

Периферическая артериальная болезнь в ревматологии

Середавкина Н.В.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Глухова С.И.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — оценить частоту поражения сосудов по типу облитерирующего тромбангиита (ОТ) и его взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материал и методы. В исследование включено 172 пациента (30 мужчин и 142 женщины): 22 (13%) с изолированным «первичным» АФС (ПАФС), 66 (38%) с СКВ и 84 (49%) с СКВ + АФС. Медиана возраста составила 36 [30; 46] лет. Длительность болезни в группе СКВ + АФС была больше, чем в группах ПАФС и СКВ (медиана — соответственно 17 [9; 21]; 5 [2; 13] и 7 [3; 12] лет; $p < 0,05$). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в связи с обострением основного заболевания и прошли комплексное обследование.

Результаты и обсуждение. Поражение сосудов по типу ОТ было зарегистрировано у 17 (10%) из 172 пациентов: 1 с ПАФС, 13 с СКВ + АФС и 3 с СКВ. На развитие ОТ у больных СКВ + АФС влияли следующие факторы: дислипидемия (отношение шансов, ОШ 10,74; 95% доверительный интервал, ДИ 3,29–34,99; $p < 0,01$), артериальная гипертензия (ОШ 7,19; 95% ДИ 1,98–26,07; $p < 0,01$) и синдром Рейно (ОШ 7,72; 95% ДИ 2,61–22,82, $p < 0,01$). В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой число асептических некрозов костей, число язв голеней за весь срок заболевания, тип тромбоза, длительность АФС, дебют заболевания с признаков АФС, сетчатое ливедо, повышенные уровни IgG-антител к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину 1, общего холестерина, СРБ и увеличение числа лейкоцитов ассоциируются с большей вероятностью развития ОТ у больных СКВ и/или АФС.

Заключение. Факторами риска развития ОТ у больных СКВ и АФС являются асептические некрозы костей, трофические язвы голеней, длительность АФС, сетчатое ливедо, повышенные уровни IgG-антител к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину 1, общего холестерина, СРБ и увеличение числа лейкоцитов

Ключевые слова: облитерирующий тромбангиит; антифосфолипидные антитела; системная красная волчанка; антифосфолипидный синдром.

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для цитирования: Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Глухова СИ, Лиля АМ. Периферическая артериальная болезнь в ревматологии. Современная ревматология. 2025;19(6):48–55. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-48-55>

Peripheral arterial disease in rheumatology

Seredavkina N.V.¹, Rhesetnyak T.M.^{1,2}, Glukhova S.I.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to assess the frequency of thromboangiitis obliterans (TAO) vascular lesions and its association with clinical and laboratory manifestations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. The study included 172 patients (30 men and 142 women): 22 (13%) with isolated “primary” APS (pAPS), 66 (38%) with SLE, and 84 (49%) with SLE + APS. The median age was 36 [30; 46] years. Disease duration in the SLE + APS group was longer than in the pAPS and SLE groups (median 17 [9; 21], 5 [2; 13], and 7 [3; 12] years, respectively; $p < 0.05$). All patients were hospitalized at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology due to exacerbation of the underlying disease and underwent a comprehensive examination.

Results and discussion. Vascular lesions of the TAO type were recorded in 17 (10%) of 172 patients: 1 with pAPS, 13 with SLE + APS, and 3 with SLE. The development of TAO in patients with SLE + APS was influenced by the following factors: dyslipidemia (odds ratio, OR 10.74; 95% confidence interval, CI 3.29–34.99; $p < 0.01$), arterial hypertension (OR 7.19; 95% CI 1.98–26.07; $p < 0.01$), and Raynaud’s syndrome (OR 7.72; 95% CI 2.61–22.82; $p < 0.01$). As a result of multivariate analysis, a prognostic model was obtained, according to which the number of aseptic bone necroses, the number of lower leg ulcers over the entire disease course, the type of thrombosis, APS duration, disease onset with APS manifestations, livedo reticularis, elevated levels of IgG antibodies to cardiolipin, to β_2 -glycoprotein 1, total cholesterol, C-reactive protein (CRP), and an increase in leukocyte count are associated with a higher probability of TAO development in patients with SLE and/or APS.

Conclusion. Risk factors for the development of TAO in patients with SLE and APS are aseptic bone necroses, trophic ulcers of the lower legs, APS duration, livedo reticularis, elevated levels of IgG antibodies to cardiolipin, to β_2 -glycoprotein 1, total cholesterol, CRP, and an increased leukocyte count.

Keywords: *thromboangiitis obliterans; antiphospholipid antibodies; systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome.*

Contact: *Nataliya Valerievna Sereдавкина; n_sereдавкина@mail.ru*

For citation: *Sereдавкина NV, Rheshetnyak TM, Glukhova SI, Lila AM. Peripheral arterial disease in rheumatology. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(6):48–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-48-55>*

«Периферическая артериальная болезнь» (ПАБ) — один из терминов, характеризующих хроническое окклюзионное заболевание артерий верхних и нижних конечностей. Приблизительно 70% пациентов с ПАБ старше 50 лет страдают облитерирующим заболеванием артерий атеросклеротического происхождения, 20% — облитерирующим тромбангиитом (ОТ) и оставшиеся 10% имеют васкулопатию на фоне сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний и др. [1]. ОТ, или болезнь Винивартера—Бюргера — сегментарный тромботический острый и хронический воспалительный процесс в мелких и средних артериях и венах, преимущественно верхних и нижних конечностей, но в редких случаях могут вовлекаться церебральные, коронарные, почечные и мезентериальные сосуды [2]. Заболевание поражает молодых мужчин и характеризуется болью в ногах, перемежающейся хромотой и ишемическими изменениями — от цианоза до язв или сухой гангрены. За 120 лет с момента описания ОТ концепция его диагностики и механизма развития изменилась: была выявлена взаимосвязь курения с прогрессированием и прогнозом заболевания. Обнаружена связь ОТ с главным комплексом гистосовместимости (антигенами HLA-A9, HLA-B54-MICA-1.4, HLA-DRB1, HLA-DPB1), выделена также отдельная форма ОТ, ассоциированная с антифосфолипидными антителами (аФЛ) [3].

К классическим аФЛ относятся: антитела к кардиолипину (аКЛ), антитела к β_2 -гликопротеину 1 (β_2 ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА), которые входят в классификационные критерии и системной красной волчанки (СКВ) [4], и антифосфолипидного синдрома (АФС) [5].

СКВ — хроническое полисиндромное заболевание, которое наблюдается преимущественно у молодых женщин и девушек и возникает на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам, с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления и поражением различных органов и систем [6]. АФС наиболее часто диагностируется при СКВ, относится к приобретенным тромбофилическим заболеваниям и характеризуется рецидивирующими тромбозами и акушерской патологией на фоне повышенного синтеза антител к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипид-связывающим белкам крови [7]. Поскольку изолированный «первичный» АФС (ПАФС) может быть вариантом дебюта СКВ, достоверный диагноз можно установить только в процессе длительного наблюдения за пациентами (≥ 5 лет после начала заболевания, этот срок сокращен до 3 лет в критериях 2023 г.) [5].

СКВ и АФС развиваются у молодых социально активных мужчин и женщин детородного возраста, относятся к прогрессирующим заболеваниям и в отсутствие лечения могут привести к неконтролируемой выработке антител, повреждению внутренних органов вплоть до полиорганной недостаточности и летального исхода [8]. В свою очередь, прогрессирующее течение ОТ в рамках СКВ и АФС обуславливает

развитие критической ишемии, неэффективность эндоваскулярной реконструкции сосудистого русла (рецидивирующие тромбозы стентов и/или сосудов после хирургического вмешательства), ампутацию конечности и инвалидизацию. В свете этого актуальность приобретают диагностика ОТ на ранней стадии, выявление и модификация факторов риска, а также своевременное назначение лечения.

Цель исследования — оценить частоту поражения сосудов по типу ОТ и его взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями у больных СКВ и АФС.

Материал и методы. В исследование включено 172 пациента (30 мужчин и 142 женщины): 22 (13%) с изолированным ПАФС, 66 (38%) с СКВ и 84 (49%) с СКВ + АФС. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 36 [30; 46] лет. Длительность болезни в группе СКВ + АФС была больше, чем в группах ПАФС и СКВ (медиана — соответственно 17 [9; 21]; 5 [2; 13] и 7 [3; 12] лет; $p < 0,05$). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в связи с обострением основного заболевания.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол №25 от 19.12.2019).

Пациентам выполнено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая ультразвуковую доплероскопию периферических сосудов, магнитно-резонансную томографию суставов и компьютерную томографию органов грудной клетки по показаниям. Ангиография по показаниям была проведена по месту жительства пациентов.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Medcalc. При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]). Для описания распределения качественного признака рассчитывалась его абсолютная и относительная (в процентах) частота. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении двух групп, использовали критерий Манна—Уитни. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования применяли критерий Пирсона χ^2 , при наличии минимального предполагаемого числа < 10 — точный критерий Фишера. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью метода Спирмена. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнено с помощью метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена посредством логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка. Для анализа диагностической эффектив-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of the examined patients

Показатель	ПАФС	СКВ + АФС	СКВ	Всего
Всего, n (%)	22 (13)	84 (49)	66 (38)	172
Женщины, n (%)	12 (55)	69 (82)	61 (92)	142 (83)
Мужчины, n (%)	10 (45)	15 (18)	5 (8)	30 (27)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38 [33; 43]	39 [32; 48]	35 [26; 45]	36 [30; 46]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	5 [2; 13]	17 [9; 21]	7 [3; 12]	11 [5; 19]
Длительность наблюдения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	0,5 [0,3; 5]	8 [1; 14]	1 [0,4; 5]	3 [0,5; 10]
Тромбозы, n (%)*:				
артериальные*	18 (82)	67 (80)	11 (16)	96 (56)
венозные*	3 (14)	16 (19)	0	19 (11)
комбинированные*	8 (36)	27 (32)	8 (12)	43 (25)
	7 (32)	24 (29)	3 (5)	34 (20)
ТЭЛА, n (%)*	7 (32)	14 (17)	2 (3)	23 (13)
СПП, n (%)**	5/8 (63)	33/43 (77)	7/21 (33)	45/72 (63)
Позитивность по аФЛ (среднепозитивный или более высокий уровень хотя бы 1 из субтипов аФЛ), n (%)	22 (100)	80 (95)	4 (6)	106 (62)
Позитивность по ВА, n (%)***	14/16 (88)	52/64 (81)	3/66 (5)	69/146 (47)
SLEDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]				
Степень активности СКВ по SLEDAI, n (%):				
3-я	—	4 [2; 7]	6 [4; 12]	—
2-я	—	10 (12)	17 (26)	—
1-я	—	18 (22)	21 (32)	—
	—	56 (67)	28 (42)	—
Поражение сосудов по типу ОТ, n (%)*	1 (5)	13 (15)	3 (5)	17 (10)

Примечание. ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; СПП — синдром потери плода; SLEDAI (systemic lupus erythematosus activity index) — индекс активности СКВ. * — $p < 0,05$; ** — в числителе представлено число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе — число беременностей на фоне болезни; *** — в числителе представлено число больных с ВА, в знаменателе — число больных без антикоагулянтной терапии, у которых исследовали ВА.

ности лабораторных тестов и построенных прогностических моделей использовалась характеристическая кривая — ROC-кривая (receiver operating characteristic, «кривая ошибок»), отражающая зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 — специфичность). Клиническая информативность лабораторного теста определялась тем, насколько высоко лежит его ROC-кривая: чем ближе к диагонали, тем ниже точность прогностической силы. Универсальным методом оценки ROC-кривых является вычисление площади под кривой (area under the curve, AUC), изменяющейся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила).

Результаты. Поражение сосудов по типу ОТ было зарегистрировано у 17 (10%) из 172 пациентов: 1 с ПАФС, 13 с СКВ + АФС, 3 с СКВ. Все больные были разделены на две группы: группа ОТ ($n=17$) и группа без ОТ ($n=155$; табл. 2).

Длительность АФС и длительность наблюдения были больше в группе ОТ, тромбозы в целом и комбинированные тромбозы в частности, а также артериальная гипертензия (АГ) чаще отмечались у больных ОТ, тогда как в группе без ОТ чаще развивались венозные тромбозы. Кроме того, у больных ОТ наблюдался высокопозитивный уровень IgG-аКЛ и IgG-а β 2ГП1 по сравнению с больными без ОТ (см. табл. 2).

Для оценки влияния различных факторов, связанных с СКВ и АФС, на прогноз ОТ в качестве первого шага были рассчитаны коэффициенты корреляции имеющегося ОТ с различными показателями, являющимися как клиническими проявлениями, так и факторами риска тромбоза у больных СКВ и АФС (табл. 3).

Наиболее значимая положительная корреляция ОТ обнаруживалась с дистальными некрозами, тромбозами артерий нижних конечностей и дислипидемией, а отрицательная — с уровнем анти-Ro/SSA и анти-La/SSB.

Одномерный регрессионный анализ показал, что на развитие ОТ у больных СКВ и АФС влияли следующие факторы: дислипидемия (отношение шансов, ОШ 10,74; 95% доверительный интервал, ДИ 3,29–34,99; $p < 0,01$), АГ (ОШ 7,19; 95% ДИ 1,98–26,07; $p < 0,01$) и синдром Рейно (ОШ 7,72; 95% ДИ 2,61–22,82; $p < 0,01$).

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, согласно которой уровни IgG аКЛ, IgG а β 2ГП1, число асептических некрозов костей, число язв голеней за весь срок заболевания, тип тромбоза, длительность АФС, дебют заболевания с признаков АФС, сетчатое ливедо, увеличение числа лейкоцитов, повышенный уровень общего холестерина и СРБ ассоциируются с большей вероятностью развития ОТ. На основе пошаговой логистической регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от наличия поражения сосудов
Table 2. Characteristics of patients depending on vascular lesions

Показатель	Пациенты с ОТ (n=17)	Пациенты без ОТ (n=155)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	46 [29; 52]	36 [30; 44]
Пол, n (%): женщины/мужчины	12 (71)/5 (29)	130 (84)/25 (26)
СКВ, n (%)	3 (18)	63 (41)
СКВ + АФС, n (%)	13 (76)	71 (46)
ПАФС, n (%)	1 (6)	21 (14)
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [1; 19]	6,8 [1,5; 17]
Длительность АФС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	17 [10; 19,4]*	1,7 [0,1; 12,2]*
Длительность наблюдения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	10 [1,6; 16]*	2,6 [0,4; 9]*
Дебют с признаков АФС, n (%)	9 (53)	47 (30)
Тромбозы, n (%)*: артериальные венозные* комбинированные*	15 (88)* 2 (13) 3 (20)* 10 (67)*	81 (52)* 17 (21) 40 (49)* 24 (29)*
ТЭЛА, n (%)	4 (24)	19 (12)
ОНМК, n (%)	5 (29)	27 (17)
ИМ, n (%)	1 (6)	4 (3)
Число асептических некрозов костей, n (%)	7 (41)	14 (9)
Число язв голеней за весь срок заболевания, n (%)	14 (82)	9 (6)
АГ, n (%)*	14 (82)*	61 (39)*
Синдром Рейно, n (%)	6 (35)	13 (8)
Ливедо, n (%)	8 (47)	29 (19)
Позитивность по ВА, n (%)	12 (75) из 16, не получавших АК	57 (70) из 81, не получавшего АК
IgG-аКЛ, GPL, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	92,9 [41,8; 120,0]*	13,9 [2,7; 89,8]*
IgM-аКЛ, GPL, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [0,6; 17,9]	2,1 [0,7; 10,6]
IgG-аβ ₂ ГП1, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	100 [37,7; 100,0]*	7,4 [2,5; 76,1]*
IgM-аβ ₂ ГП1, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,1; 10,4]	1,7 [0,5; 6,1]
аДНК, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,2 [20,0; 109,0]	29,7 [14,5; 76,9]
анти-Ro/SSA, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 0,1]	2,8 [1,2; 136,0]
анти-La/SSB, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	0,1 [0,1; 0,4]	2,6 [1,1; 6,4]
С3-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,76 [0,68; 0,93]	0,89 [0,77; 1,08]
С4-компонент комплемента, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,13 [0,06; 0,17]	0,15 [0,11; 0,19]
АНФ+, n (%)	16 (94)	147 (95)
SLEDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 8]	4 [2; 8]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	2,8 [0,7; 6,5]	1,3 [0,5; 2,8]
Гемоглобин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	122,5 [100,0; 138,0]	125,5 [114,0; 135,0]
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,7 [5,8; 10,1]	5,8 [4,4; 7,7]

Продолжение табл. 2

Показатель	Пациенты с ОТ (n=17)	Пациенты без ОТ (n=155)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$, Ме [25-й; 75-й перцентили]	166,5 [107,0; 153,9]	223,0 [169,0; 275,0]
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,4 [4,1; 5,4]	4,8 [4,2; 5,5]

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда; АК — антикоагулянты; АДНК — антитела к двуспиральной ДНК; анти-Ro/SSA — антитела к цитоплазматическому антигену SSA(Ro), анти-La/SSB — антитела к цитоплазматическому антигену SSB(La); АНФ — антинуклеарный фактор. * $p < 0,05$ при сравнении двух групп между собой.

оценить прогноз (П) развития ОТ у больных СКВ и АФС:

$$Y = -16,37 + 0,014 \cdot X_1 + 0,019 \cdot X_2 + 1,94 \cdot X_3 + 1,407 \cdot X_4 + 0,84 \cdot X_5 + 0,069 \cdot X_6 + 1,774 \cdot X_7 + 0,470 \cdot X_8 + 0,651 \cdot X_9 - 1,449 \cdot X_{10} - 0,053 \cdot X_{11},$$

где X_1 — уровень IgG аКЛ, абсолютные значения, GPL; X_2 — уровень IgG $\alpha\beta_2\text{ГП}_1$, абсолютные значения, Ед/мл; X_3 — число асептических некрозов костей; X_4 — число язв голени за весь срок заболевания; X_5 — тип тромбоза (0 — нет тромбоза,

1 — артериальный, 2 — венозный, 3 — сочетанный тромбоз); X_6 — длительность АФС, годы; X_7 — дебют заболевания с проявлений АФС (0 — нет, 1 — есть); X_8 — число лейкоцитов периферической крови, абсолютные значения, $\cdot 10^9/\text{л}$; X_9 — уровень общего холестерина в крови, абсолютные значения, ммоль/л; X_{10} — сетчатое ливедо (0 — нет, 1 — есть); X_{11} — уровень СРБ в крови (в отсутствие признаков инфекции), абсолютные значения, мг/л.

При значении $P > 0,5$ больной СКВ и/или АФС входит в группу высокого риска развития поражения сосудов по типу ОТ.

При оценке эффективности полученной прогностической модели использовался анализ ROC-кривых. Уровень значения данной модели статистически значимый ($p < 0,001$). Площадь под кривой (AUC) составила 0,958, 95% ДИ — 0,92–0,98, чувствительность — 94,1%, специфичность — 85,8, положительная прогностическая точность — 96% (см. рисунок). Коэффициент R^2 Найджелкера — 0,67, предсказательная ценность положительного результата — 84,6%, предсказательная ценность отрицательного результата — 96,2%, отношение правдоподобия положительного результата — 6,63, отношение правдоподобия отрицательного результата — 1,1, частота ложных срабатываний — 1%, индекс Юдена — 0,799. Все эти показатели свидетельствовали о статистической значимости данной модели.

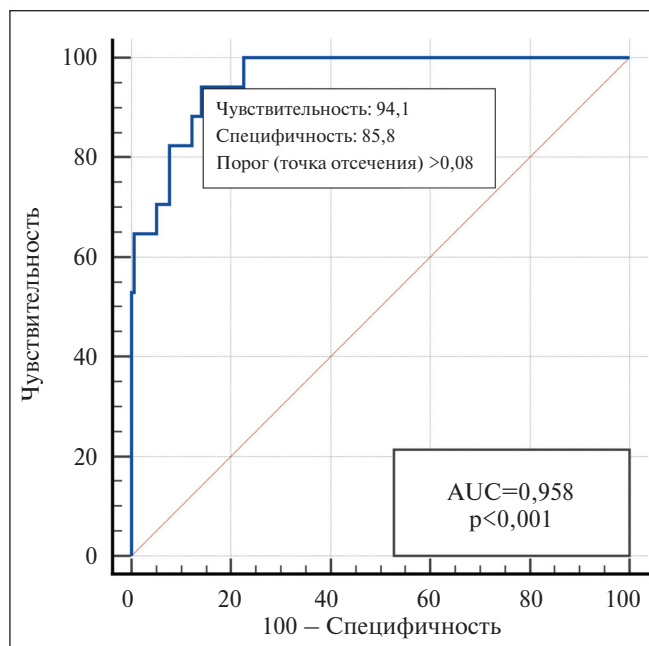
Обсуждение. Для верификации диагноза ОТ современные международные диагностические критерии 2023 г. (табл. 4) предполагают наличие у пациента, независимо от пола, возраста и клинической картины, результатов лабораторных и визуализационных методов исследования, трех обязательных критериев: активное курение в прошлом или настоящем, типичные гистопатологические и ангиографические признаки. Ангиографические признаки включают нормальную структуру проксимальных артерий, окклюзии подколенных артерий, штопорообразные коллатерали и сегментарное поражение, отсутствие атеросклеротических бляшек и микроаневризм [2]. Также для диаг-

Таблица 3. Коэффициенты корреляции ОТ с различными показателями, характеризующими больных СКВ и АФС (одномерный корреляционный анализ)
Table 3. Correlation coefficients of TAO with various parameters of the SLE and APS patients (univariate correlation analysis)

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Дистальные некрозы	0,789	<0,0001
Тромбозы артерий нижних конечностей	0,622	<0,0001
Дислипидемия	0,352	<0,0001
Артериальные тромбозы	0,351	<0,0001
Общее число тромбозов	0,322	<0,0001
IgG $\alpha\beta_2\text{ГП}_1$	0,318	<0,0001
Синдром Рейно	0,316	<0,0001
Число асептических некрозов костей	0,310	<0,0001
IgG-аКЛ	0,275	0,0003
Число язв голени за весь срок заболевания	0,268	0,0004
АГ	0,259	0,0006
Венозные тромбозы	0,249	0,0010
Длительность АФС	0,240	0,0015
Дебют с признаков АФС	0,239	0,0016
Ливедо	0,204	0,0074
Число лейкоцитов	0,201	0,0083
Общий холестерин	0,193	0,0113
СРБ	0,178	0,0196
АНФ	-0,231	0,0023
С3-компонент комплемента	-0,279	0,0002
анти-Ro/SSA	-0,350	0,0002
анти-La/SSB	-0,378	0,0001

ностики имеют значение дебют заболевания в возрасте до 45 лет, признаки хронической ишемии нижних и/или верхних конечностей, включая синдром Рейно, мигрирующий тромбоз, изменение цвета пальцев рук и ног у пациентов со светлой кожей в виде гиперемии от красного до синюшного цвета, которые относятся к малым классификационным критериям вероятного ОТ и в разной степени могут встречаться у пациентов с облитерирующим атеросклерозом, АГ, сахарным диабетом, гиперлипидемией, травмой, системными заболеваниями соединительной ткани, миелопролиферативными заболеваниями, ассоциированными с гиперкоагуляцией, наличием проксимального источника эмболии. В то же время все описанные состояния могут иметь место у больных СКВ и АФС. [9, 10].

Показания для ангиографии возникают только при появлении клинических признаков артериальной недостаточности, на стадии ишемии, язв и/или некрозов, что в случае ОТ соответствует не ранней, а уже выраженной стадии болезни. Диагностика синдрома Рейно основывается на результатах капилляроскопии, которая выполняется на ногтевом ложе пальцев кистей и неинформативна в отношении оценки облитерации/проходимости и утолщения комплекса интима-медиа периферических артерий, но может подтвердить уже текущую ишемию тканей и ее степень [11]. В то же время развитие периферических язв и некрозов у пациентов с ревматическими болезнями может быть связано с микроангиопатическим АФС и/или текущим васкулитом кожи в рамках СКВ при отсутствии окклюзии дистальных артерий малого и среднего звена, но боль в области поражения может влиять на функцию конечности и имитировать клиническую картину перемежающейся хромоты. В ряде случаев у больных СКВ и АФС при высокой активности заболевания, текущем



ROC-кривая для интегрального предиктора развития ОТ
ROC curve for the integral predictor of TAO development

гломерулонефрите и/или хронической болезни почек проведение исследований с контрастным усилением противопоказано. Все это диктует необходимость поиска альтернативных неинвазивных методов диагностики поражения сосудов.

Современная концепция профилактической предиктивной и персонализированной медицины предполагает про-

Таблица 4. Диагностические критерии ОТ [2]

Table 4. Diagnostic criteria of thrombangiitis obliterans [2]

Достоверный диагноз ОТ может быть верифицирован у пациента, независимо от пола, возраста, клинической картины, результатов лабораторных и визуализационных методов исследования, **при обязательном наличии всех трех критериев:**

- 1) анамнез табакокурения (активное, *но не пассивное* курение в прошлом или настоящем);
- 2) типичные ангиографические признаки (нормальная структура проксимальных артерий, окклюзии подколенных артерий, штопорообразные коллатерали и сегментарное поражение, отсутствие атеросклеротических бляшек, отсутствие микроаневризм);
- 3) типичные гистопатологические признаки (интактная внутренняя эластичная пластинка, инфильтрация полиморфноядерными воспалительными клетками всех слоев стенок артерий мелкого и среднего калибра).

Вероятный ОТ может быть диагностирован при наличии **1** большого и **4** и малых критериев:

Большой критерий

Анамнез табакокурения (активное, *но не пассивное* курение в прошлом или настоящем)

Малые критерии

1. Дебют заболевания в возрасте до 45 лет
2. Признаки ишемии обеих нижних конечностей, включая:
 - отсутствие пульса на периферических артериях (*aa. dorsalis pedis* и *tibialis posterior*) обеих нижних конечностей, *или*
 - лодыжечно-плечевой индекс <0,9 на обеих нижних конечностях, *или*
 - пальце-плечевой индекс <0,75 на обеих нижних конечностях, *или*
 - признаки хронической ишемии голени или стоп (включая выпадение волос, истончение ногтей и атрофию кожи) в дополнение к отсутствию периферического пульса хотя бы на одной конечности
3. Признаки ишемии одной или обеих верхних конечностей, включая:
 - положительный тест Аллена, *или*
 - отсутствие пульса на лучевой артерии, *или*
 - феномен Рейно
4. Мигрирующий тромбоз (в анамнезе или при физикальном обследовании)
5. Изменение цвета пальцев рук и ног у пациентов со светлой кожей в виде гиперемии от красного до синюшного цвета на отечных пальцах ног, при этом пальцы на конечности иногда могут быть поражены не в одинаковой степени. В зависимости от положения конечности синюшность может распространяться до лодыжки.

филактику (или оценку возможности развития) и диагностику заболевания на ранней стадии. Прогноз появления того или иного состояния сложен, однако анализ существующих клинических и лабораторных проявлений позволяет выявить взаимосвязь и тем самым предусмотреть исход заболевания. Предложенные ранее прогностические модели у больных СКВ и АФС основаны на оценке поражения почек [12, 13], интенсивности головной боли [14], течения беременности и родов [15]. До настоящего времени нет публикаций, посвященных оценке риска развития ОТ у больных СКВ и АФС.

Поиск возможности предотвращения критической ишемии конечностей у пациентов с неревматическими заболеваниями проводился и ранее. Интересной представляется работа А.В. Казанцева и Е.А. Корымасова [16], которые предложили способ прогнозирования прогрессирующей облитерации артерий при атеросклерозе с исходом в критическую ишемию конечностей. Авторы разработали многофакторную систему, учитывающую такие показатели, как липидный профиль крови, локальные тесты исследования системы гемостаза, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, интерлейкины 1 β , 6, 8, фактор некроза опухоли α , эндотелин 1, гомоцистеин, фактор фон Виллебранда, СРБ, лодыжечно-плечевой индекс и индекс резистентности артерий по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей. Каждому из показателей был присвоен балл. Сумма баллов ≥ 13 соответствовала прогрессирующему течению периферической артериальной болезни. Несомненным достоинством этой модели является отсутствие необходимости в ангиографии, к недостаткам можно отнести дорогостоящий и редкий в применении метод обследования пациента (ис-

следование уровней цитокинов, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции), а также то, что не учитываются клинические проявления и иммунологические нарушения, система разработана для пациентов без ревматических заболеваний.

Предложенная в нашем исследовании математическая модель — доступный и быстрый способ, позволяющий прогнозировать ОТ у больных СКВ и АФС, опираясь на клинические данные с учетом показателей, исследуемых у всех пациентов как на поликлиническом, так и на госпитальном этапе, при любой степени активности ревматических заболеваний. Кроме того, наши результаты подтвердили, что наличие АФС определяет своеобразный субтип СКВ и влияет на вероятность развития ОТ. Различия пациентов в группе с ОТ и без него заключались в длительности АФС и, как следствие, в длительности наблюдения. Тромбозы в целом и тромбозы сочетанной локализации в частности, а также АГ чаще отмечались в группе ОТ, тогда как в группе без ОТ в большинстве случаев развивались венозные тромбозы. Кроме того, у больных ОТ уровни IgG аКЛ и IgG $\alpha\beta_2$ ГП1 были статистически значимо выше, чем у больных без ОТ.

Заключение. Частота выявления ОТ в группе пациентов с СКВ и АФС составила 10% (у 17 из 172 больных). ОТ при СКВ достоверно ассоциировался с АФС: у 76% пациентов с ОТ был достоверный АФС по сравнению с 18% больных с СКВ без АФС. Факторами риска развития ОТ у больных СКВ и АФС являются наличие асептических некрозов костей, трофических язв голени, большая длительность АФС, сетчатое ливедо, повышение числа лейкоцитов, уровней IgG аКЛ и $\alpha\beta_2$ ГП1, общего холестерина и СРБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lambert M, Hatron PY. Arteritis in the young: diagnostic tools. *Presse Med.* 2011 Jul-Aug;40(7-8):707-12. doi: 10.1016/j.lpm.2011.02.039.
- Fazeli B, Poredos P, Kozak M, et al. Diagnostic criteria for Buerger's disease: International Consensus of VAS — European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Int Angiol.* 2023 Oct;42(5):396-401. doi: 10.23736/S0392-9590.23.05098-8.
- Espinoza LR. Buerger's disease: thromboangiitis obliterans 100 years after the initial description. *Am J Med Sci.* 2009 Apr;337(4):285-6. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318198d011.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023 Oct;82(10):1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609.
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14.
- Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2020;58(1):5-14 (In Russ.).
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71.
- Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2014;52(1):56-71. (In Russ.).
- Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis.* 1955 Jan;1(1):12-32. doi: 10.1016/0021-9681(55)90018-7.
- Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Mar;39(3):238-44. doi: 10.1093/rheumatology/39.3.238.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
- Козлов ВИ. Капилляроскопия в клинической практике: монография. Москва: Практическая медицина; 2015. 232 с.
- Kozlov VI. Capillaroscopy in clinical practice: monograph. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2015. 232 p.
- Александров АВ, Зборовская ИА, Александрова НВ и др. Патент 2677325 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ диагностики поражения почек при системной красной волчанке. Александров АВ, Зборовская ИА, Александрова НВ, et al. Patent 2677325 Russian Federation, MPK G01N 33/48. Method of diagnostics of kidney lesions in systemic lupus erythematosus.
- Козлов ВА, Колесникова ОП, Демченко ЕН и др. Патент 2679320 Российская Федерация, МПК G01N 33/48; A61K 31/739; G09B 23/28. Способ раннего прогноза развития нефрита в индуцированной модели аутоиммунного заболевания системной красной волчанки *in vivo*. Kozlov VA, Kolesnikova OP, Demchenko EN, et al. Patent 2679320 Russian Federation, MPK G01N 33/48; A61K 31/739; G09B 23/28. Method of early prognosis of nephritis development in the induced model of autoimmune disease systemic lupus erythematosus *in vivo*.

14. Гайнетдинова ДД, Тухфатуллина СИ. Патент 2643577 Российская Федерация, МПК А61В 5/10; А61В 8/00; G01N 33/48. Способ прогнозирования выраженности головной боли у женщин с антифосфолипидным синдромом.
Gainetdinova DD, Tukhfatullina SI. Patent 2643577 Russian Federation, МПК А61В 5/10; А61В 8/00; G01N 33/48. Method of predicting the severity of headache in women with antiphospholipid syndrome.

15. Мухтарова ММ, Абусева ЗА. Патент 2751415 Российская Федерация, МПК А61К 10/10; G01N 33/49. Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии.
Mukhtarova MM, Abusueva ZA. Patent 2751415 Russian Federation, IPC A61K 10/10; G01N 33/49. Method of predicting the course of pregnancy and childbirth in women with a combination of obesity and thrombophilia.

16. Казанцев АВ, Корымасов ЕА. Многофакторная система прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Вестник новых медицинских технологий. 2011;XVIII(1): 118-122.
Kazantsev AV, Korymasov EA. Multifactor system of predicting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2011;XVI-II(1):118-122. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.02.2025/28.08.2025/30.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Середавкина Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>