

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Харькова А.Н.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: nutanicolaevna@yandex.ru*

Целью работы являлось изучить связь воспалительной активности системной склеродермии (ССД), в частности повышения уровня С-реактивного белка (СРБ) и кожного счета, с формированием артериальной гипертензии (АГ). В данное исследование включены 65 женщин, из которых 27 пациенток с достоверным диагнозом ССД и 38 клинически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Проводилось детальное объективное и лабораторно-инструментальное обследование, включая оценку уровня артериального давления, кожного счета и определение С-реактивного белка. Установлено, что у пациенток с ССД артериальная гипертензия выявлена достоверно чаще по сравнению с контрольной группой. При повышении уровня СРБ показатели диастолического артериального давления (ДАД) были достоверно выше, чем при нормальном уровне данного показателя. В предложенной работе обнаружена прямая взаимосвязь повышения СРБ с уровнем ДАД, а также продолжительности ССД, уровня кожного счета с наличием АГ. Таким образом, выявлено, что наличие АГ и степень повышения артериального давления при ССД связаны с длительностью основного заболевания, повышением уровня СРБ и увеличением показателя кожного счета.

Ключевые слова: системная склеродермия, артериальная гипертензия, С-реактивный белок, кожный счет

## ARTERIAL HYPERTENSION AND INFLAMMATORY ACTIVITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Kharkova A.N.

*South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: nutanicolaevna@yandex.ru*

The aim of the work was to study the relationship of the inflammatory activity of systemic sclerosis (SSc), in particular the increase in C-reactive protein (CRP) and skin count, with the formation of arterial hypertension (AH). This study included 65 women were examined, of which 27 patients with a reliable diagnosis of SSc and 38 clinically healthy women matched for age. Conducted detailed objective and laboratory and instrumental examination, including an assessment of blood pressure, skin count and determination of C-reactive protein (CRP). Results. It was established that in patients with SSc arterial hypertension was detected significantly more often compared with the control group. With an increase in CRP, the diastolic blood pressure (DBP) was significantly higher than at the normal level of this analysis. In the proposed work, a direct correlation between the increase in CRP and the level of DBP, as well as the duration of SSc, the level of skin counting with the presence of hypertension. Conclusions. Thus, it was revealed that the presence of hypertension and the degree of increase in blood pressure in SSc are associated with the duration of the underlying disease, an increase in the level of CRP and an increase in skin count.

Keywords: systemic sclerosis, arterial hypertension, c-reactive protein, skin count

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. Согласно многочисленным исследованиям при ССД повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярных катастроф [2–4]. В том числе и артериальная гипертензия (АГ) обнаруживается значительно чаще, чем в общей популяции [5, 6]. При этом установлено, что одним из факторов формирования сердечной патологии при аутоиммунном процессе

является хроническое воспаление [7–9], а повышение маркеров воспаления коррелирует с классическими кардиоваскулярными факторами риска, в частности с АГ [10]. Важно отметить, что, несмотря на то, что ССД относится к числу аутоиммунных системных заболеваний, патогенез самой нозологии, ее осложнений и коморбидных состояний имеет существенные отличия [1]. Классическое воспаление при ССД играет меньшую роль, чем при ревматоидном артрите и системной красной волчанке, а на первое место выходят фиброз соединительной ткани, микрососудистые поражения и спазм сосудов [8]. Между тем исследований, посвященных изучению взаимосвязи АГ и «склеродермического» воспаления, крайне мало.

Цель исследования: оценить взаимосвязь воспалительной активности ССД, в частности повышения С-реактивного белка и кожного счета, с АГ.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 65 женщин, из них 27 пациенток с достоверным диагнозом ССД (средний возраст  $48,4 \pm 2,02$  года), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Челябинской областной клинической больницы (ЧОКБ), и 38 клинически здоровых женщин (средний возраст  $45,4 \pm 1,7$  года,  $p=0,311$ ), не имевших на момент исследования признаков острых и хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний. Диагноз системной склеродермии устанавливался согласно критериям Н.Г. Гусевой 1998 г. [1]. Средняя длительность заболевания составила  $107,8 \pm 15,6$  месяца. Лимитированная форма установлена при наличии в дебюте длительного изолированного синдрома Рейно, ограниченного поражения кожи, позднего развития висцеральной патологии и диагностирована у 5 пациенток (18,5%). Диффузная форма была диагностирована при генерализованном поражении кожи, появившемся в течение одного года, раннем развитии висцеральной патологии и выявлена у 22 человек (81,5%). У всех пациенток было поражение сосудов по типу феномена Рейно, из них у 4 с трофическими язвами. Поражение пищевода наблюдалось у 11 человек (41%), почек – у 3 (11%), кожи и суставов – у 26 (96%), сердца – у 18 (67%), легких – у 23 (85%). Высокая степень активности системной склеродермии установлена у 9 пациенток (33%), средняя степень активности – у 13 (48%) и минимальная степень активности – у 5 (19%). Все пациентки (100%) получали сосудистые препараты, 5 человек (18,5%) – блокаторы кальциевых каналов, 5 больных (18,5%) – гидроксихлорохин, 20 человек (74%) – Д-пеницилламин, 3 больных (11%) – метотрексат. Три женщины (11%) получали пульс-терапию циклофосфаном в дозе 1000 мг ежемесячно в связи с интерстициальным поражением легких. На всем протяжении заболевания терапию глюкокортикостероидами проводили 14 больным (52%) в дозе от 5 до 30 мг в сутки и продолжительностью от 1 месяца до 10 лет. Проводилось детальное объективное и лабораторно-инструментальное

обследование в соответствии со стандартами ведения больных с ССД. Распространенность поражения кожи оценивалась с использованием модифицированного кожного счета. Использовалась балльная шкала уплотнения кожи: 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку), 2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку), 3 – выраженное уплотнение кожи (в складку не собирается, «доскообразная»). Изменения оцениваются в 3 непарных зонах (лицо, грудь, живот) и 7 парных зонах (пальцы рук, кисти, предплечья, плечи, бедра, голени, стопы). Сумма выявленных показателей составляет общий «кожный» счет [1]. Артериальное давление (АД) измерялось по методу Короткова в положении сидя, в покое после 5-минутного отдыха. За нормальное артериальное давление принимали уровень систолического артериального давления (САД) < 120–139 мм рт. ст. и ДАД < 80–89 мм рт. ст. Диагноз АГ устанавливался по критериям ВНОК (2009 г.) [11] и выставлялся при наличии в анамнезе диагноза АГ или при трехкратном обнаружении повышенного АД при измерении в стационаре. АГ 1-й степени соответствовал уровень САД 140–159 мм рт. ст. и ДАД 90–99 мм рт. ст.; АГ 2-й степени – 160–179 мм рт. ст. и 100–109 соответственно, и АГ 3-й степени  $\geq$  180 и 110 мм рт. ст. соответственно. Лабораторное исследование включало общеклинические анализы крови и мочи. Биохимическое исследование крови проводилось с целью оценки функционального состояния печени, почек, воспалительной активности. Уровень СРБ определялся с помощью иммунотурбодиметрического метода на анализаторах AU 480 Beckman Coulter и Cobas Integra 400, Roche Diagnostic. Значение до 6 мг/л уровня СРБ рассматривалось как норма, свыше – как повышение. Иммуноглобулины исследовались на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400. Нормальными показателями считались значения иммуноглобулина G (IgG) в пределах 7,0–16,0 г/л, иммуноглобулина A (IgA) в пределах 0,70–4,0 г/л и иммуноглобулина M (IgM) от 0,4 до 2,3 г/л. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определялись иммуноферментным методом на микропланшетном ридере EXPERT Plus ASYS Hitech. Значение расценивалось как патологическое при обнаружении ЦИК выше 20 усл. ед/мл. Используемые для исследования методики соответствовали национальным клиническим рекомендациям [1]. Проводилось инструментальное обследование больных для исключения поражения легких, сердечно-сосудистой системы, почек и другие исследования по показаниям. Полученные данные использовались для определения лимитированной или диффузной формы ССД. Исследование носило характер одномоментного по типу «поперечного среза». Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. От всех обследованных получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка

проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ SPSS 17,0. Количественные и порядковые данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее средней ошибки ( $M \pm m$ ). Межгрупповые различия оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Качественные данные представлены абсолютным количеством больных (n) и их процентными долями (%). Для изучения межгрупповых различий по качественным показателям применяли  $\chi^2$  Пирсона. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0,05$ .

**Результаты.** У пациенток с ССД по сравнению с контролем АГ выявлена достоверно чаще: 12 (44%) и 5 (13%) соответственно ( $p=0,005$ ). Анализ распределения АГ по степеням показал, что в группе контроля диагностирована только 1-я степень повышения АД, тогда как при ССД в 23% случаев отмечена артериальная гипертензия 2-й и 3-й степени (табл. 1).

Таблица 1

Структура артериальной гипертензии при системной склеродермии и в контрольной группе

Показатели	Контроль (n=38)		ССД (n=27)		p
	n	%	n	%	
Нормальное АД	33	87	15	55	<b>0,005</b>
АГ 1-й степени	5	13	6	22	0,555
АГ 2-й степени	0	0	4	15	<b>0,014</b>
АГ 3-й степени	0	0	2	8	0,088

Средние уровни САД и ДАД у лиц с ССД и в контрольной группе достоверно не отличались ( $129,63 \pm 5,4$  мм рт. ст. и  $118,98 \pm 1,8$  мм рт. ст. соответственно,  $p=0,351$ , и  $81,11 \pm 2,9$  мм рт. ст. и  $77,84 \pm 1,3$  мм рт. ст. соответственно,  $p=0,372$ ), что может объясняться большим разбросом значений при склеродермии, а также тем фактом, что часть больных получала антигипертензивные препараты на момент включения в исследование. При наличии АГ у пациенток с ССД продолжительность основного заболевания была достоверно выше, чем при нормальных показателях артериального давления, и составила  $77,65 \pm 20,8$  месяца и  $33,15 \pm 9,7$  месяца соответственно ( $p=0,005$ ), что может объясняться утяжелением ССД параллельно со стажем заболевания, нарастанием микроциркуляторных нарушений, повышающих общее периферическое сопротивление сосудов, появлением (или прогрессированием) патологических фибротических процессов в дыхательной и сердечно-сосудистой системах, а также побочным эффектом лекарственной терапии основного заболевания. Так, ранее мы уже указывали, что терапию глюкокортикостероидами получали

боле половины больных ССД (n=14; 52%). О связи АГ с тяжестью течения ССД говорит и тот факт, что при диффузной форме склеродермии АГ обнаружена у 10 (37%) пациенток, тогда как при лимитированной форме только в 2 (7%) случаях (p=0,825). Уровни САД и ДАД при лимитированной и диффузной форме достоверно не отличались и составили  $134 \pm 13,6$  мм рт. ст. и  $128,64 \pm 5,9$  мм рт. ст. соответственно (p=0,636) и  $82 \pm 5,8$  мм рт. ст. и  $80,9 \pm 3,3$  мм рт. ст. соответственно (p=0,873).

Уровень СРБ при ССД по сравнению с контролем был достоверно выше:  $3,2 \pm 0,66$  мг/л и  $1,05 \pm 0,25$  мг/л соответственно (p=0,004). Всего у пациенток с ССД повышение С-реактивного белка наблюдалось в 5 (24%) случаях, тогда как в группе контроля повышение СРБ установлено не было (p=0,042). В числе больных ССД с повышенным уровнем СРБ выявлены 3 (60%) больных с АГ 2-й и 3-й степени и ни одной пациентки с АГ 1-й степени (p=0,024). Достоверных различий в уровне СРБ у лиц с ССД в зависимости от наличия АГ не обнаружено ( $3,5 \pm 1,2$  мг/л и  $3,0 \pm 0,8$  мг/л соответственно, p=0,807). Однако более высокие цифры СРБ установлены при 2-й и 3-й степени АГ (табл. 2). У больных ССД с повышенным СРБ уровень диастолического артериального давления был достоверно выше, чем у лиц с нормальным С-реактивным белком, и составил  $94 \pm 4$  мм рт. ст. и  $78,2 \pm 3,1$  мм рт. ст. соответственно (p=0,033). Уровень САД также имел тенденцию к более высоким значениям у пациенток с высоким СРБ ( $148 \pm 12$  мм рт. ст. и  $125,5 \pm 5,7$  мм рт. ст. соответственно, p=0,083).

Таблица 2

Показатели воспалительной активности при ССД в зависимости от степени артериальной гипертензии (M ± m)

Показатели	АГ 1-й степени (n=6)	p <sup>1</sup>	АГ 2-й степени (n=4)	p <sup>2</sup>	АГ 3-й степени (n=2)	p <sup>3</sup>
Уровень СРБ (мг/мл)	1,5±0,4	0,199	6,02±3,1	0,374	4,53±1,4	0,195
Кожный счет (баллы)	16,17±4,4	0,519	13,75±3,5	0,583	10±2	0,852
ЦИК(усл. ед/мл)	9,67±4,6	0,846	1,9±0,1	0,589	1,9±0	0,741
IgG (г/л)	12,32±1,6	0,934	16,85±2,7	0,166	9,3±0	0,260
IgA (г/л)	2,01±0,4	0,509	2,6±0,9	0,488	1,4±0	0,434
IgM (г/л)	1,37±0,27	0,934	1,8±0,5	0,447	1,6±0	0,793

p 1- 2 - 3 – достоверность по критерию U Манна–Уитни при сравнении групп АГ 1, АГ 2 и АГ3.

Повышение уровня ЦИК выявлено у 3 (11%) больных с системной склеродермией. При этом средние значения показателей ЦИК и основных классов иммуноглобулинов у лиц с АГ и пациенток с нормальным артериальным давлением существенно не отличались. При артериальной гипертензии ЦИК составили  $7,08 \pm 3,25$  усл. ед/мл, IgG  $12,9 \pm 1,4$  г/л, IgA  $2,07 \pm 0,32$  г/л и IgM  $1,49 \pm 0,2$  г/л, а при нормальных цифрах артериального давления  $9,02 \pm 4,43$  усл. ед/мл ( $p=0,909$ ),  $12,96 \pm 1,58$  г/л ( $p=0,79$ ),  $2,31 \pm 0,29$  г/л ( $p=0,594$ ) и  $1,37 \pm 0,19$  г/л ( $p=0,619$ ) соответственно. При анализе уровней ЦИК и основных классов иммуноглобулинов у пациенток с ССД в зависимости от степени АГ достоверных различий также не получено (табл. 2).

Кожный счет у пациенток с ССД при наличии АГ составил  $14,3 \pm 2,5$  балла, тогда как при нормальных показателях артериального давления –  $11,9 \pm 2,5$  балла ( $p=0,405$ ). При анализе показателя кожного счета в зависимости от степени АГ достоверных отличий не выявлено (табл. 2).

Для выявления взаимосвязей между воспалительной активностью ССД и АГ был проведен непараметрический корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3. Показана прямая связь продолжительности ССД, уровня кожного счета с наличием АГ, а также с наличием ССД и повышением артериального давления, степенью АГ. Выявлена прямая взаимосвязь повышения СРБ с уровнем ДАД и САД (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи артериальной гипертензии и системной склеродермии

Показатели		ССД		Стаж ССД		Кожный счет		СРБ	
		$r_s$	<b>p</b>	$r_s$	<b>p</b>	$r_s$	<b>p</b>	$r_s$	<b>p</b>
Наличие АГ		0,351	<b>0,004</b>	0,265	<b>0,033</b>	0,233	<b>0,008</b>	0,372	<b>0,010</b>
Степень АГ	1	0,199	0,345	-0,020	0,872	0,179	0,154	-0,109	0,465
	2	0,304	<b>0,014</b>	0,417	<b>0,001</b>	0,248	<b>0,046</b>	0,399	0,005
	3	0,211	0,091	0,138	0,273	0,095	0,451	0,165	0,267
САД		0,262	<b>0,035</b>	0,187	0,136	0,212	0,091	0,366	<b>0,011</b>
ДАД		0,141	0,261	0,088	0,485	0,129	0,308	0,414	<b>0,004</b>

Примечание.  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена; **p** – уровень достоверности

**Обсуждение.** Несмотря на то что работ, посвященных оценке факторов риска у больных ССД, не так много и полученные данные не всегда однозначны, сердечно-сосудистые катастрофы при данной патологии встречаются чаще, чем в общей популяции, и обнаруживаются в более молодом возрасте [3, 4, 6]. Так, один из крупнейших анализов 168 научных исследований традиционных и нетрадиционных факторов риска при различных аутоиммунных заболеваниях установил, что при ССД намного чаще встречалась АГ, а хроническое воспаление было ассоциировано с формированием сердечно-сосудистой патологии [6]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами. Учитывая, что сердечно-сосудистая патология является одной из главных причин смертности при ССД [2–4], нам представлялось интересным изучение взаимосвязи традиционного сердечно-сосудистого фактора риска, а именно АГ, с факторами сердечно-сосудистого риска, ассоциированными с ССД. В проведенном исследовании показано, что пациентки с артериальной гипертензией имели большую продолжительность ССД, а также продемонстрирована связь АГ с активностью ССД, в частности с распространенностью поражения кожи и повышением СРБ. Этот факт может расцениваться как патогенетическое обоснование взаимосвязи двух заболеваний – ССД и АГ. Полученные данные имеют научно-практический потенциал в понимании процессов формирования сердечно-сосудистой патологии при ССД и терапевтических возможностей их коррекции.

#### **Выводы**

1. Артериальная гипертензия диагностирована у 44% больных ССД женщин.
2. Наличие АГ и степень повышения артериального давления при ССД связаны с длительностью основного заболевания, повышением уровня СРБ и увеличением показателя кожного счета.

#### **Список литературы**

1. Насонов Е.Л. Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
2. Man A., Zhu Y., Zhang Y., Dubreuil M., Rho Y.H., Peloquin C., Simms R.W., Choi H.K. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013. Vol.72. P. 1188–1193.
3. Hesselvig J.H., Kofoed K., Wu J.J., Dreyer L., Gislason G., Ahlehoff O. *Acta Derm Venereol.* Localized Scleroderma, Systemic Sclerosis and Cardiovascular Risk: A Danish Nationwide Cohort Study. 2018. Vol. 98. no 3. P. 361-365. DOI: 10.2340/00015555-2842.

4. Ioannidis J.P., Vlachoyiannopoulos P.G., Haidich A.B., Medsger T.A. Jr, Lucas M., Michet C.J., Kuwana M., Yasuoka H., van den Hoogen .F, Te Boome L., van Laar J.M., Verbeet N.L., Matucci-Cerinic M., Georgountzos A., Moutsopoulos H.M. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am. J. Med.* 2005. Vol.118. P. 2-10.
5. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы // *Consilium medicum.* 2008. № 11. С. 128-135.
6. Jenny Amaya-Amaya, Laura Montoya-Sánchez, Adriana Rojas-Villarraga Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases. *Biomed Res Int.* 2014. Vol. 2014. Article ID 367359. 31 p.
7. Gargiulo P., Marsico F., Parente A., Casaretti L., Pellegrino A.M, Formisano T., Fabiani I., Soricelli A., Trimarco B., Perrone-Filardi P. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal. *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 170. P. 286–290.
8. Sevdalina Lambova Cardiac manifestatons in systemic sclerosis. *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6 (9). P. 993–1005.
9. Astete C.G., Romero C.R., Boteanu A., Borja Serrati J.F., Quiñones C.M., Mendoza A.Z. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Archivos de Medicina.* 2014. Vol. 10. no 1. P. 1-20.
10. Громова О.А., Синеглазова А.В. Профиль и взаимосвязь традиционных и "болезнь – обусловленных" факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у женщин больных ревматоидным артритом // *Современные проблемы науки и образования.* 2014. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14031> (дата обращения: 10.02.2019).
11. Оганов Р.Г. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиология.* 2009. Гл.3. С.8-12.