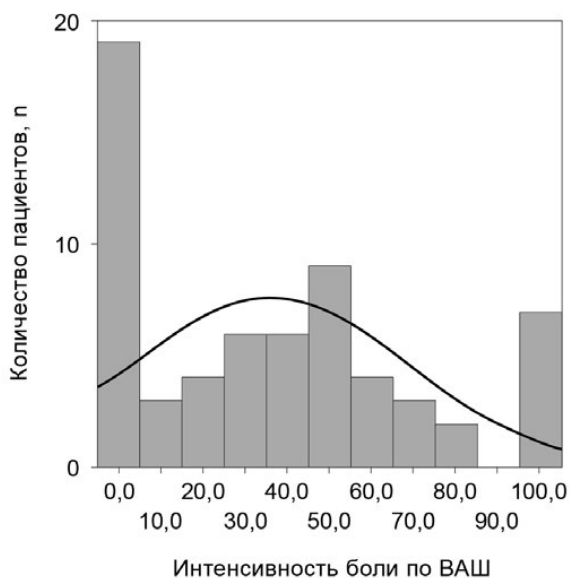


Рис. 1. Диаграмма распределений показателя «интенсивность боли»

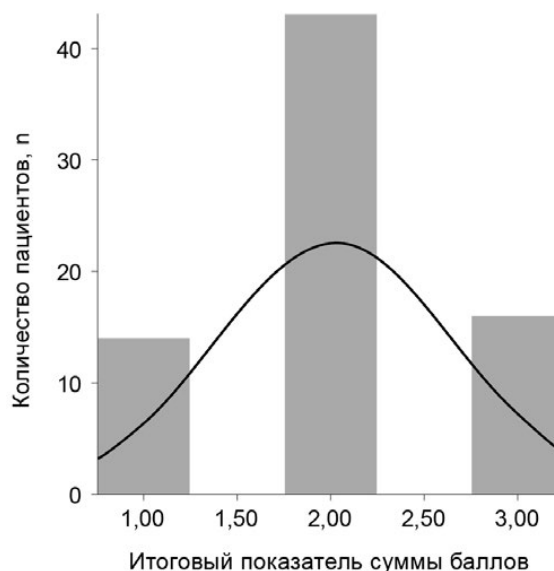


Рис. 2. Распределение значений уровня выраженности

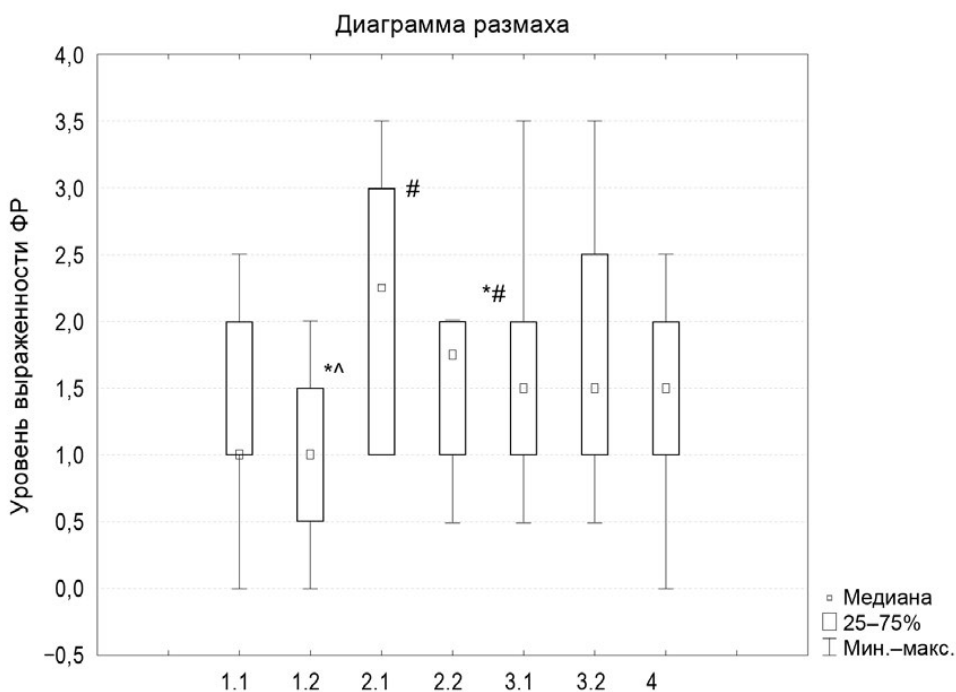


Рис. 3. Динамика генерализованных показателей в группах лечения протаноидами и в группе контроля

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

Таблица 1. Динамика основных характеристик феномена Рейно на фоне лечения простаноидами

	Группа контроля (n=30)	Группа А (n=17)		Группа И (n=10)		Группа АИ (n=13)		Межгрупповое р <sup>#</sup>	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль в пальцах (ВАШ, мм) Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,5 [0; 35]	32 [0; 52]	0* [0; 50]	50 [40; 55]	43,5 [20; 57]	75^^ [50; 100]	40*^ [31; 66]	$p_{И-АИ} > 0,05$ $p_{А-И} > 0,05$ $p_{А-АИ} = 0,013$	$p_{И-АИ} > 0,05$ $p_{А-И} > 0,05$ $p_{А-АИ} = 0,015$
Онемение пальцев, % (число пациентов)	80 (24)	64,7 (11)	17,6** (3)^^^	70 (7)	70 (7)	92,3 (12)	92,3 (12)	$p_{И-АИ} = 0,03$ $p_{А-АИ} = 0,01$ $p_{А-И} > 0,05$	$p_{И-АИ} = 0,03$ $p_{А-АИ} = 0,002$ $p_{А-И} = 0,008$
Рецидив язв (количество случаев)	3	—	0	—	0	—	1–3	—	>0,05
Ампутации фаланг (количество случаев)	0	0	0	5	0	0–7	0–7	>0,05	>0,05
Частота ФР, % (число пациентов)									
1	37 (11)	5,9 (1)	35,3 (6)*	0 (0)	40 (4)	7,7 (1)	38,5 (5)	>0,05	>0,05
2	30 (9)	11,8 (2)	17,6 (3)	10 (1)	30 (3)	7,7 (1)	7,7 (1)	>0,05	>0,05
3	33 (10)	82,3 (14)^^	47,1 (8)*^	90 (9)^^	30 (3)*	84,6 (11)^^	53,8 (7)	>0,05	>0,05

Примечание: \* — р по критерию Вилкоксона при сравнении с исходными показателями <0,05; \*\* — р<0,01; # — по двустороннему критерию Манна — Уитни при сравнении различий между группам лечения простаноидами; ^ — по двустороннему критерию Манна — Уитни при сравнении различий между группами лечения простаноидами и группой контроля р<0,05; ^^ — р<0,01; ^^ — р<0,001. Рецидив язв: 0 — нет новых язв; 1 — 1 новая язва; 2 — 2 новые язвы, 3 — 3 новые язвы. Частота ФР: 1 — 1 раз в месяц; 2 — 1 раз в день; 3 — чаще 1 раза в день (многократно в течение дня).

может быть объяснен природой самого кон- структа — большинство пациентов имеют дан- ные симптомы.

Проверка взаимосвязи, выявленной в ходе исследования субшкал, показывает ее достовер- ность ( $r=0,294$ ;  $p=0,053$ ). Следовательно, сред- ний показатель баллов первой и второй субшкал составляет итоговый показатель выраженности ФР. Таким образом, доказаны наличие латентной переменной «Выраженность ФР», выявленной в ходе факторного анализа, высокая согласован- ность частных показателей субшкал и самих субшкал, что позволяет рассматривать его как показатель генерализованного проявления ФР.

Распределение итогового показателя близ- ко к нормальному, что позволяет применить его для определения границ уровней выражен- ности ФР (рис. 2). Выраженный ФР составили значения  $1,51 \pm 0,86$  ( $M \pm Std. Deviation$ ). Низ- кий уровень выраженности ФР имел значения до 0,65, высокий — свыше 2,37.

При включении в исследование большин- ство пациентов (43; 61,4%) имели средний уровень выраженности ФР. Высокий уровень выраженности ФР определен у 16 (22,9%) па- циентов, низкий — у 11 (15,7%). Для каждой группы был рассчитан генерализованный по- казатель выраженности ФР (Ме [25-й; 75-й пер- центили]), на основании которого определены уровень выраженности ФР и динамика его на фоне терапии простаноидами (рис. 3).

За три года наблюдения и лечения отмече- но улучшение со стороны ФР, однако в то же время отмечены рецидивы ДЯ, а также случаи ампутаций фаланг по поводу некрозов и ган- грены. Ниже представлена табл. 1, подробно характеризующая ФР у пациентов с РЗ, вклю- ченных в исследование.

На фоне терапии илопростом (группа И) не отмечено ни одного случая образования но- вых ДЯ и ампутаций. Боль (по ВАШ) в об- ласти пальцев недостоверно уменьшилась

на 13 % ( $p > 0,05$ ). При этом илопрост, по мнению пациентов, не оказал влияния на онемение пальцев. Число больных, отметивших онемение в группе И, было меньше, по сравнению с группой АИ, до и после лечения ( $p < 0,05$ ) и больше, в сравнении с группой А, после лечения ( $p < 0,01$ ). При включении в исследование 9 (90 %) пациентов имели частоту атак Рейно более 1 раза в день, что было статистически значимо выше, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ). Частота атак ФР уменьшилась с многократного в течение дня до 1 раза в месяц у 4 (40 %) пациентов ( $p < 0,05$ ), с многократного в течение дня до 1 раза в день — у 2 (20 %) пациентов, у 4 (40 %) — не изменилась. Было отмечено статистически значимое снижение генерализованного показателя выраженности ФР с 2,25 [1; 3] до 1,75 [1; 2] ( $p = 0,012$ ) на фоне терапии илопростом, но уровень выраженности ФР был достоверно выше, по сравнению с пациентами, получившими лечение алпростадиллом (до лечения  $p = 0,027$ ; после лечения  $p = 0,04$ ).

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

На фоне комбинированной терапии алпростадиллом и илопростом (группа АИ) было отмечено образование новых ДЯ у половины больных. Ампутации фаланг пальцев проводились до и после лечения с одинаковой частотой. Боль по ВАШ статистически значимо уменьшилась на 47 % ( $p < 0,05$ ). Онемение пальцев сохранилось у такого же числа пациентов,

как до лечения ( $n = 12$ ). При включении в исследование 11 (84,6 %) пациентов имели многократные атаки Рейно в течение, что было чаще, чем у пациентов в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Частота атак ФР уменьшилась с многократного в течение дня до 1 раза в месяц у 4 (30,8 %) больных ( $p > 0,05$ ), у 7 (53,8 %) пациентов сохранилась чаще 1 раза в день, осталась без изменений (1 раз в день и 1 раз в месяц) — по 1 (7,6 %) случаю. В данной группе ФР был выраженным по генерализованному показателю ФР, и терапия не оказала влияния на уровень выраженности ФР.

Таким образом, методом факторного анализа нами был выделен генерализованный показатель выраженности ФР и определен уровень выраженности ФР. Для каждого пациента был вычислен генерализованный показатель выраженности ФР и его средний показатель в группах исследования.

Так, в группе пациентов, леченных илопростом, был определен высокий уровень выраженности ФР, что, в свою очередь, подтверждает правильность тактики ведения этих пациентов и назначения более активного и длительно действующего простаноида. Низкий уровень выраженности ФР был определен у пациентов, леченых алпростадиллом. Данный препарат был назначен пациентам в связи с неэффективностью первой линии препаратов из группы БКК. В группе АИ, как и в группе контроля, определен средний уровень выраженности ФР. В отличие от группы контроля, наличие активных ДЯ и ампутиаций фаланг стало показанием для начала терапии одним из простаноидов с дальнейшим «переключением» на другой простаноид вследствие неэффективности или непереносимости предыдущего препарата.

Согласно данным Алекперова Р.Т., ДР и ДЯ являются результатом прогрессирования дигитальной ишемии и вносят неоспоримый вклад в утяжеление течения ФР [1]. В нашем исследовании показано, что кроме данных проявлений ишемии вклад в выраженность ФР вносят также интенсивность боли при атаке Рейно и длительность РЗ.

Эффективность препаратов из группы вазодилаторов оценивается по их влиянию на частоту, продолжительность атак Рейно, уменьшение боли и онемения при атаке Рейно, а также на заживление ДЯ и профилактику развития новых ДЯ [10–12]. Применение показателя генерализованной выраженности ФР (как единого инструмента) позволяет не только объективизировать, но и оценить в динамике основные проявления ФР, то есть найден новый подход

к оценке выраженности ФР и эффективности его терапии.

Терапия илопростом и алпростадилом в группах И и А существенно уменьшила клинические проявления ФР при соответствующем снижении уровня его выраженности ( $p < 0,05$ ). В группе АИ за три года наблюдения существенных изменений по счету состояния Рейно и уровню выраженности ФР не произошло.

## ВЫВОДЫ

Новый метод оценки уровня выраженности феномена Рейно с помощью генерализованного показателя позволяет объективизировать эффективность его терапии и может быть рекомендован для использования в повседневной практике врача-ревматолога.

Лечение илопростом и алпростадилом оказывает существенное влияние на уменьшение клинических проявлений феномена Рейно при соответствующем снижении уровня его выраженности.

При высоком уровне выраженности ФР показана терапия илопростом, при низком уровне выраженности ФР и неэффективности БКК — алпростадилом.

В нашем наблюдении за 3 года на фоне комбинированной терапии алпростадилом и илопростом у больных не наблюдалось клинически значимого улучшения со стороны феномена Рейно.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема. *Альманах клинической медицины*. 2014; 35: 94–100. [Alekerov R.T. Raynaud's syndrome as a multidisciplinary problem. *Al'manakh klinicheskoy med-*

*itsiny*. 2014; 35: 94–100. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2014-35-94-100.

2. Prete M., Fatone M.C., Favoino E., et al. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 655–667. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.001.

3. Merkel P., Herlyn K., Martin R., et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 2002; 9: 2410–2420. DOI: 10.1002/art.10486.

4. Silva I., Almedia J., Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (2): 140–152. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.009.

5. Baumhäkel M., Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010; 6: 207–214. DOI: 10.2147/VHRM.S5255.

6. Hughes M., Herrick A.L. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (1): 14–25. DOI: 10.1093/rheumatology/kew047.

7. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., et al. Update of EULAR recommendation for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (8): 1327–1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.

8. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2017; 150–151. [*Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya*. (Russian clinical recommendations. Rheumatology.) Ed. by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media 2017; 150–151. (In Russ.)]

9. Ананьева Л.П. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). *Фарматека*. 2014; 10: 79–86. [Anan'eva L.P. Treatment of systemic sclerosis in accordance with national guidelines and recommendations of the European League against Rheumatism (EULAR). *Farmateka*. 2014; 10: 79–86. (In Russ.)]

10. Гусева Н. Вазапостан в комплексном лечении системной склеродермии и синдрома Рейно. *Врач*. 2006; 5: 46–50. [Guseva N. Vazaprostan in treatment of systemic scleroderma and Raynaud's syndrome. *Doctor*. 2006; 5: 46–50. (In Russ.)]

11. Levien T.L. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vascular Health and Risk Management*. 2010; 6: 167–177. DOI: 10.2147/VHRM.S4551.

12. Tingey Th., Shu J., Smuczek J., Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2013; 65 (9): 1460–1471. DOI: 10.1002/acr.22018.