

Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца

Саад Е.О., Ананьева Л.П., Новикова Д.С., Алекперов Р.Т.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Олеговна Саад;
elenacherr27@icloud.com

Contact: Elena Saad;
elenacherr27@icloud.com

Поступила 04.04.16

Цель — определение частоты традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных системной склеродермией (ССД), проведение анализа их взаимосвязи с клиническими проявлениями ССД, а также со структурными изменениями по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). **Материал и методы.** В исследование были включены 125 больных ССД и 50 сопоставимых с ними по полу и возрасту условно здоровых лиц, составивших контрольную группу. Всем пациентам с ССД проведена стандартная электрокардиография (ЭКГ) и 121 больному — ЭхоКГ. Оценка риска смертельного ССЗ в течение 10 лет проведена по шкале SCORE у 100 больных ССД и у 47 лиц контрольной группы. **Результаты и обсуждение.** Частота ТФР у больных ССД существенно не отличалась от таковой в контрольной группе, за исключением встречаемости гиперхолестеринемии и повышенного индекса массы тела (ИМТ). При ССД увеличение ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ наблюдалось достоверно чаще, а частота гиперхолестеринемии была ниже, чем в контроле ($p < 0,018$). Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет при ССД встречались несколько чаще, чем в контроле, но это различие недостоверно. С учетом рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО) мы оценивали кардиоваскулярный риск (КВР) по шкале SCORE. Очень высокий КВР значительно чаще встречался при ССД, умеренный — в контрольной группе. Существенных различий по частоте низкого и высокого КВР не наблюдалось. ССД отличается повышением частоты высокого суммарного риска ССЗ по сравнению с контролем. АГ, избыточная масса тела и возраст старше 50 лет ассоциировались с более выраженной структурной патологией сердца. **Заключение.** ТФР вносят существенный вклад в формирование высокого КВР у больных ССД, способствуя развитию атеросклероза и его осложнений. Оценка ТФР у больных ССД позволит выявить пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смертности и своевременно провести терапию. АГ — важный ТФР, который при ССД ассоциируется со значительными структурными изменениями сердца, поэтому для улучшения прогноза ССД важен адекватный контроль АГ, особенно у лиц старше 50 лет. **Ключевые слова:** системная склеродермия; традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; электрокардиография; эхокардиография; шкала SCORE. **Для ссылки:** Саад ЕО, Ананьева ЛП, Новикова ДС, Алекперов РТ. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):687–692.

TRADITIONAL RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN SYSTEMIC SCLEROSIS AND THEIR RELATIONSHIP TO STRUCTURAL CHANGES OF THE HEART

Saad E.O., Ananyeva L.P., Novikova D.S., Alekperov R.T.

Objective: to determine the frequency of traditional risk factors (TRFs) for cardiovascular diseases (CVD) in patients with systemic sclerosis (SS) and to analyze their relationship to the clinical manifestations of SS, as well as to structural changes, as evidenced by echocardiography (EchoCG).

Subjects and methods. The investigation enrolled 125 patients with SS and 50 sex- and age-matched, apparently healthy individuals included in a control group. Standard electrocardiography was performed in all and EchoCG — in 121 patients. The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) scale was used to assess the risk of fatal CVD in 100 patients with SS and in 47 control individuals within 10 years.

Results and discussion. The frequency of TRFs in patients with SS was not significantly different from that in the control group, except for the occurrence of hypercholesterolemia and increased body mass index (BMI). In SS, BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ was observed significantly more often and the frequency of hypercholesterolemia was lower than in the controls ($p < 0.018$). Hypertension and diabetes mellitus were slightly more frequently encountered in SS patients than in the controls, but this difference was insignificant. Taking into account the Russian Society of Cardiology (RSC) guidelines, the cardiovascular risk (CVR) was assessed with the SCORE scale. A very high CVR was much more common in SS and a moderate CVR was much more frequently seen in the control group. There were no substantial differences in the frequency of low and high CVRs. SS is characterized by the increased frequency of high total CVD risk as compared to the controls. Hypertension, overweight, and over 50 years of age were associated with more obvious structural heart disease.

Conclusion. TRFs make a substantial contribution to the formation of a high CVR in patients with SS, promoting the development of atherosclerosis and its complications. Assessment of TRFs in SS patients will facilitate identifying patients at high risk for cardiovascular death and timely prescribing therapy. Hypertension is an important TRF that in SS is associated with considerable structural changes in the heart; therefore adequate blood pressure control is of importance in improving SS prognosis especially in patients older than 50 years.

Key words: systemic sclerosis; traditional risk factors for cardiovascular disease; electrocardiography; echocardiography; SCORE scale.

For reference: Saad EO, Ananyeva LP, Novikova DS, Alekperov RT. Traditional risk factors for cardiovascular diseases in systemic sclerosis and their relationship to structural changes of the heart. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):687–692 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-687-692>

Системная склеродермия (ССД) — заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным воспалением, распространенной васкулопатией микроциркуляторного русла и прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов [1]. ССД варьирует по тяжести и прогрессированию; у большинства пациентов развиваются висцеральные осложнения, которые обычно становятся причиной смерти [2].

Первичное поражение сердца, развивающееся как прямое следствие ССД, может проявляться изменениями миокарда, перикарда и клапанного аппарата. У больных ССД патология сердца также может быть вторичной при острой склеродермической почке и легочной артериальной гипертензии. Васкулопатия при ССД отличается прогрессирующей структурной перестройкой микроциркуляторного русла, что может способствовать развитию разнообразных сердечно-сосудистых изменений. Эндотелиальная дисфункция и гемореологические нарушения, характерные для ССД, рассматриваются также как факторы риска раннего развития атеросклероза (АСК). Общие патогенетические механизмы ССД и АСК предполагают высокую вероятность атеросклеротического поражения сосудов у больных ССД [3, 4]. G.S. Ngian и соавт. [5] высказали предположение, что АС у больных ССД вносит определенный вклад в макро- и микрососудистое поражение миокарда. У пациентов с ССД наблюдается четырехкратное увеличение смертности по сравнению с общей популяцией, при этом треть причин летальности приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [6]. При ССД ведущей причиной смерти, не связанной с основным заболеванием, являются ССЗ [7], которые обуславливают от 20 до 30% летальных исходов [8].

АСК — сложный патологический процесс, составной частью которого является воспаление, имеющее основополагающее значение для всех этапов эволюции атеросклеротической бляшки (АТБ) [9]. При аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), первичный антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, одной из основных причин инвалидизации и смертности являются ССЗ, связанные с ускоренным развитием АСК. По сравнению с общей популяцией, развитие АСК при РА и СКВ происходит в более раннем возрасте и часто протекает бессимптомно [10]. Помимо традиционных факторов риска (ТФР), при системных заболеваниях соединительной ткани имеют значение дополнительные факторы риска: хроническое воспаление, длительность и активность аутоиммунного заболевания, иммуносупрессивная терапия. На роль хронического воспаления указывает то, что такие медиаторы воспаления, как С-реактивный белок, белки теплового шока, также вовлечены в патогенез АСК [3, 7, 11–15]. При ревматических заболеваниях хроническое воспаление может ускорить образование АТБ как через прямое воздействие на стенки артерий, так и косвенно, путем влияния на липидный профиль. Наряду с воспалением, антитела, продуцируемые при аутоиммунных заболеваниях, также могут приводить к изменениям липидного спектра крови [9]. Развитие преждевременного АСК могут способствовать и другие специфические факторы (снижение количества и функции эндотелиальных клеток-предшественников, ускоренный апоптоз эндотелиальных клеток, эпигенетические изменения) [16].

Пока не установлено, развивается ли АСК у больных ССД раньше, чем в популяции. Ряд исследований свидетельствует о повышении частоты выявления АСК при ССД. Известно, что при ССД с высокой частотой обнаруживаются как выраженные, так и субклинические проявления АСК. Так, поражение сонных артерий отмечено у 40%, эндотелиальная дисфункция — у 76,4% пациентов. При ССД частота ССЗ и макрососудистых поражений повышена в сравнении с общей популяцией, и сочетание ССД с АСК ухудшает прогноз [17]. При обследовании 5860 больных ССД было показано, что сердечно-сосудистые нарушения были причиной смерти 26% из них, а среди причин смерти, не связанных собственно с ССД, почти 1/3 (29%) случаев были вызвана ССЗ [18]. ССД отличается высоким риском летальности от сосудистых катастроф [19]. Кроме того, у пациентов с ССД выше госпитальная летальность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанных с АСК, по сравнению с больными СКВ и РА [20].

Патогенез АСК при ССД остается неясным. Полагают, что ТФР способствуют ускоренному его развитию [21]. Однако результаты работ, в которых ТФР оценивались у больных ССД, противоречивы и пока не подтверждают существенных различий в профиле ТФР по сравнению с контролем. Предварительные данные свидетельствуют об увеличении частоты артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и повышения индекса массы тела (ИМТ) у больных ССД, что может способствовать формированию функциональных и структурных изменений сердца, ухудшая прогноз болезни в целом. В настоящее время комплексный анализ ТФР считают одним из перспективных подходов к улучшению прогноза при ССД. Целью настоящего исследования была оценка частоты ТФР ССЗ у больных ССД и анализ их взаимосвязи с клиническими проявлениями ССД, а также со структурными изменениями по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Материал и методы

В исследование было включено 125 больных ССД (113 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 22 лет до 71 года (в среднем $50,68 \pm 11,9$ года) и с длительностью болезни от 1 года до 36 лет (в среднем $8,9 \pm 8,0$ года). Диагноз ССД был достоверным и соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г., а также ACR/Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г. [22, 23]. В 73% случаев встречалась лимитированная форма ССД. Больные имели типичную картину ССД, включая склеродактилию (92%), поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 92%), интерстициальное поражение легких (ИПЛ; 50%), признаки дигитальной ишемии (43%), телеангиэктазии (43%), остеолит (27%), кальциноз мягких тканей (20%). Медиана кожного счета составила 4 [2; 8]. Оценивались следующие ТФР: увеличение ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$, гиперхолестеринемия [уровень общего холестерина (ХС) $>5,2 \text{ ммоль/л}$], АГ [уровень систолического артериального давления (АД) $>140 \text{ мм рт. ст.}$ и диастолического АД $>90 \text{ мм рт. ст.}$], курение, сахарный диабет (СД). Все больные получали стандартную терапию сосудистыми средствами, по показаниям — глюкокортикоиды, иммуносупрессанты и статины. Всем пациентам с ССД проведена стандартная электрокардиография (ЭКГ) и 121 — ЭхоКГ. Контрольную группу составили 50 человек (5 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст $47,08 \pm 8,01$ года) из числа сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Контрольная и основная группы были сопоставимы по полу и возрасту. Оценка риска смертельного ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE проведена у 100 больных ССД и у 47 человек из контрольной группы. Остальные (25 пациентов с ССД и 3 человека из контрольной группы) сразу были определены в группу очень высокой степени кардиоваскулярного риска (КВР), так как они страдали СД и/или ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесли инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт. Анализ данных проводился с помощью статистической программы Statistica 8.0.

Результаты

Частота ТФР у больных ССД существенно не отличалась от таковой в контрольной группе, за исключением встречаемости гиперхолестеринемии и повышенного ИМТ (табл. 1). При ССД увеличение ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ наблюдалось достоверно чаще, а частота гиперхолестеринемии была ниже, чем в контроле ($p<0,018$).

АГ и СД при ССД встречались несколько чаще, чем в контроле, но это различие недостоверно. Среди пациентов с ССД и в контрольной группе курящих не было. При изучении взаимосвязи ТФР и клинических проявлений ССД отмечено, что при лимитированной форме болезни АГ встречалась достоверно чаще, чем при диффузной (34,1 и 5,9% соответственно; $p=0,015$). У больных ССД старше 50 лет достоверно чаще, чем у более молодых пациентов, выявлялись АГ (36 и 12% соответственно; $p=0,0029$) и гиперхолестеринемия (62,7 и 44% соответственно; $p=0,0398$).

С учетом рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО), мы оценивали КВР по шкале SCORE. Очень высокий риск значительно чаще встречался при ССД, умеренный – в контрольной группе. Существенных различий по частоте низкого и высокого риска не наблюдалось.

Как видно из табл. 2, при ССД суммарный риск ССЗ по шкале SCORE оказался высоким или очень высоким почти у 1/3 больных. На момент обследования 20% больных уже имели доказанные признаки развившегося АСК и его осложнений, что достоверно превышало соответствующий показатель в группе контроля. У 14 (11%) больных имелись признаки недостаточности кровообращения.

Известно, что при ряде заболеваний имеется определенная связь КВР с изменениями структуры и функции сердца, например с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ). При ССД структурные изменения сердца по сравнению со здоровыми лицами изучены недостаточно. В данном исследовании у 83% больных ССД выявлялись те или иные изменения ЭхоКГ (табл. 3). Это касалось в первую очередь изменений аортального и митрального клапанов в виде их утолщения и кальциноза створок. Диастолическая дисфункция ЛЖ наблюдалась почти у половины больных. У 7% пациентов отмечалось значительное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($<55\%$).

При изучении профиля структурных изменений у больных ССД выявились заметные различия в зависимости от наличия отдельных ТФР. Так, у лиц мужского пола увеличение обоих предсердий встречалось достоверно чаще, чем у женщин. При этом частота увеличения левого предсердия составляла соответственно 23,5 и 7,7% ($p=0,042$), а правого – 20,8 и 7,2% ($p=0,045$).

Частота утолщения аортального клапана в подгруппе пациентов с гиперхолестеринемией была достоверно выше, чем при нормальном уровне ХС (71 и 50% соответ-

ственно; $p=0,0184$). У больных с избыточной массой тела гипертрофия ЛЖ и утолщение перикарда встречались в 17,2 и 20,7% случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов с нормальными значениями ИМТ (4,8 и 9,5% соответственно). Особенно заметные различия обнаружились между лицами моложе и старше 50 лет, а также при наличии и отсутствии АГ (см. табл. 3). Так, у больных с АГ достоверно чаще выявлялись диастолическая дисфункция ЛЖ, утолщение и кальциноз аортального и митрального клапанов, увеличение левого и правого предсердий, по сравнению с больными без АГ.

Нами также была определена частота отдельных ТФР при разных структурных изменениях сердца. Показано, что у больных с увеличенным левым предсердием частота АГ была достоверно выше, чем при нормальных его размерах (30,3 и 8% соответственно; $p=0,0016$). В подгруппе больных с увеличенным правым предсердием обнаружена достоверно более высокая частота избыточной массы тела и мужчин было больше, чем среди пациентов, имевших нормальные размеры правого предсердия. У больных с диастолической дисфункцией ЛЖ частота АГ и ИМ была достоверно выше, чем без нее (соответственно 38,5 и 18,8%, $p=0,0164$; 7,7 и 0%, $p=0,0191$). Частота гипертрофии ЛЖ была достоверно выше у больных с повышенным ИМТ. В подгруппе больных с утолщением митрального клапана частота АГ была достоверно выше (41,8%), чем без нее (15,2%; $p=0,0010$). При наличии утолщения аортального клапана уровень ХС и АД был достоверно выше, чем при его отсутствии. Корреляционный анализ показал прямую достоверную связь между избыточной массой тела (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$) и АГ ($r=0,223773$; $p<0,05$).

Обсуждение

В настоящее время доказано, что ССД характеризуется значительной смертностью от ССЗ, высокой частотой факторов КВР (особенно ИБС, гипертриглицеридемии) и АСК. Однако данные о частоте факторов риска, их особенностях у больных ССД, о наличии и выраженности субклинического АСК остаются неоднозначными, а порой

Таблица 1 Частота традиционных факторов КВР, n (%)

ТФР	ССД (n=125)	Контроль (n=50)	p
Мужской пол	12 (9,6)	5 (10)	0,94
АГ (АД $>140/90 \text{ мм рт. ст.}$)	33 (26,4)	16 (32)	0,46
Гиперхолестеринемия ($<5,2 \text{ ммоль/л}$)	69 (55,2)	38 (76)	0,0108
ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$	60 (48)	15 (30)	0,0297
Курение	–	–	
СД	2 (1,6)	–	0,37

Таблица 2 Оценка КВР по шкале SCORE, n (%)

КВР	ССД (n=125)	Контроль (n=50)	p
Низкий ($<1\%$)	83 (66,4)	37 (74)	0,33
Умеренный (1–5%)	6 (4,8)	9 (18)	0,0048
Высокий (5–10%)	11 (8,8)	1 (2)	0,11
Очень высокий* ($>10\%$)	25 (20)	3 (6)	0,02

Примечание. * – в группу очень высокого риска включены перенесшие ИМ или инсульт, а также пациенты с ИБС и осложненным СД.

Таблица 3 Частота структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ, n (%)

Параметр	В целом по группе (n=121)	АГ+ (n=33)	АГ- (n=88)	p	Возраст		p
					>50 лет (n=73)	≤50 лет (n=48)	
Расширение аорты	4 (3)	4 (12,1)	0	0,0009	2 (2,7)	2 (4,2)	0,6676
Увеличение левого предсердия (N=2,0–4,0 см)	17 (14)	10 (30,3)	7 (8)	0,0016	15 (20,5)	2 (4,2)	0,0112
Увеличение правого предсердия (N=2,9–4,5 см)	24 (20)	10 (30,3)	14 (15,9)	0,0770	16 (22)	8 (16,7)	0,4785
Гипертрофия ЛЖ	13 (11)	6 (18,2)	7 (8)	0,1057	8 (11)	5 (10,4)	0,9249
Гипертрофия правого желудочка	4 (3,3)	1 (3)	3 (3,4)	0,9173	3 (4,1)	1 (2,1)	0,5419
Диастолическая дисфункция ЛЖ	52 (43)	20 (60,6)	32 (36,4)	0,0164	39 (53,4)	13 (27,1)	0,0042
СДЛА >40 мм рт. ст.	18 (15)	7 (21,2)	11 (12,5)	0,2304	17 (23,3)	1 (2,1)	0,0013
ФВ ЛЖ <55%	8 (7)	2 (6,1)	6 (6,8)	0,8813	5 (6,8)	3 (6,3)	0,8967
Уплотнение аортального клапана	75 (62)	29 (87,9)	46 (52,3)	0,0003	57 (78,1)	18 (37,5)	0,0000
Кальциноз аортального клапана	26 (22)	12 (36,4)	14 (15,9)	0,0147	23 (31,5)	3 (6,3)	0,0009
Уплотнение митрального клапана	55 (46)	23 (69,7)	32 (36,4)	0,0010	44 (60,3)	11 (23)	0,0001
Кальциноз митрального клапана	15 (12)	11 (33,3)	4 (4,5)	0,0000	15 (20,5)	–	0,0008

Примечание. Изменения на ЭхоКГ (любые) выявлены у 100 (83%) человек. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии. N – нормальные значения.

и противоречивыми. В ряде исследований обнаружено, что частота ТФР у больных ССД не отличалась [24, 25] или незначительно отличалась [5, 26, 27] от контроля. Так, в одном из исследований частота ТФР составляла 79% у больных ССД (n=55) и 72,5% в контрольной группе (n=30). При этом АГ выявлялась в 43 и 16,7 % (p<0,05), повышенный уровень ХС – в 56,4 и 26,6% (p<0,05), СД – в 3,6 и 3,3%, ИМТ >25 кг/м² в 9,1 и 10%, курение – в 5,4 и 6,6% случаев соответственно [28]. В другой работе 70 больных ССД сравнивались с группой здорового контроля (n=51), ТФР встречались при ССД достоверно чаще (91,4%), чем в контрольной группе (72%), в том числе АГ – в 67,1 и 57%, гиперхолестеринемия – в 58,6 и 58,8%, ИМТ >25 кг/м² – в 65 и 64%, курение – в 15 и 17% случаев соответственно. Среднее значение SCORE составило соответственно 9,95±7,8 и 8,66±6,7 [29]. В нашем исследовании частота ТФР у больных ССД отличалась от контроля только в отношении ИМТ (повышение которого встречалось чаще) и уровня ХС (повышение уровня которого встречалось реже).

При изучении отдельных ТФР получены весьма противоречивые результаты. Так, нет единства мнений в отношении дислипидемии, в частности уровня ХС. В некоторых исследованиях показано, что у больных ССД уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижен, а содержание общего ХС и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) повышено [13, 25, 30–33]. E.F. Vorba и соавт. [32] выявили низкие уровни ЛПВП и общего ХС у больных ССД по сравнению с контролем. N. Tsifetaki и соавт. [33] обнаружили низкий уровень ЛПВП, высокий уровень общего ХС и повышение индекса атерогенности (ЛПНП/ЛПВП) у больных ССД. G. Lippi и соавт. [30] выявили высокие уровни липопротеина у больных ССД. M.Y. Mok и соавт. [26] наблюдали снижение уровня ХС, диастолического АД и ИМТ у больных ССД по сравнению с контролем. G.S. Ngian и соавт. [5] сообщают, что частота гиперхолестеринемии, СД и ожирения у больных ССД не отличалась от контроля. E. Schiuri и соавт. [34] зафиксировали при ССД повышение уровня триглицеридов и снижение – общего ХС. Таким образом, разными авторами описаны различные, иногда противоположные изменения уровней отдельных фракций липопротеидов и ХС. В нашем исследовании гиперхолестеринемия у больных обнаруживалась достоверно реже (55%), чем у лиц контрольной группы (76%). Мож-

но было бы связать этот факт с тем, что почти 1/3 (29,6%) больных ССД принимали статины. Однако уровень ХС у больных ССД, принимающих и не принимающих статины, не различался. В то же время уровень общего ХС в контрольной группе был достоверно ниже, чем при ССД. В связи с этим следует подчеркнуть, что при меньшей, по сравнению с контролем, частоте гиперхолестеринемии ожирение (ИМТ >25 кг/м²) у больных ССД встречалось достоверно чаще (48%), чем в контрольной группе (30%). Таким образом, при более высокой частоте выявления гиперхолестеринемии средний уровень ХС в контроле был ниже, т. е. дислипидемия носила более доброкачественный характер и реже сопровождалась ожирением, чем при ССД.

Известно, что риск развития ССО напрямую связан с уровнем АД, повышение которого является одним из важнейших предикторов острых сосудистых событий. В частности, M. Freix и соавт. [35] выявили АГ у половины больных ССД. В нашей группе АГ выявлялась в 26% случаев (не отличаясь достоверно по частоте от контроля), а у больных старше 50 лет частота АГ была достоверно выше, чем у лиц более молодого возраста. Обращает на себя внимание, что выявляемая при ССД частота АГ ниже, чем при других РЗ, например при РА.

По совокупности данных литературы можно заключить, что вклад ТРФ в развитие ССО при ССД оказывается примерно таким же, как и в контроле, при этом смертность от них значительно превышает цифры в популяции. В связи с этим следует подчеркнуть, что в нашей группе больных суммарный риск ССО у больных ССД и здоровых существенно различался. Так, у 28,8% больных ССД отмечался высокий и очень высокий риск по шкале SCORE по сравнению с 8% в контрольной группе (p=0,0031). Напротив, низкий/умеренный риск по шкале SCORE достоверно чаще встречался в контрольной группе (92%), чем при ССД (71,2%; p=0,0031). Наши результаты совпадают с данными Д.А. Патрикеевой и соавт. [29], которые у 43,8% больных ССД выявили сочетание более 5 ТФР, что позволяет отнести их к категории высокого риска развития ССО. Об этом также свидетельствует высокая частота уже развившихся ССО в нашей группе, включая недостаточность кровообращения (11%), ИБС (17,6%), ИМ (3,2%) и инсульт (0,8%). Более высокий риск осложнений при ССД предполагает ухудшение прогноза для жизни, связанное с АСК.

Данные о высоком риске ССО подтверждаются результатами многих авторов, выявивших при ССД высокую частоту как субклинического, так и клинически очевидного АСК. Описана ассоциация ССД с повышенным риском развития острого ИМ, инсульта и заболеваний периферических сосудов [24, 36]. Риск возникновения ИМ и инсульта у больных ССД в 2 раза выше, чем при РА и СКВ [24]. Интересно, что наиболее высокий риск развития ССО и максимальная частота признаков субклинического АСК отмечены в группе больных ССД, позитивных по антицитотромерным антителам (АЦА) [27]. Более высокая распространенность клинических и субклинических проявлений АСК у больных ССД по сравнению с лицами из группы контроля выявлена С.Ш. Шабановой и соавт. [37]. При ССД чаще встречалась ИБС, гипертриглицеридемия, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. У 10% больных выявлялись АТБ в сонных артериях, тогда как в контрольной группе они не обнаружены ($p < 0,05$). Более высокую встречаемость АТБ в сонных артериях у пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой показали Е. Schiори и соавт. [34]. Интересно, что при наличии АТБ больные ССД имели повышенный уровень таких провоспалительных факторов, как интерлейкин 2 (ИЛ2) ИЛ6, С-реактивный белок, ингибитор активации плазминогена 1, эндотелин и др., участвующих в развитии васкулопатии и фиброза [34]. Эти данные предполагают, что при ССД в развитие АСК вносят вклад специфические для нее факторы – сосудистые и аутоиммунные нарушения, воспаление, а также процессы избыточного фибрирования, в том числе в сердце. Поэтому можно полагать, что не только коррекция ТФР, но и адекватная терапия ССД может улучшить прогноз заболевания.

Клинические варианты и выраженность поражения сердечно-сосудистой системы при ССД связаны как с собственно заболеванием, так и с развитием АСК и его осложнений. Эти сочетанные процессы приводят к негативному ремоделированию сердца, нарушениям его структуры и функции. При ЭхоКГ различные изменения обнаружены нами у 100 (83%) больных, при этом структурные изменения сердца значительно чаще встречались у пациентов с АГ, но частота выявления адгезивного перикардита не зависела от уровня АД. Интересно, что ранее М. Tadic и соавт. [38] показали, что у больных ССД при наличии АГ систолическая и диастолическая функция правого желудочка ослаблена. С. Fooscharoen и соавт. [39] при обследовании 103 пациентов с ССД выявили диастолическую дисфункцию ЛЖ у 44,7% из них. Взаимоотношения ТФР и структурных нарушений сердца отражают и следующие факты – в нашей группе у больных старше 50 лет изменения клапанов встречались достоверно чаще, чем у более молодых,

а при гиперхолестеринемии достоверно чаще выявлялось уплотнение аортального клапана.

В нашем исследовании гипертрофия ЛЖ у больных ССД с избыточной массой тела встречалась достоверно чаще, чем у пациентов с нормальными значениями ИМТ (17,2 и 4,8% соответственно; $p = 0,0268$). Е. Rosato и соавт. [40] обнаружили, что масса ЛЖ коррелирует не только с ИМТ, но и с такими характерными проявлениями болезни, как утолщение кожи и сосудистые проявления. Показано также, что нарушение функции ЛЖ ухудшает прогноз у больных ССД и увеличивает риск ССО. По данным М. Piccione и соавт. [41], размеры ЛЖ коррелируют с уровнем антител к Scl-70. Имеется также сообщение о выявлении большего количества АТБ у больных ССД, позитивных по АЦА, по сравнению с пациентами без АЦА и группой здорового контроля. Авторы предполагают, что циркуляция АЦА может способствовать повреждению эндотелия сосудов и преждевременному развитию АСК. Как уже отмечалось выше, повышенное содержание маркеров воспаления ассоциируется с высокой частотой ишемических заболеваний периферических артерий у больных ССД [27].

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что ССД отличается повышением частоты высокого суммарного риска ССЗ по сравнению с контролем. Такие ТФР, как АГ, избыточная масса тела и возраст старше 50 лет, ассоциировались с более выраженной структурной патологией сердца.

Заключение

ТФР вносят существенный вклад в формирование высокого КВР у больных ССД, способствуя развитию АСК и его осложнений. Оценка ТФР у больных ССД позволит выявить пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смертности и своевременно провести терапию, направленную на его снижение. АГ – важный ТФР, который при ССД ассоциируется со значительными структурными изменениями сердца, поэтому для улучшения прогноза ССД важен адекватный контроль АГ, особенно у лиц старше 50 лет.

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. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Feb;14(1):56-63. doi: 10.1007/s11926-011-0219-1
2. Radic M, Kaliterna DM, Fabijanic D, Radic J. [Systemic sclerosis – pathogenesis, clinical manifestations and treatment]. *Lijec Vjesn*. 2010 May-Jun;132(5-6):162-8 (In Croat.).
3. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):99-106. doi: 10.1038/ncprheum0092
4. Nassenstein K, Breuckmann F, Huger M, et al. Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Rofo*. 2008 Dec;180(12):1054-60. doi: 10.1055/s-2008-1027864
5. Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, et al. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1980-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201176
6. Bryan C, Howard Y, Brennan P, et al. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the patients population. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1122-6. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1122
7. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: vascular rheumatology. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):224. doi: 10.1186/ar2515

8. Belch JJ, McSwiggan S, Lau C. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? *Rheumatology*. 2008;47 Suppl 5:v17. doi: 10.1093/rheumatology/ken280
9. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:64-75. doi: 10.2174/1874192401105010064
10. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2009 Feb;8(4):281-6. doi: 10.1016/j.autrev.2008.08.004
11. Szekanecz Z, Kerekes G, Der HY, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1108:349-58. doi: 10.1196/annals.1422.036
12. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune diseases. *Circulation*. 2005;112:3337-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996
13. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis – relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 May;46(5):759-62. doi: 10.1093/rheumatology/kel426
14. Szekanecz Z, Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus*. 2006;15 Suppl:3-10. doi: 10.1177/0961203306071665
15. Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007;6:379-86. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.003
16. Hollan I, Meroni P, Ahearn J, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013 Aug;12(10):1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013
17. Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CGM. Macrovascular disease and atherosclerosis in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008;47:578-83. doi: 10.1093/rheumatology/ken078
18. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264
19. Ioannidis JPA. Large scale evidence and replication: insights from rheumatology and beyond. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:345-6. doi: 10.1136/ard.2004.027979
20. Dave AJ, Fiorentino D, Lingala B, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in hospitalized patients with systemic sclerosis: higher mortality than patients with lupus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Feb;66(2):323-7. doi: 10.1002/acr.22152
21. Sander GE, Giles TD. Cardiovascular complications of collagen vascular disease. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med*. 2002 Apr;4(2):151-9. doi: 10.1007/s11936-002-0035-z
22. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
23. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.239
24. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:188-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202007
25. Khurma V, Meyer C, Park GS, et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum*. 2008;59:591-7. doi: 10.1002/art.23540
26. Mok MY, Lau CS, Chiu SS, et al. Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1387-95. doi: 10.1002/art.30283
27. Nordin A, Jensen-Ustad K, Bjornadal L, et al. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R87. doi: 10.1186/ar4267
28. Хрипунова АА. Частота макрососудистых осложнений при системной склеродермии и прогностическое значение в их развитии традиционных кардиоваскулярных факторов риска и иммуновоспалительных механизмов: Дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2012 [Khripunova AA. *Chastota makrososudistyykh oslozhnenii pri sistemnoy sklerodermii i prognosticheskoe znachenie v ikh razvitiy traditsionnykh kardiovaskulyarnykh faktorov riska i immunovospalitel'nykh mekhanizmov*: Diss. ... kand. med. nauk [The frequency of macrovascular complications of systemic sclerosis and their prognostic significance in the development of traditional cardiovascular risk factors and immunoinflammatory mechanisms: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Stavropol'; 2012].
29. Патрикеева ДА. Клинико-диагностическое значение дисфункции почек как фактора риска кардиоваскулярной патологии у больных системной склеродермией: Дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2015 [Patrikeeva DA. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie disfunktsii pochek kak faktora riska kardiovaskulyarnoy patologii u bol'nykh sistemnoy sklerodermiei*: Diss. ... kand. med. nauk [Clinical and diagnostic value of renal dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease in patients with systemic sclerosis: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Volgograd; 2015].
30. Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, et al. Lipoprotein and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2006;364(1-2):345-8. doi: 10.1016/j.cca.2005.07.015
31. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(5):285-95. doi: 10.1053/sarh.2002.50011
32. Borba EF, Borges CTL, Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2005;25:379-83. doi: 10.1007/s00296-004-0580-8
33. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, et al. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):326-9. doi: 10.3109/03009741003605648
34. Schiopu E, Karen M, McMahon Maureen A, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis is increased in systemic sclerosis and is associated with serum proteins: a cross-sectional, controlled study of carotid ultrasound. *Rheumatology*. 2014;53:704-13. doi: 10.1093/rheumatology/ket411
35. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplex sonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther*. 2014 Feb 19;16(1):R54. doi: 10.1186/ar4489
36. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Amer J Med*. 2013;126:982-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.025
37. Шабанова СШ, Ананьева ЛП, Попкова ТВ и др. Традиционные кардиоваскулярные факторы риска и атеросклероз у больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):24-30 [Shabanova SS, Ananjeva LP, Popkova TV, et al. Traditional cardiovascular risk factors and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):24-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-24-30
38. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension. *J Hypertens*. 2015 May;33(5):1090-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000000511
39. Foocharoen C, Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, et al. Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations (preliminary report). *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1616-21. doi: 10.1093/rheumatology/kev096
40. Rosato E, Gigante A, Gasperini ML, et al. Nutritional status measured by body mass index is impaired and correlates with left ventricular mass in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2014 Feb;30(2):204-9. doi: 10.1016/j.nut.2013.07.025
41. Piccione MC, Bagnato G, Zito C, et al. Early identification of vascular damage in patients with systemic sclerosis. *Angiology*. 2011 May;62(4):338-43. doi: 10.1177/0003319710387918