

2. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Olysheva I.A. Therapeutic approaches to control of inflammation at the level of the small airways in asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2010; 4: 85—94. (in Russian)
3. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Semynina N.M., Grechushkina I.V., Malysh E.Yu. The clinical course of asthma in smokers younger patients. *Vrach-aspirant*. 2013; 61 (6.1): 198—203. (in Russian)
4. Sysoeva M.S., Solov'eva A.V., Nikiforova L.V., Rakita D.R. Effect of metabolic syndrome on the clinical course of asthma. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2011; 4: 100—5. (in Russian)
5. Gamazina M.V., Budnevskiy A.V. The clinical effectiveness of a comprehensive rehabilitation program in patients with bronchial asthma with concomitant hypertension. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy*. 2008; 3: 105—8. (in Russian)
6. Belevskiy A.S., ed. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Review, 2011)*. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. (in Russian)
7. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V. Clinical and functional features of bronchial asthma in combination with the metabolic syndrome. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemakh*. 2013; 4: 1025—30. (in Russian)
8. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V. Features of achievement in asthma control in patients with metabolic syndrome. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemakh*. 2013; 4: 1124—7. (in Russian)
9. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V. Bronchial asthma and metabolic syndrome: the possibility of achieving control of the disease and improve quality of life. *Vrach-aspirant*. 2013; 61 (6.2): 319—25. (in Russian)
10. Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N., Lyapunova I.Yu. Clinical and functional features of bronchial asthma in combination with arterial hypertension. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2009; 4: 33—7. (in Russian)
11. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Burlachuk V.T., Tribuntseva L.V. Multipurpose prevention and treatment programs in patients with bronchial asthma and metabolic syndrome. *Meditsina i kachestvo zhizni*. 2013; 4: 4—8. (in Russian)
12. Vakhlamov V.A., Varvarina G.N., Eriskina A.A., Orlova Yu.A. Disorders of carbohydrate metabolism in patients with bronchial asthma, depending on the variant of the basic treatment of glucocorticoid. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2012; 1: 129—32. (in Russian)
13. Chuchalin A.G., ed. *Respiratory Medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
14. Roytberg G.E. *Metabolic syndrome*. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (in Russian)
15. Tribuntseva L.V., Budnevskiy A.V., Razvorotnev A.V. Systematic approach to the management of treatment patients with asthma. *Vrach-aspirant*. 2012; 50 (1.2): 338—42. (in Russian)
16. Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. Bronchial asthma and metabolic syndrome: some aspects of the combined current. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2008; 15: 20—4. (in Russian)
17. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Phenotypes and endotypy asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2013; 1: 15—24. (in Russian)
18. Sideleva O., Suratt B.T., Kendall E., William G., Richard E., Forgiore P. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (7): 598—605.
19. Yashina L.A., Ishchuk S.G. Bronchial asthma in obese patients — a special phenotype of the disease. *Astma i allergiya*. 2011; 4: 46—9. (in Russian)
20. Brumpton B., Langhammer A., Romundstad P., Chen Y., Mai X.M. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (2): 323—9.
21. Singh S., Prakash Y.S., Linneberg A., Agrawal A. Insulin and the lung: Connecting asthma and metabolic syndrome. *J. Allergy*. 2013. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ja/2013/627384/>
22. Tsarev V.P., Antonovich Zh.V. Role of disturbances of lipid metabolism in the pathogenesis of asthma. *Meditsinskiy zhurnal*. 2007; 3: 36—44. (in Russian)

Поступила (received) 22.10.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.12-008.331.1-07:616.154:577.161.2

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ ВИТАМИНА D

Янковская Л. В., Снежницкий В. А., Ляликов С. А., Слободская Н. С., Кежун Л. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», 230000, г. Гродно, Беларусь

Для корреспонденции: Янковская Людмила Валерьевна — канд. мед. наук, доцент, зав. каф. поликлинической терапии, e-mail: yankovliuda@yandex.ru

*Цель исследования — оценить уровень витамина D и эндотелина-1 в плазме крови, установить их прогностическую значимость и связь с показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при разном количестве витамина D в организме.*

*Обследовано 144 пациента с АГ II степени: 114 женщин (средний возраст  $50,8 \pm 6$  лет) и 30 мужчин (средний возраст  $48 \pm 6$  лет). Содержание эндотелина-1 и общего витамина D [25(OH)D total] в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа. По уровню общего 25(OH)D в плазме крови обследованные были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили пациенты с дефицитом витамина D — уровень общего 25(OH)D менее 20 нг/мл, 2-ю — пациенты с недостаточностью витамина D — уровень общего 25(OH)D 20—30 нг/мл, 3-ю — пациенты с оптимальным содержанием витамина D — уровень общего 25(OH)D более 30 нг/мл.*

*Уровень общего 25(OH)D в среднем составлял 24,87 [17,03; 34,07] нг/мл, эндотелина-1 — 0,54 [0,38; 0,63] пг/мл. У пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D установлены достоверные положительные корреляционные связи, отсутствующие при оптимальном уровне 25(OH)D, следующих показателей СМАД: средних величин систолического артериального давления — АД (САД)/диастолического АД (ДАД) и индекса времени САД/ДАД за сутки, за день, за ночь; показателя вариабельности САД/ДАД за ночь и уровня эндотелина-1. Независимо от уровня 25(OH)D в плазме крови уровень эндотелина — 10,51 пг/мл и более с чувствительностью 81% позволяет прогнозировать превышение пороговых значений следующих параметров СМАД: средних значений САД/ДАД за сутки, за день, за ночь; индекса времени САД/ДАД за сутки, за день, повышенную вариабельность САД/ДАД за ночь и ДАД за день.*

*Ключевые слова:* эндотелин-1; витамин D; артериальная гипертензия; суточное мониторирование артериального давления.

*Для цитирования:* Клини. мед. 2015; 93 (6): 49—56.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE ENDOTHELIN-1 LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DIFFERING IN VITAMIN D LEVEL

Yankovskaya L.V., Snezhitsky V.A., Lyalikov S.A., Slobodskaya N.S., Kezhun L.V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus'

Correspondence to: Ludmila V. Yankovskaya — MD, PhD; e-mail: yankovliuda@yandex.ru

*The aim of the study was to measure blood vitamin D (25(OH)D) and endothelin-1 levels by enzyme immunoassay and estimate their relation to results of 24-hr arterial pressure monitoring (APM) in patients with arterial hypertension differing in vitamin D level. The study included 144 patients with grade II AH (114 women of mean aged  $50.8 \pm 6$  yr and 30 men of mean age  $46 \pm 6$  yr). They were divided into 3 groups depending on the total 25(OH)D level. Group 1 was comprised of patients with 25(OH)D deficiency (below 20 ng/ml), group 2 included patients with 25(OH)D insufficiency (20-30 ng/ml), group 3 consisted of patients with optimal 25(OH)D level (over 39 ng/ml). Mean total 25(OH)D and endothelin-1 levels were 24.87 [17.03;34.07] ng/ml and 0.54 [0.38;0.63] pg/ml respectively. The patients of groups 1 and 2, but not group 3 showed positive correlations between the following APM characteristics: mean systolic /diastolic arterial pressure (SAP/DAP) and SAP/DAP time index during 24 hours, day- and night-time; SAP/DAP variability at night-time and endothelin-1 level. The endothelin-1 level 10.51 pg/ml or higher measured with a sensitivity of 81% allows to predict, regardless of the 25(OH)D level, the superthreshold values of the following APM parameters: mean daily SAP/DAP during 24 hours, day- and night-time, SAP/DAP time index during 24 hours and daytime, enhanced SAP/DAP variability at night-time, DAP at daytime.*

*Key words:* endothelin-1; vitamin D; arterial hypertension; 24-hr arterial pressure monitoring.

*Citation:* Klin. med. 2015; 93 (6): 49—56. (in Russian)

Артериальная гипертензия (АГ) относится к полифакторным заболеваниям со сложными патогенетическими механизмами регуляции артериального давления (АД). Ключевая роль в патогенезе АГ отводится дисфункции эндотелия, под которой понимают прежде всего дисбаланс выработки эндотелием сосудов вазодилататоров (оксид азота — NO, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин) и вазоконстрикторов (эндотелин, ангиотензин II, простагландин F<sub>2α</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>) [1]. Наиболее мощным из известных вазодилататоров считается NO. Основным антагонистом NO является эндотелин — мощный вазоконстриктор, синтезируемый в эндотелии. Известно, что синтез эндотелина стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин II, интерлейкин, неточные ростовые факторы и др. Эндотелин вызывает вазоконстрикцию, действуя на эндотелиновые рецепторы типа А. Меньшая часть эндотелина, взаимодействуя с эндотелиновыми рецепторами типа В, стимулирует синтез NO и вызывает вазодилатацию. Таким образом, эндотелин регулирует две противоположные сосудистые реакции в результате взаимодействия с разными типами рецепторов. В настоящее время известна химическая структура четырех эндотелиновых пептидов, роль которых в патофизиологии АГ все еще не ясна. В тканях и жидкостях организма (эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, клетках головного и спинного мозга, почек, печени, сердца, надпочечников, в плазме крови и моче) в наибольшем количестве (по сравнению с другими изоформами) представлен эндотелин-1 [2]. В настоящее время эндотелин-1 рассматривается как маркер АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной сосудистой патологии, ишемических повреждений головного мозга, ишемической болезни сердца, атеросклеротического повреждения сосудов, острого инфаркта миокарда, неинфекционных легочных заболеваний, сахарного диабета. В то же время, по данным литературы, уровень эндотелина-1 для прогноза отклонений показателей суточного профиля АД при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) не оценивали.

В последние годы сильно возрос интерес к изучению влияния витамина D на АД, а его дефицит рассматривают как фактор риска развития АГ [3—6]. Одним из механизмов, через которые витамин D влияет на АД, считают его связь с клетками эндотелия сосудов, а дефицит витамина D ассоциируют с дисфункцией эндотелия. Данные экспериментальных исследований показали, что у спонтанно гипертензивных крыс 1,25(OH)<sub>2</sub>D уменьшает эндотелийзависимое сокращение аорты путем снижения концентрации свободного кальция в цитозоле эндотелиальных клеток [7], а сосудопротективное действие 1,25(OH)<sub>2</sub>D оказывает путем уменьшения количества эндотелиальных молекул адгезии, повышения активности эндотелиальной NO-синтазы и через свои противовоспалительные свойства [8]. В ряде исследований установлены отрицательные взаимосвязи между уровнем общего 25(OH)D в плазме крови и показателями систолического АД (САД) [9—11]. В отдельных исследованиях установлены отрицательные корреляционные связи как с САД, так и с диастолическим АД (ДАД) [9, 12], в других — только с САД либо ДАД [10, 11, 13]. Вместе с тем анализ данной литературы показал, что крайне мало исследований [14—16] с оценкой показателей СМАД при разном содержании витамина D в организме.

Цель настоящего исследования — оценить уровень витамина D и эндотелина-1 в плазме крови, установить связь этих показателей с параметрами СМАД у пациентов с АГ при разном количестве витамина D в организме и их прогностическую значимость.

### Материал и методы

Обследовано 144 пациента с АГ II степени; 114 женщин (средний возраст  $0,8 \pm 6$  лет) и 30 мужчин (средний возраст  $48 \pm 6$  лет). Верификацию диагноза, степени и риска АГ проводили в соответствии с национальными (2010 г.) и европейскими (2013 г.) рекомендациями [17, 18]. Анамнез АГ составил  $6,97 \pm 4,8$  года. Направление на кафедру поликлинической терапии пациентов

с АГ II степени, риск 2—3, осуществляли терапевты и кардиологи городских поликлиник Гродно по мере обращаемости и при подписании информированного согласия пациентов при их соответствии критериям включения в исследование и исключения из него. Критериями включения в исследование были наличие АГ II степени, возраст до 65 лет; критериями исключения из исследования — наличие заболеваний, приводящих к вторичной АГ (эндокринных, почечных и т. д.), хроническая почечная недостаточность, выраженная недостаточность кровообращения — выше НК1, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, постоянные формы нарушений ритма и проводимости, прием глюкокортикостероидов, онкологические и другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

У всех обследованных проводили общий осмотр с оценкой антропометрических показателей, делали общий анализ крови, мочи, определяли уровень глюкозы в крови натощак, уровень мочевины, креатинина. Результаты во всех случаях соответствовали норме. Забор крови из вены производили с ноября по февраль, натощак, через 12—14 ч после последнего приема пищи и лекарств. Выполняли электрокардиографию в 12 стандартных отведениях. Измерение офисного САД и ДАД проводили двукратно по методике ВОЗ в положении пациента сидя, с использованием стандартной манжеты, накладываемой на плечо, после 10-минутного отдыха. Пациенты не принимали дополнительно препаратов витамина D, в том числе кальцийсодержащих препаратов с витамином D, в течение последних 12 мес.

Содержание общего витамина D [25(OH)D total] в плазме крови определяли с применением диагностических наборов компании DRG (Германия), содержание эндотелина-1 — с применением диагностических на-

боров производства Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd. (IBL, Япония, каталожный номер 27165) методом иммуноферментного анализа на базе научно-исследовательской части ГрГМУ. Согласно международным и европейским рекомендациям [3, 19], уровень витамина D считали оптимальным при концентрации общего 25(OH)D более 30 нг/мл, уровень 20—30 нг/мл расценивали как недостаточность витамина D, менее 20 нг/мл — как дефицит.

СМАД проводили с использованием аппарата Watch BP 03 фирмы «Microlife» (Швейцария) на нерабочей руке. Всем обследуемым рекомендовали вести обычный по физической активности образ жизни и соблюдать условия измерения АД: остановиться, присесть, держать исследуемую руку свободной и неподвижной. Пациенты заполняли дневник, в котором фиксировали изменения самочувствия, психоэмоциональной нагрузки, время ночного сна и утреннего подъема, приема лекарственных препаратов, а также особые ситуации. Интервал между измерениями АД в дневное время составлял 30 мин, в ночное — 1 ч. Оценивались данные средних величин (СВ) САД и ДАД в течение суток, дня и ночи; за пороговые были приняты показатели АД за сутки менее 130/80 мм рт. ст., АД за день менее 135/85 мм рт. ст. и АД за ночь менее 120/70 мм рт. ст. [17, 18]. Скорость утреннего подъема (СУП) АД оценивали с 4 до 10 ч как отношение абсолютного прироста АД к промежутку времени, в течение которого этот прирост произошел. Нормальным считали значение СУП для САД менее 10 мм рт. ст./ч, для ДАД — менее 6 мм рт. ст./ч. Показатели вариабельности (ПВ) АД рассчитывали как среднеквадратическое отклонение от средних значений САД и ДАД за день и за ночь. Нормальные значения ПВ для САД/ДАД за день составили 15/15 мм рт. ст., за ночь — 14/12 мм рт. ст. Показатель нагрузки давлением — индекс времени (ИВ) — определяли как процент времени,

**Таблица 1. Общая характеристика обследованных с АГ II степени при разделении на группы по уровню общего 25(OH)D в плазме крови (Ме[LQ-UQ])**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	(n = 49)	(n = 46)	(n = 49)			
Возраст, годы	49,84 [46,0; 53,0]	49,83 [47,0; 56,0]	52,14 [48,0; 58,0]	>0,05	>0,05	>0,05
Масса тела, кг	87,94 [73,0; 98,0]	82,24 [73,0; 90,5]	85,57 [72,0; 95,0]	>0,05	>0,05	>0,05
Рост, см	165,6 [162,0; 170]	166,9 [160,0; 172,0]	167,1 [158,0; 175,0]	>0,05	>0,05	>0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,17 [27,10; 36,20]	29,49 [25,78; 31,44]	30,58 [26,70; 33,67]	3	>0,05	>0,05
САД, мм рт. ст.	146,8 [140,0; 160,0]	147,8 [140,0; 160,0]	146,6 [140,0; 160,0]	>0,05	>0,05	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	91,02 [90,00; 100,0]	91,93 [90,00; 100,0]	92,29 [90,00; 100,0]	>0,05	>0,05	>0,05
Общий 25(OH)D, нг/мл	13,68 [10,46; 17,08]	24,93 [22,80; 27,68]	39,76 [34,01; 44,11]	0,000009	0,000011	0,000009
Эндотелин-1, пг/мл	0,54 [0,36; 0,62]	0,53 [0,32; 0,64]	0,58 [0,51; 0,66]	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p — уровень значимости различий показателей в группах.

в течение которого показатели АД превышали пороговые значения. Пороговое значение ИВ составило 25%. Суточный ритм АД характеризовался суточным индексом, который рассчитывали как снижение АД в ночные часы относительно дневного АД.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Шапиро—Уилка) — в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при отличном от нормального — в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха [ $LQ-UQ$ ]. Для оценки связи между переменными использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена ( $R$ ). Для исследования влияния нескольких факторов, а также их композиций на изучаемые показатели применяли многофакторный дисперсионный анализ ANOVA (метод Краскела—Уоллиса, медианный тест). В тех случаях, когда количество групп было больше двух, для попарного сравнения достоверности различий между группами использовали тест Дункана. При проведении дисперсионного анализа группирующие переменные формировали по количественным критериям. Точками разделения для переменной (витамин D) были величины 20 и 30 нг/мл. Для оценки диагностической значимости изучаемых показателей и определения точки разделения был использован ROC-анализ с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ). Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости  $p \leq 0,05$  для каждого из использованных тестов.

## Результаты и обсуждение

В группе пациентов с АГ II степени средние значения офисного САД/ДАД составили 150 [140; 160]/90[90; 100] мм рт. ст., частоты сердечных сокращений —  $73,3 \pm 10,4$  в минуту. Уровень общего витамина D в плазме крови составил в среднем 24,87 [17,03; 34,07] нг/мл, уровень эндотелина-1 — 0,54 [0,38; 0,63] пг/мл.

При разделении обследованных на группы по показателям дефицита (1-я группа), недостаточности (2-я группа) и оптимального уровня (3-я группа) витамина D (табл. 1), встречающимся с частотой 34, 32, 34% соответственно, группы различались по уровню витамина D в плазме крови и при этом были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям и средним значениям офисного САД и ДАД. Также нами не получено достоверных различий между группами по уровню эндотелина-1.

Средние значения показателей СМАД представлены в табл. 2. По данным СМАД, ИВ выше 25% на протяжении суток по САД отмечен у 43% обследованных, по ДАД — у 29%. Превышение пороговых значений СУП за сутки по САД зафиксировано у 25% обследованных, по ДАД — у 17%. Повышенная вариабельность САД в дневное время выявлена у 94%, в ночное время — у 64%, повышенная вариабельность ДАД — соответственно у 73 и 50%. Анализ показателей СМАД ука-

зывает на недостаточную эффективность проводимой антигипертензивной терапии в группе обследованных.

При сравнительном анализе показателей СМАД у пациентов, разделенных на группы, по уровню общего 25(OH)D в плазме крови, достоверные различия получены только по двум показателям: ПВ ДАД в дневное время и ПВ САД в ночное время, ПВ ДАД в дневное время, которые становятся наиболее высокими при дефиците витамина D, различались в 1-й и 2-й группах (30,8 [18,0; 43,0] против 21,7 [14,0; 24,0] мм рт. ст.;  $p = 0,003$ ) и в 1-й и 3-й группах (30,8 [18,0; 43,0] против 24,1 [15,0; 29,0] мм рт. ст.;  $p = 0,02$ ). ПВ САД в ночное время различались в 1-й и 2-й группах (16,4 [11,0; 21,0] против 22,1 [14,0; 26,0] мм рт. ст.;  $p = 0,03$ ). Таким образом, обеспеченность витамином D оказывает влияние на такие показатели СМАД, как ПВ САД в ночное время и ПВ ДАД в дневное время.

Как видно из табл. 3, уровень эндотелина-1 в плазме крови достоверно не связан с офисными значениями САД/ДАД, но при этом нами впервые установлен ряд статистически значимых корреляционных связей эндотелина-1 с наиболее важными показателями СМАД у пациентов с АГ. Наличие выявленных достоверных положительных корреляционных связей у пациентов с АГ показывает, что чем выше уровень эндотелина-1 в плазме крови, тем выше средние значения САД/ДАД, ИВ САД/ДАД как на протяжении суток, так и на протяжении дня либо ночи и ПВ САД/ДАД на протяжении ночи. Кроме того, в нашей работе впервые показано, что связь эндотелина-1 с показателями СМАД при дефиците и недостаточности витамина D в организме выражена больше, чем при его оптимальном уровне. Соответственно наличие дефицита витамина D в организме может служить дополнительным фактором, способствующим нарушению суточного профиля АД, в том числе при подборе антигипертензивной терапии.

Определение возможности прогнозировать СВ САД за сутки по содержанию эндотелина-1 в плазме крови у обследованных с АГ II степени при разном обеспечении 25(OH)D проводили с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателями СВ САД за сутки, по данным СМАД, у обследованных с АГ независимо от уровня общего 25(OH)D в плазме крови равнялась 0,751 (95% ДИ 0,656—0,847;  $p = 0,049$ ). Оптимальная точка разделения, позволяющая в 72% случаев сделать истинно положительное заключение (чувствительность) о том, что средняя величина САД за сутки более 130 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,55 пг/мл; при этом доля истинно отрицательных заключений (специфичность) составляла 62%, т. е. с такой надежностью можно по уровню эндотелина-1 исключить у пациентов повышение среднего показателя САД за сутки более 130 мм рт. ст.

При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для показателя СВ САД за сутки более 130 мм рт. ст. становится сильнее, площадь под ROC-кривой увели-

**Таблица 2. Показатели СМАД у пациентов с АГ II степени (Ме[LQ-UQ])**

Показатель	САД	ДАД
СВ, мм рт. ст.:		
за сутки	122,0 [115,0; 130,0]	76,0 [73,0; 82,0]
за день	127,0 [118,0; 135,0]	80,0 [76,0; 87,0]
за ночь	115,0 [107,5; 123,0]	70,5 [65,5; 75,5]
ПВ, мм рт. ст.:		
за сутки	35,0 [28,0; 46,0]	25,0 [19,0; 43,0]
за день	29,0 [22,5; 40,0]	20,0 [15,0; 36,5]
за ночь	16,0 [12,0; 23,0]	12,5 [9,0; 17,0]
ИВ, %:		
за сутки	30,2 [11,8; 52,1]	40,4 [20,0; 60,0]
за день	14,8 [5,6; 30,4]	14,3 [3,7; 33,3]
за ночь	26,8 [12,5; 50,0]	12,5 [0,0; 25,0]
Суточный индекс, % (M ± SD)	8,4 ± 7,1	12,7 ± 8,2
СУП, мм рт. ст./ч	14,6 [10,2; 23,3]	10,8 [7,3; 18,2]

чивалась до 0,835 (95% ДИ 0,714—0,956;  $p < 0,0001$ ). Чувствительность составила 80%, специфичность — 76% и соответствовала уровню эндотелина-1 в плазме крови 0,58 пг/мл.

Прогностическая значимость уровня эндотелина-1 в плазме крови также высока и для показателя СВ ДАД за сутки, по данным СМАД, независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови. Площадь под ROC-кривой равнялась 0,680 (95% ДИ 0,578—0,782;  $p = 0,001$ ). Оптимальная точка разделения, позволяющая в 77% случа-

ев сделать истинно положительное заключение о том, что СВ ДАД за сутки более 80 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,52 пг/мл; при этом специфичность составила 53%, т. е. с такой надежностью по уровню эндотелина-1 можно исключить у пациентов повышение СВ ДАД за сутки более 80 мм рт. ст.

При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для показателя СВ ДАД более 80 мм рт. ст. не изменялась, площадь под ROC-кривой увеличивалась до 0,748 (95% ДИ 0,614—0,882;  $p = 0,001$ ). Чувствительность составила 74%, специфичность — 73% и соответствовала уровню эндотелина-1 в плазме крови 0,54 пг/мл.

С такой же высокой достоверностью можно по уровню эндотелина-1 прогнозировать превышение пороговых значений СВ АД отдельно за день и за ночь как для САД, так и для ДАД. В частности, площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с СВ САД за день у пациентов с АГ независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови равнялась 0,764 (95% ДИ 0,666—0,862;  $p < 0,0001$ ). С чувствительностью 77% СВ САД за день более 135 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,56 пг/мл; при этом специфичность составила 66%. При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для СВ САД за день не изменялась, площадь под ROC-кривой увеличивалась до 0,814 (95% ДИ 0,677—0,951;  $p < 0,0001$ ). С чувствительностью 80% СВ САД за день более 135 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,58 пг/мл; при этом специфичность составила 75%.

**Таблица 3. Корреляционные связи между уровнем эндотелина-1 в плазме крови и показателями СМАД у пациентов с АГ II степени при дефиците (1-я группа), недостаточности (2-я группа) и оптимальном уровне (3-я группа) общего 25(ОН)D в плазме крови**

Показатели	1-я группа			2-я группа			3-я группа			Все пациенты		
	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Эндотелин-1 и САД	39	-0,06	0,7	40	-0,28	0,08	45	-0,02	0,9	124	-0,10	0,2
Эндотелин-1 и ДАД	39	0,01	0,93	40	-0,04	0,82	45	-0,01	0,9	124	0,004	0,97
Эндотелин-1 за сутки и СВ САД	35	0,42	0,01	35	0,47	0,004	41	0,30	0,06	111	0,41	0,000008
Эндотелин-1 за сутки и СВ ДАД	35	0,29	0,09	35	0,58	0,0008	41	0,23	0,15	111	0,41	0,000009
Эндотелин-1 за день и СВ САД	35	0,35	0,04	37	0,33	0,05	41	0,34	0,03	113	0,37	0,00005
Эндотелин-1 за день и СВ ДАД	35	0,29	0,09	37	0,44	0,007	41	0,31	0,05	113	0,36	0,00008
Эндотелин-1 за ночь и СВ САД	35	0,40	0,02	37	0,39	0,02	41	0,14	0,4	113	0,34	0,0002
Эндотелин-1 за ночь и СВ ДАД	35	0,27	0,1	37	0,44	0,007	41	0,17	0,3	113	0,34	0,0002
Эндотелин-1 за сутки и ИВ САД	35	0,43	0,01	35	0,34	0,05	41	0,27	0,09	111	0,38	0,00004
Эндотелин-1 за сутки и ИВ ДАД	35	0,29	0,09	35	0,41	0,02	41	0,32	0,04	111	0,37	0,00006
Эндотелин-1 за день и ИВ САД	35	0,47	0,005	37	0,35	0,03	41	0,28	0,08	113	0,37	0,00005
Эндотелин-1 за день и ИВ ДАД	35	0,39	0,02	37	0,41	0,01	41	0,22	0,2	113	0,33	0,0003
Эндотелин-1 за ночь и ИВ САД	35	0,39	0,02	37	0,30	0,08	41	0,15	0,4	113	0,30	0,001
Эндотелин-1 за ночь и ИВ ДАД	35	0,27	0,1	37	0,35	0,03	41	0,08	0,6	113	0,28	0,003
Эндотелин-1 за ночь и ПВ САД	35	0,30	0,08	37	0,23	0,2	41	0,25	0,1	113	0,27	0,003
Эндотелин-1 за ночь и ПВ ДАД	35	0,13	0,4	37	0,28	0,09	41	0,29	0,06	113	0,20	0,03

Примечание. *n* — число обследованных; *r* — коэффициент корреляции Спирмена; *p* — уровень значимости.

Для СВ ДАД за день у пациентов с АГ независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови площадь под ROC-кривой равнялась 0,704 (95% ДИ 0,601—0,807;  $p < 0,0001$ ). С чувствительностью 74% можно прогнозировать, что СВ ДАД за день более 85 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,54 пг/мл; при этом специфичность составила 60%. При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для СВ ДАД за день не изменялась, площадь под ROC-кривой увеличивалась до 0,764 (95% ДИ 0,627—0,901;  $p < 0,0001$ ). С чувствительностью 86% СВ ДАД за день более 85 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,52 пг/мл; при этом специфичность составила 65%.

Для СВ САД за ночь у лиц с АГ независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови площадь под ROC-кривой равнялась 0,682 (95% ДИ 0,582—0,782;  $p = 0,001$ ). С чувствительностью 61% СВ САД за ночь более 120 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,56 пг/мл; при этом специфичность составила 63%. При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для СВ САД за ночь становилась слабее, площадь под ROC-кривой возрастала до 0,716 (95% ДИ 0,589—0,842;  $p < 0,003$ ). С чувствительностью 60% СВ САД за ночь более 120 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,58 пг/мл; при этом специфичность составила 77%.

Для СВ ДАД за ночь у обследованных с АГ независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови площадь под ROC-кривой равнялась 0,676 (95% ДИ 0,577—0,775;  $p = 0,001$ ). С чувствительностью 63% средняя величина ДАД за ночь более 70 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,54 пг/мл; при этом специфичность составила 62%. При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для СВ ДАД за ночь уменьшилась, площадь под ROC-кривой увеличилась до 0,688 (95% ДИ 0,563—0,814;  $p < 0,006$ ). С чувствительностью 61% СВ ДАД за ночь более 70 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 0,54 пг/мл; при этом специфичность составила 70%.

С высокой достоверностью можно по уровню эндотелина-1 в плазме крови прогнозировать превышение пороговых значений ИВ за сутки как для САД, так и для ДАД. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателями ИВ САД за сутки, независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови равнялась 0,640 (95% ДИ 0,53—0,744;  $p = 0,012$ ). С чувствительностью 61% ИВ САД за сутки более 25% соответствовал уровню эндотелина-1 0,54 пг/мл; при этом специфичность составила 60%. При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для ИВ САД за сутки уменьшилась, площадь под ROC-кривой равнялась 0,662 (95% ДИ 0,534—0,790;  $p = 0,02$ ). С чувствительностью 63% ИВ САД за сутки более 25% соответствовал уровню эндотелина-1 0,52 пг/мл; при этом специфичность также составила 63%.

Для ИВ ДАД независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови площадь под ROC-кривой равнялась 0,643 (95% ДИ 0,53—0,753;  $p = 0,018$ ). С чувствительностью 60% ИВ ДАД за сутки более 25% соответствовал уровню эндотелина-1 0,54 пг/мл; при этом специфичность составила 67%.

Превышение пороговых значений АД не должно составлять более 20% времени за день. С высокой достоверностью можно по уровню эндотелина-1 прогнозировать ИВ за день как для САД, так и для ДАД. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 со значениями ИВ САД за день во всей группе пациентов с АГ независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови равнялась 0,691 (95% ДИ 0,593—0,789;  $p = 0,001$ ). С чувствительностью 76% ИВ САД за день более 20% соответствовал уровню эндотелина-1 0,52 пг/мл; при этом специфичность составила 56%. При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 в плазме крови для ИВ за день для САД сохранялась, площадь под ROC-кривой увеличивалась до 0,724 (95% ДИ 0,600—0,848;  $p = 0,001$ ). С чувствительностью 71% ИВ САД за день более 20% соответствовал уровню эндотелина-1 0,52 пг/мл; при этом специфичность составила 64%. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателями ИВ ДАД за день во всей группе пациентов с АГ независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови, равнялась 0,691 (95% ДИ 0,592—0,790;  $p = 0,01$ ). С чувствительностью 81% ИВ ДАД за день более 20% соответствовал уровню эндотелина-1 0,51 пг/мл; при этом специфичность составила 48%. При дефиците и недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для ИВ за день для ДАД сохранялась, площадь под ROC-кривой увеличивалась до 0,743 (95% ДИ 0,618—0,869;  $p = 0,001$ ). С чувствительностью 59% ИВ ДАД за день более 20% соответствовал уровню эндотелина-1 0,59 пг/мл; при этом специфичность составила 82%.

С высокой достоверностью можно по уровню эндотелина-1 в плазме крови прогнозировать повышенную вариабельность как САД, так и для ДАД за ночь независимо от уровня общего 25(ОН)D в плазме крови. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с ПВ САД за ночь, равнялась 0,619 (95% ДИ 0,515—0,723;  $p = 0,033$ ). С чувствительностью 62% ПВ САД за ночь более 14 мм рт. ст. можно прогнозировать при уровне эндотелина-1, равном или превышающем 0,53 пг/мл; при этом специфичность составила 56%. Площадь под ROC-кривой, оценивающей соотношение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и ПВ ДАД за ночь, равнялась 0,611 (95% ДИ 0,506—0,715;  $p = 0,042$ ). С чувствительностью 65% ПВ ДАД за ночь более 12 мм рт. ст. можно прогнозировать при уровне эндотелина-1 0,53 пг/мл; при этом специфичность составила 55%. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателем ДАД за день, равнялась 0,644 (95% ДИ 0,528—0,759;

$p = 0,02$ ). С чувствительностью 68% ПВ ДАД за день менее 15 мм рт. ст. можно прогнозировать при уровне эндотелина-1, равном или превышающем 0,57 пг/мл; при этом специфичность составила 64%. При дефиците/недостаточности витамина D в крови прогностическая значимость уровня эндотелина-1 для ПВ как САД, так и ДАД была недостоверной.

Таким образом, у пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D суточный профиль АД и показатели СМАД имеют значимые корреляционные связи с уровнем эндотелина-1 в плазме крови, которые отсутствуют при оптимальном уровне витамина D. Уровень эндотелина-1 может быть использован в качестве маркера неудовлетворительной коррекции АД: при уровне эндотелина-1 в плазме крови 0,51 пг/мл и более можно с высокой чувствительностью и специфичностью предполагать наличие отклонений таких параметров СМАД, как СВ САД/ДАД за сутки, за день, за ночь, а также повышенные ПВ САД/ДАД за ночь и ПВ ДАД за день, превышение пороговых значений ИВ САД/ДАД за сутки, за день. Диагностическая значимость уровня эндотелина-1 в плазме крови зависит от обеспеченности организма витамином D.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88(Suppl. L): 1—20.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. *Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению*. М.: GEOTAR-Медиа; 2009.
3. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 319—27.
4. Scragg R.C., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20(7): 713—9.
5. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 307—14.
6. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C. et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2011; 29: 636—45.
7. Wong M.S., Delansome R., Man R.Y., Vanhoutte P.M. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. 295: H289—96.
8. Talmoir Y. et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. 294: 1059—64.
9. Forouhi N.G., Luan J., Cooper A. et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective study 1900—2000. *Diabetes.* 57: 2619—25.
10. Smotkin-Tangorra M., Furushothaman R., Gupta A. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007; 20: 817—23.
11. Gannage-Yared M.H., Chedid R., Khalife S. et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 965—71.
12. Duprez D., de Buyzere M., de Backer T. et al. Relationship between vitamin D3 and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press.* 1994; 3(6): 389—93.
13. Snezhitskiy V.A., Yankovskaya L.V., Povorozniuk V.V. et al. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region

of Belarus suffering from cardiovascular pathology. *Standardy Medyczne/Pediatrica.* 2012; 9: 577—82.

14. Кежун Л.В., Янковская Л.В., Ляликов С.А., Курбат М.Н. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2014; 3(47):
15. Янковская Л.В., Кежун Л.В. Восполнение дефицита/недостаточности витамина D и показатели суточного мониторинга артериального давления у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузальном периоде. *Кардиология в Беларуси.* 2014; 5:
16. Clausen P., Jensen J.S., Jensen G., Feldt-Rasmussen B. Plasma concentrations of endothelial vasoactive substances in clinically healthy subjects associations with urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2000; 60(2): 133—40.
17. *Национальные рекомендации. Артериальная гипертензия: диагностика, лечение, профилактика* // Мрочек А.Г., Сидоренко Г.И., Подпалов В.П. и др. Минск; 2010.
18. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. *Eur. Heart J.* doi: 10.1093/enh/ehj/eh151
19. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266—81.

#### REFERENCES

1. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88(Suppl. L): 1—20.
2. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. *Arterial hypertension. The key to diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
3. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 319—27.
4. Scragg R.C., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20(7): 713—9.
5. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 307—14.
6. Burgaz A., Orsini N., Larsson S. C. et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2011; 29: 636—45.
7. Wong M.S., Delansome R., Man R.Y., Vanhoutte P.M. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. 295: H289—96.
8. Talmoir Y. et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. 294: 1059—64.
9. Forouhi N.G., Luan J., Cooper A. et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective study 1900—2000. *Diabetes.* 57: 2619—25.
10. Smotkin-Tangorra M., Furushothaman R., Gupta A. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007; 20: 817—23.
11. Gannage-Yared M.H., Chedid R., Khalife S. et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 965—71.
12. Duprez D., de Buyzere M., de Backer T. et al. Relationship between vitamin D3 and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press.* 1994; 3(6): 389—93.
13. Snezhitskiy V.A., Yankovskaya L.V., Povorozniuk V.V. et al. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology. *Standardy Medyczne/Pediatrica.* 2012; 9: 577—82.
14. Kezhun L.V., Yankovskaya L.V., Lyalikov S.A., Kurbat M.N. Su-tochnyj profil' arterial'nogo davleniya pri vospolnenii deficita/nedostatochnosti vitamina D u zhenshhin s arterial'noj gipertenziej v ranem postmenopauzal'nom periode. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014; 3(47). (in Russian)
15. Yankovskaya L.V., Kezhun L.V. Vospolnenie deficita/nedostatochnosti vitamina pokazateli sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u zhenshhin s arterial'noj gipertenziej v premenopauzal'nom periode. *Kardiologiya v Belarusi.* 2014; 5. (in Russian)

16. Clausen P., Jensen J.S., Jensent G., Feldt-Rasmussen B. Plasma concentrations of endothelial vasoactive substances in clinically healthy subjects associations with urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2000; 60(2): 133—40.
17. *Natsional'nye rekomendatsii. National recommendations. Arterial*

- hypertension diagnosis, treatment, prevention / Mrochek A.G., Sidorenko G.I., Podpalov V.P. et al. Minsk; 2010. (in Russian)*
18. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013. *Eur. Heart J.* doi: 10.1093/enrheartj/eh151
19. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266—81.

Поступила (received) 04.09.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 616.16-002-022:578.891]-036.1

## КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

*Дюйшеева Г.М., Гурская С.В., Каневская М.З.*

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, 119991, г. Москва

*Для корреспонденции:* Каневская Марина Зиновьевна — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии № 1; e-mail: kanevskaya.m@mail.ru

*Описан случай тяжелого рецидивирующего криоглобулинемического васкулита с поражением почек и распространенным некротическим поражением кожи. Обсуждаются данные литературы и подходы к лечению вариантов заболевания.*

*Ключевые слова:* васкулит; криоглобулинемия; вирус гепатита С.

*Для цитирования:* Клини. мед. 2015; 93 (6): 56—61.

### SEVERE HCV-ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

*Dyuishheeva G.M., Gurskaya S.V., Kanevskaya M.Z.*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

*Correspondence to:* Marina Z. Kanevskaya — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail : kanevskaya.m@mail.ru

*A case of severe recurrent cryoglobulinemic vasculitis with hepatic lesions and diffuse skin necrosis is described. The relevant literature data and approaches to the treatment of different forms of the disease are discussed.*

*Key words:* vasculitis; cryoglobulinemia; hepatitis C virus.

*Citation:* Klin. med. 2015; 93 (6): 56—61. (in Russian)

Вирус гепатита С (HCV) часто выявляется у больных с криоглобулинемией. Криоглобулинемия при хроническом вирусном гепатите С (ВГС) может выявляться с частотой до 34—54%, а обнаружение маркеров HCV при криоглобулинемии достигает 75—90% [1, 2]. HCV может быть ассоциирован не только с криоглобулинемией и васкулитом, но и с антифосфолипидным синдромом, и, возможно, у больных с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой (СКВ) и заболеваниями щитовидной железы [3]. Поражаются кожа (криоглобулинемическая пурпура; в более тяжелых случаях возникают язвы с преимущественной локализацией на верхних и нижних конечностях), суставы (артралгии), а также развивается генерализованный васкулит с поражением внутренних органов, периферической и центральной нервной системы. Поражение почек чаще всего проявляется в виде мезангиокапиллярного, реже — мезангиопротеративного гломерулонефрита [4, 5].

Мы наблюдали за больной 43 лет, которая поступила в отделение ревматологии ГКБ № 20 10.08.13 с жалобами на язвы в области голеней и стоп, сопровождающиеся нестерпимой болью, нарушением сна, а также на артралгии, общую слабость, повышение температуры тела, невозможность ходить из-за поражения кожи стоп и гиперестезии кожи.

Из анамнеза известно, что в 2005 г. на фоне полного благополучия появились отеки (до степени анасарки), которые нарастали в течение 3 мес, артериальное давление (АД) повышалось до 200/120 мм рт. ст. Лечилась в нефрологическом отделении; при обследовании выявлены криоглобулинемия и HCV-инфекция. Уровень креатинина составлял 105—200—120 от 105 до 120 мкмоль/л, суточная протеинурия достигала максимумом 1,5 г, значимых изменений осадка мочи не отмечено. Проводилось лечение преднизолоном в максимальной дозе 60 мг/сут. Обсуждался диагноз СКВ, эпизодически отмечалось повышение концентрации мочевой кислоты до 650 ммоль/л. Сформулирован диагноз: хронический гломерулонефрит с криоглобулинемией в рамках ВГС. Генотип, вирусную нагрузку не определяли. Таким образом, заболевание дебютировало тяжелым поражением почек в виде острого нефритического синдрома; несмотря на известный нам уровень протеинурии, возможно развитие в этот период нефротического синдрома. Длительность терапии преднизолоном точно не известна, но составляла около года с улучшением состояния больной, однако лабораторного контроля в этот период не было — больная не наблюдалась. В 2007 г. впервые появились язвы нижних конечностей. Вновь был назначен преднизолон в