

# Эндотелиальная дисфункция и нейрогуморальная регуляция артериального давления у больных системной склеродермией

Шилкина Н.П.<sup>1</sup>, Юнонин И.Е.<sup>1</sup>, Столярова С.А.<sup>2</sup>, Виноградов А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; <sup>2</sup>ГБКУЗ ЯО «Центральная городская больница», Ярославль, Россия

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; <sup>2</sup>Central City Hospital, Yaroslavl, Russia

## Контакты:

Наталья Петровна Шилкина;  
shilkin39@mail.ru

## Contact:

Natalia Shilkina;  
shilkin39@mail.ru

Поступила 26.02.19

**Цель исследования** – изучить влияние дисфункции эндотелия, катехоламинов и ренина на суточный профиль артериального давления (АД) у больных системной склеродермией (ССД).

**Материал и методы.** У 25 пациентов, страдающих ССД, проведено определение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови методом J. Hladovec (1978), уровня эндотелина-1, адреналина, норадреналина и ренина плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Всем пациентам выполнено суточное мониторирование АД с расчетом индекса времени, суточного индекса, величины и скорости утреннего подъема АД, а также суточной вариабельности АД.

**Результаты и обсуждение.** Артериальная гипертензия выявлена у 8 (32%) пациентов с ССД. У всех больных ССД отмечены признаки дисфункции эндотелия, о чем свидетельствуют значительные различия показателей активации эндотелия по сравнению с контрольной группой: средний уровень эндотелина-1 составил  $5,8 \pm 2,3$  и  $0,48 \pm 0,21$  фмоль/мл ( $p < 0,05$ ), количество десквамированных эндотелиоцитов –  $4,50 [3,00; 7,00]$  и  $2,10 [1,00; 3,20] \cdot 10^4/л$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Содержание адреналина и норадреналина при ССД было значимо выше, чем в контроле. Отмечались положительные корреляции дисфункции эндотелия и степени повышения АД. Выявлено негативное влияние дисфункции эндотелия на суточный профиль АД с наличием патологических типов night-peaker и non-dipper.

**Заключение.** В патогенезе развития клинических симптомов ССД, включая артериальную гипертензию, прослеживаются два механизма – эндотелиальная дисфункция и активация симпатoadреналовой системы.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; дисфункция эндотелия; артериальная гипертензия; нейрогуморальная регуляция.

**Для ссылки:** Шилкина НП, Юнонин ИЕ, Столярова СА, Виноградов АА. Эндотелиальная дисфункция и нейрогуморальная регуляция артериального давления у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):445-451.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND NEUROHUMORAL REGULATION OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS Shilkina N.P.<sup>1</sup>, Yunonin I.E.<sup>1</sup>, Stolyarova S.A.<sup>2</sup>, Vinogradov A.A.<sup>1</sup>

**Objective:** to investigate the effect of endothelial dysfunction, catecholamines, and renin on the diurnal blood pressure (BP) profile in patients with systemic sclerosis (SS).

**Subjects and methods.** Twenty-five patients with SS underwent determination of the blood count of desquamated endotheliocytes by the method described by J. Hladovec (1978), the plasma levels of endothelin-1 (ET-1), adrenaline, norepinephrine, and renin by enzyme immunoassay. All the patients underwent 24-hour BP monitoring with calculating the time index, daily index, the magnitude and rate of a morning rise in BP, as well as its daily variability.

**Results and discussion.** Hypertension was detected in 8 (32%) patients with SS. All the patients with SS showed signs of endothelial dysfunction, as evidenced by considerable differences in endothelial activation measures compared with the control group: the mean level of ET-1 was  $5.8 \pm 2.3$  and  $0.48 \pm 0.21$  fmol/ml ( $p < 0.05$ ); the number of desquamated endotheliocytes was  $4.50 [3.00; 7.00]$  and  $2.10 [1.00; 3.20] \cdot 10^4/l$ , respectively ( $p < 0.05$ ). The levels of adrenaline and norepinephrine in SS were significantly higher than those in the control. There were positive correlations between endothelial dysfunction and the degree of an increase in BP. Endothelial dysfunction was found to have a negative impact on the diurnal BP profile in the presence of pathological types of night-peaker and non-dipper.

**Conclusion.** Two mechanisms, such as endothelial dysfunction and sympathoadrenal activation, are responsible for the pathogenesis of clinical symptoms of SS, including hypertension.

**Keywords:** systemic sclerosis; endothelial dysfunction; hypertension; neurohumoral regulation.

**For reference:** Shilkina NP, Yunonin IE, Stolyarova SA, Vinogradov AA. Endothelial dysfunction and neurohumoral regulation of blood pressure in patients with systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):445-451 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-445-451

Прогрессирующий системный склероз, или системная склеродермия (ССД), – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся генерализованной микроангиопатией, иммунной дисрегуляцией и активацией процессов фиброобразования. Основные клинические признаки ССД обусловлены распространенными

нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов [1–5].

Выделяют три основных патогенетических звена ССД: васкулопатию мелких сосудов, продукцию аутоантител и дисфункцию фибробластов, приводящую к повышенному отложению экстрацеллюлярного матрикса [4]. Васкулопатия обусловлена прежде всего

гипертрофией интимы сосудов и их облитерацией. В дальнейшем отмечается активация В-клеток, которая сопровождается продукцией большого количества аутоантител, таких как антитела к топоизомеразе I и антицентромерные антитела. Они являются биомаркерами ССД и входят в число классификационных критериев. Многие другие антитела связаны с эндотелиальными клетками, в частности с рецептором к эндотелину (ЭТ) типа А и рецептором к ангиотензину II типа I, и способствуют активации или апоптозу эндотелиальных клеток. Обусловленные аутоантителами изменения эндотелиальных клеток вызывают воспалительную клеточную инфильтрацию, продукцию цитокинов и миофибропластическую трансформацию фибробластов и эндотелиальных клеток. Профибротические цитокины запускают продукцию коллагена миофибропластами [6].

Детальный обзор спектра аутоантител при ССД, их клинические ассоциации и прогностическое значение представлены в обзоре Л.П. Ананьевой и Е.Н. Александровой [7]. При этом как серологические маркеры отмечены ССД-аутоантитела к Scl-70 (к топоизомеразе I, центромерам, РНК-полимеразе 3) [3].

В связи с тем что имеет место ускоренное развитие атеросклероза и высокий риск кардиоваскулярных осложнений, в частности артериальной гипертензии (АГ), у больных ревматологического профиля, активацию эндотелия необходимо выявлять на ранних этапах заболевания [8–10].

Доказана связь АГ с аутоиммунитетом и оксидативным стрессом при ревматических заболеваниях (РЗ) [11]. Одним из ведущих методов выявления АГ является суточный мониторинг артериального давления (АД). Отмечено, что данные, полученные при суточном мониторинге АД, теснее связаны со степенью поражения органов-мишеней: массой миокарда левого желудочка, церебральными осложнениями, тяжестью ретинопатии, микро- и макропротеинурией, чем данные традиционных клинических измерений АД [12–14].

Нарушения микроциркуляции и процессы фиброза определяют висцеральные поражения при ССД, в частности склеродермическую кардиопатию. Исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) расценивается как наиболее информативный неинвазивный метод оценки состояния механизмов нейрогуморальной регуляции сердца, и ВСР является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [15].

Для диагностики ССД ранее использовали критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. В настоящее время апробируются новые классификационные критерии ССД ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., более чувствительные и позволяющие диагностировать заболевание на ранних стадиях [2, 3, 5].

**Целью** данного исследования является изучение влияния дисфункции эндотелия, катехоламинов и ренина на суточный профиль АД у больных ССД для уточнения механизмов формирования АГ.

**Материал и методы**

Исследование проведено у 25 пациентов, страдающих ССД, в возрасте от 32 до 62 лет. Для диагностики ССД использовали классификационные критерии ACR 1980 г. Группа кон-

троля была представлена 40 практически здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту с исследованными больными (табл. 1).

У 16 (64%) больных ССД было хроническое, у 9 (36%) – подострое течение заболевания. Большую часть составили больные с умеренной (n=15; 60%) и минимальной (n=9; 36%) степенью активности, в одном случае активность была максимальной. Трофические расстройства кожи отмечались у 13 (52%), трофические язвы на нижних конечностях – у 3 (12%), алопеция – у 10 (40%), ливедо – у 4 (16%) пациентов. Более чем у половины больных (n=15; 60%) диагностирован синдром Рейно, еще у 5 (20%) он был выявлен в анамнезе, в 8 случаях (32%) имела место склеродактилия. Частой жалобой являлись миалгии (n=10; 40%) и артралгии (n=14; 56%). Базальный пневмосклероз отмечен у 5 (20%) больных. АГ наблюдалась в 10 случаях (40%), в двух из них – на фоне поражения почек. У 2 (8%) пациентов имел место миокардиосклероз. В 8 случаях (32%) диагностирован эзофагит, подтвержденный при проведении рентгенологического и/или эндоскопического исследования. Нефропатия (в виде транзиторной протеинурии) выявлена у 4 (16%) больных, однако выраженных изменений почек не было. Вовлечение нервной системы зафиксировано у 8 (32%) пациентов, в трех случаях оно сочеталось с АГ. Повышение СОЭ имело место у 6 (24%), анемия – у 4 (16%), тромбоцитопения – у 7 (28%) больных. На момент обследования 5 (20%) больных получали цитостатики, 9 (36%) – нестероидные противовоспалительные препараты, 6 (24%) – глюкокортикоиды в дозах 5–17,5 мг/сут, в среднем 10,5 мг/сут, 10 (40%) – гипотензивные препараты. В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, сердечной, легочной, печеночной и почечной недостаточностью, а также с наличием таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, пороки сердца, с целью исключения влияния на динамику АД.

Для подсчета десквамированных эндотелиоцитов применяли метод J. Hladovec (1978). Иммуноферментный анализ использован для определения содержания ЭТ1. Активность ренина плазмы (нг/мл/ч) оценивали радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов Immunotech (Чехия) согласно инструкции. Для определения катехоламинов (норадреналина и адреналина) использовали метод, основанный на окислении йодом адреналина и норадреналина с образованием флюоресцирующих продуктов – адренолютина и норадренолютина. Флюоресценция измерялась при длине волны 250 нм при возбуждении светом с длиной волны 360 нм. Расчет осуществляли по калибровочным графикам. Всем пациентам проводились стандартные обследования, в том числе биохимический анализ крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по методу MDRD. Суточное мониторирование АД проводили прибором «Кардиотехника 4000 АД» («Инкарт», Санкт-Петербург) по стандартной методи-

**Таблица 1** Общая характеристика больных

Нозологическая форма	Число больных	Возраст, годы, M±m	Давность заболевания, годы, M±m	Пол, n (%)	
				мужчины	женщины
ССД	25	51,65±3,44	16,76±2,44	0	21 (100)
Контрольная группа	40	48,23±2,54	–	14 (35)	26 (65)

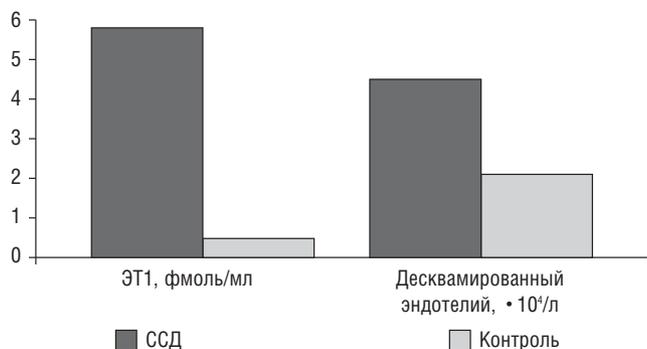
ке. Интервалы измерений составили в период бодрствования 15 мин, в период сна – 30 мин. Анализировали среднее, максимальное, минимальное систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) за сутки, день, ночь, вариабельность АД в дневное и ночное время. Производили расчет индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ), определяли величину утреннего подъема, скорость утреннего подъема АД и суточную вариабельность АД.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 9.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel. Данные исследований представлены в виде  $M \pm \delta$ . При однофакторном анализе для протяженных величин применялся парный t-тест Стьюдента. Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. В случае ненормального распределения сравнивались протяженные переменные в двух группах с помощью теста Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи явлений использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

**Результаты**

АГ обнаружена у 8 (32%) пациентов с ССД. В ходе исследования при ССД выявлено нарушение функционального состояния эндотелия, о чем свидетельствуют повышение по сравнению с группой контроля уровня ЭТ1 ( $5,8 \pm 2,3$  и  $0,48 \pm 0,21$  фмоль/мл;  $p < 0,05$ ), и количества десквамированных эндотелиоцитов ( $4,50 [3,00; 7,00]$  и  $2,10 [1,00; 3,20] \cdot 10^4/л$ ;  $p < 0,05$  соответственно; рис. 1).

Уровень адреналина и норадреналина при ССД был значимо выше, чем в контроле ( $0,162 \pm 0,07$  и  $0,098 \pm 0,028$  мкг/мл;  $0,432 \pm 0,18$  и  $0,409 \pm 0,14$  мкг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). По уровню альдостерона достоверных различий не было, но отмечалось снижение уровня ренина в крови больных ССД в сравнении с группой здоровых лиц (табл. 2).



**Рис. 1.** Показатели функционального состояния эндотелия. \* –  $p < 0,05$

**Таблица 2** Показатели нейрогуморальной регуляции

Показатель	Больные ССД (n=25)	Контрольная группа (n=25)	P
Ренин, нг/мл/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,18 [0,04; 0,36]	0,45 [0,21; 0,86]	0,05
Альдостерон, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	53,25 [28,11; 68,53]	56,53 [19,23; 87,14]	0,42
Адреналин, мкг/мл, $M \pm \delta$	0,162 $\pm$ 0,07	0,098 $\pm$ 0,028	0,01
Норадреналин, мкг/мл, $M \pm \delta$	0,432 $\pm$ 0,18	0,409 $\pm$ 0,14	0,05

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между показателями функции почек, функциональным состоянием эндотелия и уровнем катехоламинов в плазме крови: увеличение количества десквамированного эндотелия связано с более высоким уровнем креатинина в крови (коэффициент корреляции  $r=0,53$ ;  $p < 0,05$ ), а концентрации адреналина и норадреналина положительно коррелировали с уровнем мочевины в крови у пациентов с ССД (коэффициенты корреляции  $r=0,85$  и  $r=0,85$ ;  $p < 0,05$ ).

При сопоставлении результатов суточного мониторинга АД обращает на себя внимание достоверное повышение вариабельности САД и ДАД в дневные часы, индекса нагрузки давлением САД днем, среднего ДАД в дневные часы у больных ССД по сравнению с группой контроля. Величина утреннего подъема САД, максимальное САД днем значительно превышали значения данных показателей в контрольной группе (табл. 3).

У 2 (13%) пациентов с ССД выявлена ночная гипертония – night-peaker (СИ отрицательный), которая отсутствовала в группе контроля. Нормальное снижение АД в ночные часы – dipper (СИ=10–20%) – в группе ССД зафиксировано в 12 (48%), в контроле – в 32 случаях (80%); 4 (16%) больных и 8 (20%) здоровых лиц имели чрезмерное ночное падение АД – over-dipper (СИ >20%). Недостаточное снижение АД в ночные часы наблюдалось у 7 (28%) пациентов – non-dipper (СИ=0–10%) – и не выявлено в группе контроля (рис. 2).

Проведенный корреляционный анализ обнаружил положительные корреляции возраста пациентов с ССД с величиной, скоростью утреннего подъема ДАД, средними значениями, вариабельностью САД днем и ночью ( $r$  соответственно 0,51; 0,31; 0,53; 0,38; 0,38; 0,56;  $p < 0,05$ ). Коэффициент корреляции ( $r$ ) составил 0,53 ( $p=0,02$ ) для индекса площади САД днем и 0,58 ( $p=0,01$ ) – для индекса времени САД ночью. Наблюдались положительные корреляции между длительностью заболевания и вариабельностью САД днем и ДАД ночью ( $r=0,53$  и  $r=0,32$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Выявлена достоверная положительная взаимосвязь между длительностью заболевания и индексом времени ДАД в дневные часы ( $r=0,57$  при  $p=0,03$ ). Наблюдалось также снижение СИ при нарастании концентрации креатинина в крови (рис. 3). Вариабельность АД достоверно повышалась при нарастании уровня мочевины в крови и снижении СКФ. Среднесуточные показатели АД положительно коррелировали с концентрацией креатинина в крови больных ССД ( $r=0,96$ ,  $p < 0,05$  – для среднего АД днем;  $r=0,98$ ,  $p < 0,05$  – для среднего АД ночью).

При увеличении содержания циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ССД отмечалось повышение дневной вариабельности САД ( $r=0,61$ ,  $p=0,04$ ). Значение СИ ДАД положительно коррелировало с концентрацией адреналина в плазме ( $r=0,67$ ;  $p=0,03$ ). Наблюдалось повышение средних цифр АД днем при увеличении содержания ЭТ1 в крови пациентов с ССД ( $r=0,51$ ;  $p=0,04$ ). Достоверных взаимосвязей между содержанием ренина, альдостерона, адреналина, норадреналина и показателями нагрузки давлением у больных ССД не обнаружено.

## Обсуждение

Течение сосудистых поражений при различных заболеваниях как ревматологического, так и неревматологического профиля определяет состояние эндотелия. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Предполагается патогенетическая связь нарушений функции эндотелия, процессов атероматоза и системного воспаления при РЗ. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [16].

Известно, что увеличение содержания ЭТ считается маркером тяжести сосудистого поражения при ССД. Влияя на гладкомышечные клетки и фибробласты, ЭТ вызывает мощный вазоспазм за счет сокращения и пролиферации клеток, а также чрезмерного фиброобразования. Нарушения в системе ЭТ, в частности его гиперпродукция, способствуют прогрессированию васкулопатии [17, 18].

Повышение уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции (кровоток-зависимой вазодилатации и ЭТ1) и тяжелое поражение мелких сосудов можно рассматривать в качестве предикторов возникновения новых дигитальных язв, что было подтверждено I. Silva и соавт. [19] в 3-летнем наблюдении за 77 больными ССД.

В ходе настоящего исследования получены аналогичные результаты: выявлено значимое повышение уровня ЭТ1 и количества десквамированных эндотелиоцитов, наиболее выраженное у больных с дигитальными язвами, что подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе язвообразования у больных ССД.

В последние годы появились новые данные о роли эндотелиальных микрочастиц (ЭМЧ), определяемых методом проточной цитометрии, в активации и поражении эндотелия. Выявлена выраженная ассоциация между ЭМЧ и периваскулярным воспалением, что позволяет использовать ЭМЧ как потенциальный маркер ССД и применять его для мониторинга эффективности терапии больных ССД с феноменом Рейно [20].

Доказана роль сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецептора 2-го типа (СЭФРР2) у больных ССД. Повышенное содержание указанных факторов тесно связано с клиническими проявлениями, что, по данным Р.Т. Алекперова и соавт. [21], указывает на патогенетическую роль оси СЭФР/СЭФРР2 при этом заболевании.

Определение уровня СЭФР рекомендуется использовать для оценки выраженности дисфункции эндотелия у больных ССД, а исследование концентрации интерлейкина 6 может применяться для контроля степени прогрессирования склероза [22, 23].

В настоящее время начальным звеном патогенеза ССД считают васкулопатию – спастическое повышение сосудистого тонуса и повреждение эндотелия. Хроническая ишемия окружающих тканей вызывает избыточное отложение коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в коже и внутренних органах [24].

Как известно, ССД характеризуется мультиорганным фиброзом преимущественно за счет активации миофибробластов. По данным М. Manetti и соавт. [25], эндотелиально-мезенхимальное взаимодействие сопровождается потерей эндотелиальными клетками их специфической морфологии и приобретением свойств миофибробластов, что было выявлено у больных ССД и подтверждено в экспериментах на двух моделях мышей. Полученные результаты позволили авторам определить ведущую роль эндотелиально-мезенхимального взаимодействия в патогенезе связи эндотелиальной дисфункции и развития фиброза дермы.

Таблица 3 Показатели суточного мониторинга АД

Показатель	Больные ССД (n=25)	Контрольная группа (n=25)	P
Суточный индекс САД, %, М±δ	10,65±7,44	12,80±5,84	0,26
Суточный индекс ДАД, %, М±δ	13,89±6,54	14,35±5,32	0,48
Утренний подъем САД, мм рт. ст., М±δ	37,7±13,7	25,20±13,63	0,05**
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст. в час, М±δ	8,21±4,38	6,86±2,91	0,12
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст., М±δ	31,9±12,1	26,54±8,85	0,28
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст. в час, М±δ	8,22±5,45	6,45±2,84	0,15
Среднее САД днем, мм рт. ст., М±δ	113,65±15,48	112,9±9,64	0,99
Максимальное САД днем, мм рт. ст., М±δ	150,94±17,76	131,20±14,63	0,001**
Минимальное САД днем, мм рт. ст., М±δ	85,65±16,34	90,68±15,31	0,22
Среднее ДАД днем, мм рт. ст., М±δ	69,71±6,90	74,86±11,23	0,04**
Максимальное ДАД днем, мм рт. ст., М±δ	92,00±10,52	91,87±9,91	0,73
Минимальное ДАД днем, мм рт. ст., М±δ	50,47±9,04	53,47±14,82	0,26
Вариабельность САД днем, %, М±δ	15,61±4,05	09,67±3,86	0,003**
Вариабельность ДАД днем, %, М±δ	9,85±1,83	8,19±2,23	0,03**
Индекс времени САД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0; 16]	0 [0; 4,5]	0,05**
Индекс времени ДАД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 7,0]	0 [0; 3,0]	0,34
Индекс площади САД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 4,0]	0 [0; 4,0]	0,42
Индекс площади ДАД днем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 0,25]	0 [0; 5,1]	0,89
Среднее САД ночью, мм рт. ст., М±δ	102,82±18,28	101,21±8,67	0,88
Максимальное САД ночью, мм рт. ст., М±δ	126,24±23,54	116,91±10,71	0,15
Минимальное САД ночью, мм рт. ст., М±δ	82,53±21,71	86,71±9,92	0,6
Среднее ДАД ночью, мм рт. ст., М±δ	59,00±5,63	60,55±6,73	0,15
Максимальное ДАД ночью, мм рт. ст., М±δ	71,71±8,84	77,20±8,81	0,18
Минимальное ДАД ночью, мм рт. ст., М±δ	47,82±6,38	48,32±5,97	0,87
Вариабельность САД ночью, %, М±δ	10,82±4,21	9,12±3,01	0,25
Вариабельность ДАД ночью, %, М±δ	7,02±2,42	7,52±3,44	0,42
Индекс времени САД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 16]	0 [0; 7,0]	0,16
Индекс времени ДАД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]	0 [0; 5,0]	0,52
Индекс площади САД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,98 [0; 5]	0 [0; 5,0]	0,65
Индекс площади ДАД ночью, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 0]	0 [0; 1,0]	0,25

Примечание. \*\* – p<0,05.

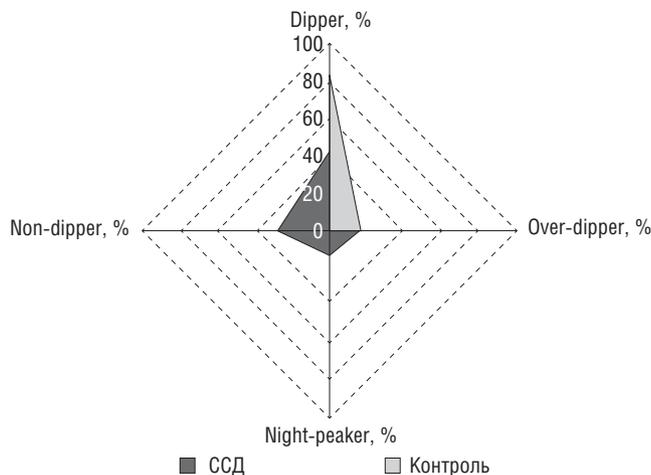


Рис. 2. Типы суточного профиля АД, %. \* –  $p < 0,05$

Представлены новые сведения о молекулярном взаимодействии между эндотелиальной и нервной системами в патогенезе ССД. E. Romano и соавт. [26] установили, что нарушения механизмов нейроэндотелиального контроля, затрагивающие как эндотелиальные клетки, так и периферические нервные волокна, играют важную роль в возникновении синдрома Рейно и развитии периферической микроангиопатии. Было показано, что эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы для молекул аксонального транспорта. Авторы впервые выдвигают постулат о роли повреждения механизма нейроэндотелиального контроля в патогенезе ССД.

В проведенном нами исследовании отмечено повышение концентрации катехоламинов – адреналина и норадреналина, что можно рассматривать как активацию симпатoadrenalовой системы. Ранее P.H. Dessein и соавт. [27] при обследовании 34 больных ССД отмечали повышение содержания катехоламинов (адреналина, норадреналина и допамина) и АД у 82% больных. Уровень адреналина в 18 раз превышал показатели группы контроля. Был сделан вывод о гиперактивности симпатической нервной системы при ССД, особенно на ранних стадиях болезни.

Повышения уровня ренина у больных ССД нами не выявлено, но в исследование были включены больные без значимой патологии почек, с I–II степенью активности заболевания. Ранее нами были опубликованы данные о гетерогенности патогенеза АГ при некоторых РЗ, в частности о роли гиперренинемии при системной красной волчанке [28].

Описаны склеродермические ренальные кризы (СРК) – редкие, но потенциально угрожающие жизни осложнения, которые поражают от 2 до 15% больных ССД. Осложнение типично для больных с ранним, быстро прогрессирующим, диффузным поражением кожи. СРК встречаются обычно в течение первых 3–5 лет от начала болезни, характеризуются острым симптоматическим подъемом АД, повышением уровня креатинина, олигурией и тромботической микроангиопатией приблизительно у 50% больных. Если не происходит восстановления функции почек после лечения, в частности ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, то эти больные являются кандидатами на трансплантацию почек [29].

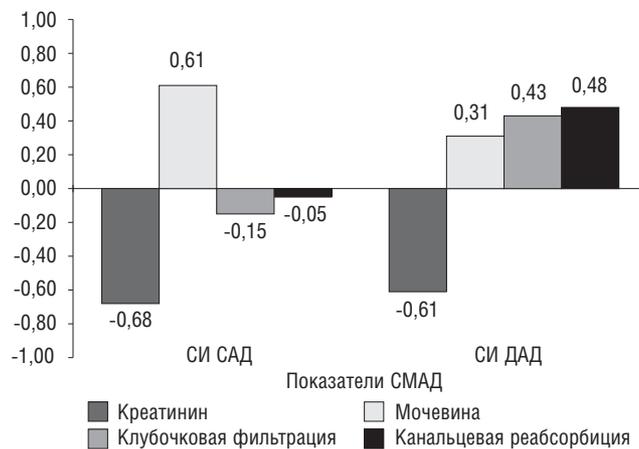


Рис. 3. Зависимость между показателями суточного мониторинга АД и компонентами нейрогуморальной регуляции у больных ССД. \* –  $p < 0,05$

При обследовании 60 больных ССД D. Si Ahmed-Bouali и соавт. [30] у 16 (26,7%) из них выявили АГ, связанную у 12 больных с поражением почек: СРК ( $n=5$ ), хронической почечной недостаточностью после СРК ( $n=4$ ) и сосудистой нефропатией ( $n=3$ ). У 4 пациентов диагностировали эссенциальную гипертензию.

Следует отметить, что прогноз ССД во многом зависит от сроков начала адекватной терапии [3]. В настоящее время, по обновленным рекомендациям EULAR, открываются новые перспективы для лечения ССД, в частности появилась возможность использования новых групп препаратов при множественных дигитальных язвах в случае неэффективности других вазодилаторов [31]. Разрешен к применению бозентан – двойной антагонист эндотелиновых рецепторов, ингибитор ЭТ1. Воздействуя на рецепторы ЭТ, препарат способствует вазодилатации и обратному ремоделированию сосудов [17, 32, 33]. Экспериментальные исследования С. Corallo и соавт. [34] подтвердили, что бозентан и мацитентан предотвращают эндотелиально-мезенхимальное взаимодействие при ССД. У пациентов с легочной АГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, апробирован траклир – ингибитор рецепторов ЭТ1. Дана оценка препарату как высокоэффективному и безопасному [35].

Как было сказано выше, характерной чертой микроангиопатии при ССД является нарушение процессов ангиогенеза, необходимого для восстановления кровотока в участках ишемии. По данным Т.А. Невской и соавт. [36], наличие эндотелиальных клеток-предшественников в крови со снижением их числа по мере прогрессирования заболевания было достоверно взаимосвязано с развитием эндотелиальной дисфункции, морфологическими признаками редукции сосудов и увеличением числа патологически измененных капилляров. Авторы считают, что одним из методов коррекции таких нарушений может являться имплантация аутологичных стволовых клеток.

Французское многоцентровое когортное исследование, проведенное с 2000 по 2013 г. и включающее 625 больных ССД, позволило выявить прогностические факторы заболевания [37]. В их число входят: возраст при постановке диагноза старше 60 лет, диффузный кожный

субтип, СРК, тяжелая одышка, форсированная жизненная емкость легких и диффузионная способность легких для окиси углерода <70%, анемия, уровень С-реактивного белка >8 мг/л. Прогностическую значимость имеют также телеангиэктазии, результат оценки по 6MWD (модифицированной кожной шкале Rodnan), поражение клапанов сердца, спектр аутоантител, наличие злокачественных новообразований.

### Заключение

Таким образом, в патогенезе развития клинических симптомов ССД, включая АГ, прослеживаются два механизма — эндотелиальная дисфункция и активация симпатoadrenalовой системы. В то же время обращает на себя внимание отсутствие гиперренинемии, что, вероятно, исключает прямую роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии АГ на этапе отсутствия выраженной патологии почек у рассматриваемой категории больных. Безусловно, подобное заключение требует дальнейшего исследования. Роль катехоламинов и дисфункции

эндотелия в патогенезе повышения уровня АД, у больных ССД подтверждают их тесные корреляции с такими параметрами суточного мониторинга АД, как вариабельность АД и скорость его утреннего повышения, которые рассматриваются как предикторы сердечно-сосудистых осложнений у данного контингента больных. Не исключается и значение эндотелиальной дисфункции и гиперсимпатикотонии как прогностических факторов развития АГ при ССД.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):39-45 [Guseva NG. Systemic sclerosis: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):39-45 (In Russ.)].
2. Ананьева ЛП. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):539-44 [Ananyeva LP. New classification criteria for scleroderma systematica (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):539-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1546
3. Конева ОА, Овсянникова ОБ, Старовойтова МН и др. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):361-6 [Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Assessment of theseensitivity of new criteria for systemic sclerosis in Russian patient population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(4):361-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-361-366
4. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis: visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1212-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh671
5. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria For Systemic Sclerosis: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
6. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis-current concept and emerging treatments. *Immunol Res*. 2017 Aug;65(4):790-7. doi: 10.1007/s12026-017-8926-y
7. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
8. Бутусова СВ, Шилкина НП. Ранняя диагностика поражения эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом. *Врач*. 2014;(5):67-9 [Butusova SV, Shilkina NP. Early diagnosis of endothelial lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Vrach*. 2014;(5):67-9 (In Russ.)].
9. Klimek E, Skalska A. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:ID681635. doi: 10.1155/2014/681635
10. Routledge FS, Hinderliter AL. Endothelial function in postmenopausal women with nighttime systolic hypertension. *Menopause*. 2015;8:857-63. doi: 10.1097/GME.0000000000000405
11. Small HY, Migliatino S, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018 Sep;125:104-15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085
12. Weber T, Wassertheurer S. Relationship between 24-hour ambulatory central blood pressure and left ventricular mass — a prospective multicenter study. *J Hypertens*. 2016;34 Suppl. 1):Abstract Book: 210-11.
13. Реброва НВ, Анисимова ЕА, Саркисова ОЛ и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией и без нее. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):24-9 [Rebrova NV, Anisimova EA, Sarkisova OL, et al. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015;87(4):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587424-29
14. Chen CT, Li Y. Association between ambulatory systolic blood pressure during the day and asymptomatic intracranial arterial stenosis. *J Hypertens*. 2014;63:61-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01838
15. Черемухина ЕО, Ананьева ЛП, Новикова ДС, Алекперов РТ. Вариабельность сердечного ритма при системной склеродермии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(1):61-5 [Cheremukhina EO, Anan'eva LP, Novikova DS, Alekperov RT. Heart rate variability in systemic scleroderma. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2015;24(1):61-5 (In Russ.)].
16. Хусаинова ДК, Трегулов ЮЭ, Салихов ИГ и др. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(3):27-32 [Khusainova DK, Tregulov YuE, Salikhov IG, et al. Endothelial dysfunction and arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(3):27-32 (In Russ.)].

17. Старовойтова МН, Десинова ОВ. Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):777-81 [Starovoitova MN, Desinova OV. Therapy for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):777-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-777-781
18. Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:303. doi: 10.1007/s11926-012-0303-1
19. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, et al. Endothelial dysfunction, microvascular damage and ischemic peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;66 (2):117-30. doi: 10.3233/CH-150044
20. Jung C, Drummer K, Oelzner P, et al. The association between endothelial microparticles and inflammation in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon as detected by functional imaging. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61(3):549-57. doi: 10.3233/CH-151956
21. Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Черкасова МВ. Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):569-73 [Aleksperov RT, Ananyeva LP, Cherkasova MV. Clinical associations of vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):569-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-569-573
22. Ребров АП, Патрикеева ДА, Захарова НБ и др. Диагностическое значение определения факторов ангиогенеза и показателей цитокинового состава в сыворотке крови и в моче у пациентов с системной склеродермией. Терапевтический архив. 2014;(5):19-25 [Rebrov AP, Patrikeeva DA, Zakharova NB, et al. Diagnostic value of determining angiogenesis factors and cytokine composition indicators in serum and urine in patients with systemic scleroderma. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;(5):19-25 (In Russ.)].
23. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, et al. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmune Rev*. 2011;10(10):641-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.019
24. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557-67. doi: 10.1172/JCI31139
25. Manetti M, Romano E, Rosa I, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):924-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210229. Epub 2017 Jan 6.
26. Romano E, Rosa I, Fioretto BS, et al. A new avenue in the pathogenesis of systemic sclerosis: the molecular interface between the endothelial and nervous systems. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;11 [Epub ahead of print].
27. Dessein PH, Joffe BI, Metz RM, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *Arthritis Rheum*. 1994 Jan;37(1):67-74.
28. Шилкина НП, Савина ЖЕ, Юнонин ИЕ. Гиперрениновые формы артериальной гипертензии при системной красной волчанке и их коррекция. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2, прил.1):139-40 [Shilkina NP, Savina ZhE, Yunonin IE. Hyperrenin forms of arterial hypertension in systemic lupus erythematosus and their correction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2 Suppl.1):139-40 (In Russ.)].
29. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Nov;12(11):678-91. doi: 10.1038/nrneph.2016.124
30. Si Ahmed-Bouali D, Bouali F, Haddoum F, et al. Hypertension in scleroderma: A vital emergency. *Ann Cardiol Angeiol*. 2015;64(3):192-8. doi: 10.1016/avcard.2015.04.009
31. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
32. Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerenic M, for the RAPIDS-1 study group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93. doi: 10.1002/art.20676
33. Кляус НА, Симакова МА, Маслянский АЛ, Моисеева ОМ. Поиск клинических предикторов легочной гипертензии у пациентов с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):586-90 [Klyaus NA, Simakova MA, Maslyansky AL, Moiseeva OM. Search for clinical predictors of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):586-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-586-590
34. Corallo C, Cutolo M, Kahaleh B, et al. Bosentan and macitentan prevent the endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) in systemic sclerosis: in vitro study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 6;18(1):228. doi: 10.1186/s13075-016-1122-y
35. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Первый российский опыт применения ингибитора рецепторов эндотелина 1 траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):22-7 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. The first Russian experience with the endothelin 1 receptor inhibitor traclir used in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):22-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-515
36. Невская ТА, Ананьева ЛП, Быковская СЮ и др. Нарушения ангиогенеза и клеточные методы их коррекции при системной склеродермии. В кн.: V съезд ревматологов России: Сб. мат. съезда (тезисы). Москва; 2009 [Nevskaya TA, Anan'eva LP, Bykovskaya SYu, et al. Angiogenesis disorders and cellular methods for their correction in systemic scleroderma. In: *V's'ezd revmatologov Rossii: Sb. mat. s'ezda (tezisy)* [V congress of rheumatologists of Russia: Collection of materials of the congress (theses)]. Moscow; 2009 (In Russ.)].
37. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and metaanalysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:86 doi: 10.1186/s13075-019-1867-1