

О.А. Трактирская¹, Т.В. Адашева¹,
А.Н. Бойко², Е.В. Попова²

¹ — ФГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

O.A. Traktirskaya¹, T.V. Adasheva¹, A.N. Boyko², E.V. Popova²

¹ — Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

THE CONDITION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Резюме

Целью исследования явилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза с оценкой маркеров сосудистого повреждения и состояния системы оксидант/антиоксидант. **Материал и методы.** В исследование включено 45 пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза (17 мужчин и 28 женщин), возраст — 28 [24;32] лет, длительность заболевания — 5,5 [2;7] лет. Контрольную группу составили практически здоровые пациенты, возраст — 30 [25;33] лет. Больные рассеянным склерозом были обследованы неврологически с оценкой инвалидизации по шкале Expanded Disability Disease Score. Инструментальные методы включали комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы (суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и суточное мониторирование артериального давления с определением суточной жесткости сосудистой стенки, эхокардиографическое исследование). Лабораторные методы включали: клинический, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, гликемии, высокочувствительного С-реактивного белка. Изучались показатели оксидативного стресса (ацилгидроперекиси) и антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза); маркер эндотелиальной дисфункции (молекула межклеточной адгезии первого типа). **Результаты.** В группе больных рассеянным склерозом отмечалось повышение уровня С-реактивного белка, молекулы межклеточной адгезии первого типа по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Показатели оксидативного стресса, антиоксидантной защиты были статистически значимо повышены ($p < 0,001$). По результатам суточного мониторирования артериального давления вариабельность систолического артериального давления и диастолического артериального давления в дневные часы была снижена по сравнению с группой контроля ($p < 0,026$) и ($p < 0,002$) соответственно. Показатели суточной жесткости сосудистой стенки в группе больных рассеянным склерозом были статистически значимо повышены ($p < 0,001$). По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ в обеих группах нарушения ритма сердца выявлено не было. В группе больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза выявлено повышение количества наджелудочковых экстрасистол по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). Основные показатели эхокардиографии находились в пределах нормальных значений, достоверных различий между группами выявлено не было. **Заключение.** Больные рассеянным склерозом имеют маркеры повышенного сердечно-сосудистого риска в виде дисбаланса в системе оксидант/антиоксидант, повышения показателей сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции и жесткости сосудистой стенки.

Ключевые слова: рассеянный склероз, сердечно-сосудистые заболевания, оксидативный стресс, антиоксидантная защита, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудистой стенки

Для цитирования: Трактирская О.А., Адашева Т.В., Попова Е.В., Бойко А.Н., Шахрай Н.Б. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 133-139. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-133-139

Abstract

The aim of the research was to study the state of the cardiovascular system, systemic inflammation and balance oxidant/antioxidant in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Material and methods.** The study included 45 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (17 men and 28 women), age 28 [24; 32] years, disease duration 5.5 [2; 7] years. The control group included practically healthy patients, age 30 [25; 33] years. Patients with multiple sclerosis were examined neurologically with Expanded Disability Disease Score rating of disability. Instrumental methods included a comprehensive assessment of the cardiovascular system (24-hour Holter ECG monitoring and 24-hour blood pressure monitoring with determination of the daily arterial vascular stiffness, echocardiography). Laboratory methods included clinical and biochemical analysis of blood, lipid profile, glycemia, C-reactive protein. The indices of oxidative stress (acylhydroperoxide) and antioxidant protection (glutathione peroxidase, superoxide dismutase) were studied; a marker of endothelial dysfunction (vascular cellular adhesion molecule-1) were researched. **Results.** In the group of patients with multiple sclerosis, there was an increase in C-reactive protein, the marker of endothelial dysfunction compared with the control group ($p < 0.001$). The indicators of oxidative stress and antioxidant protection were statistically significantly increased ($p < 0.001$). According to the results of Daily Blood Pressure Monitoring the variability of systolic blood pressure and diastolic blood pressure during daytime hours was reduced comparison to the control group ($p < 0.026$) and ($p < 0.002$) respectively. The indicators of daily arterial stiffness in the group of patients with multiple sclerosis was statistically significantly increased ($p < 0.001$). According to the results of Holter ECG monitoring, no heart rhythm disorder was detected in both groups. In the group of patients with remitting course of multiple sclerosis, an increase in the number of supraventricular extrasystoles was detected compared with the control group ($p < 0.005$). The main indicators of echocardiography were within normal values, no significant differences between the groups were found. **Conclusion.** The study showed that multiple sclerosis patients are at risk of developing cardiovascular diseases and require increased attention to prevent the development.

Key words: multiple sclerosis, cardiovascular diseases, oxidative stress, antioxidant protection, endothelial dysfunction, arterial stiffness

For citation: Traktirskaya O.A., Adasheva T.V., Boyko A.N., Popova E.V. THE CONDITION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 133-139. [In Russian]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-2-133-139

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-133-139

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертония, АГП — ацилгидроперекиси, ГПО — глутатионпероксидаза, ДАД — диастолическое артериальное давление, РС — рассеянный склероз, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СОД — супероксиддисмутаза, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — чистота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХО-КГ — эхокардиография, EDSS — Expanded Disability Disease Score, VCAM-1 — молекула межклеточной адгезии первого типа

Рассеянный склероз (РС) относится к одной из наиболее значимых проблем современной неврологии, занимает особое место среди демиелинизирующих заболеваний, как самое распространенное [4]. Этим заболеванием страдают в большинстве своем молодые люди, ведущие активную трудовую деятельность и социальную жизнь [2, 3]. РС является мультифакториальным заболеванием, в иницировании и развитии которого важную роль играют вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, а также внешние факторы, в том числе экологические [3]. Распространенность РС во всем мире около 2,3 млн человек, однако этот показатель продолжает расти [4]. Распространенность РС в России колеблется от 30 до 100 случаев на 100.000 населения [5].

Течение РС, как и его клиническая симптоматика, отличается чрезвычайным многообразием и лабильностью. На современном этапе классификация РС строится в зависимости от активности патологического процесса, отражением которого является тип течения заболевания [3, 5]. У 85-90% пациентов в начале РС регистрируется ремиттирующее течение патологического процесса. Для такого течения характерны четко очерченные обострения, сменяющиеся ремиссией. Основным патогенетическим механизмом ремиттирующего

течения РС являются иммунопатологические реакции [3, 6].

В связи с увеличением общей продолжительности жизни у больных РС необходимо учитывать данные о риске возможных предотвратимых заболеваний [7, 8]. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РС имеет важное значение для оптимизации ведения пациентов и оценки клинического течения заболевания. Коморбидная патология при РС может влиять на качество жизни, течение и подходы к терапии заболевания. Данные о риске развития сердечно-сосудистой патологии при РС противоречивы. С одной стороны, в целом ряде исследований показано, что РС является фактором риска сердечно-сосудистой патологии [8-12]. В исследованиях других авторов показано отсутствие статистически значимой связи между различными вариантами течения РС и риском развития ССЗ [6,13-16]. В ряде литературных источников описываются способы терапии РС, обладающие кардиотоксическим эффектом [8, 11].

Цель исследования: изучение состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза с оценкой маркеров сосудистого повреждения и состояния системы оксидант/антиоксидант.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 45 пациентов (17 мужчин и 28 женщин) в возрасте 28[24;32] лет с ремиттирующим течением РС, диагностированным в соответствии с международными критериями МакДональда (2010), длительностью заболевания 5,5[2;7] лет, частота обострений в год составила 0,8 [0,38;1] (группа 1). Контрольная группа (группа 2) состояла из 15 человек (10 женщин и 5 мужчин) сопоставимого возраста 30 [25;33] лет без клинических проявлений заболеваний нервной системы, т.е. практически здоровых пациентов.

Ни у одного из исследуемых пациентов и группы контроля не было в анамнезе ССЗ, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ).

Пациенты с рассеянным склерозом были обследованы неврологически с оценкой инвалидизации по шкале Expanded Disability Disease Score (EDSS), 10 бальной шкале тяжести заболевания, полученной с помощью оценки отдельных неврологических областей. Данный показатель составил 2,54 [1;3,5] баллов.

Пациентам обеих групп выполнено общеклиническое обследование: клинический и биохимический анализ крови с исследованием липидного профиля (уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности), гликемии, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Также определялись следующие показатели: маркер эндотелиальной дисфункции (молекула межклеточной адгезии первого типа (VCAM-1)), показатели оксидативного стресса (ацилгидроперекиси (АГП)), и антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО)).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с использованием портативных мониторов системы VpLab с определением показателей суточной жесткости сосудистой стенки (CpPWVao).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) проводилось с помощью холтеровской системы регистрации ЭКГ Microvit MT-101/200 (SCHILLER, Швейцария). Оценивались такие параметры, как основной ритм, средняя, максимальная и минимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток, наличие пауз, количество экстрасистол, динамика сегмента ST.

Исследование центральной гемодинамики проводилось методом эхокардиографии (ЭХО-КГ) используя эхокардиограф Vivid 7 Expert фирмы «GE Medical Systems» по общепринятой методике. При этом толщину стенок, размер полости левого желудочка (ЛЖ), продольный размер левого предсердия (ЛП) оценивали из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ. Измерялась толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см) в диастолу, определялись конечный диа-

столический (КДР, см) и конечный систолический размеры (КСР, см) ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ЛЖ. Оценивалась также фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ по Симпсону. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux et al. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался исходя из индексации ММЛЖ к площади поверхности тела обследуемого (S, м²). Для оценки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) рассчитывали ИММЛЖ, верхнее значение нормы которого составило для женщин 95 г/м², для мужчин — 115 г/м².

Статистический анализ и обработку полученных данных проводили с использованием статистической компьютерной программы SPSS 22.0. Вид распределения данных определяли, используя критерий Колмогорова-Смирнова. Для описания выборки использовали медиану, первый и третий квартиль, так как данные, преимущественно, не имели нормального распределения. С помощью критерия Манна–Уитни проводили сравнение в группах. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным антропометрическим и общеклиническим показателям. Клинико-лабораторная характеристика больных РС и пациентов контрольной группы представлена в **таблице 1**.

Все пациенты имели нормальный уровень офисного артериального давления (АД), анамнестических указаний на артериальную гипертензию не было.

По результатам СМАД статистически значимой разницы показателей АД в дневные и ночные часы в обеих группах не было выявлено. Сравнительная характеристика показателей СМАД в 1 и 2 группах представлена в **таблице 2**.

При оценке вариабельности АД обращает на себя внимание достоверное снижение вариабельности систолического артериального давления (VarСАД) в дневные часы в группе больных РС по сравнению с группой контроля ($p < 0,026$). Однако данные показатели находились в пределах нормальных значений. Аналогичная тенденция была обнаружена при оценке вариабельности диастолического артериального давления (VarДАД) в дневные часы в группе больных РС по сравнению с группой контроля ($p < 0,002$).

В ряде исследований имеются данные о связи вариабельности артериального давления с сердечно-сосудистыми осложнениями. С одной стороны, отмечено, что повышение вариабельности АД способствуют развитию эндотелиальной дисфункции из-за подавления продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов, что может в свою очередь приводить к атерогенезу [17]. С другой стороны, у пациентов с высокой вариабельностью отмечается повышение

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных с ремиттирующим течением РС (1 группа) и пациентов контрольной группы (2 группа)**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with a relapsing-remitting MS (1 group 1) and in patients of the control group (group 2)

Показатели/Index	1 группа/ group 1, n=45	2 группа/ group 2, n=45	P
Возраст, лет/Age, years	28 [24;32]	30 [25;33]	0,282
ИМТ/ВМІ	22,75 [20,5;23,7]	24,66 [20,76;26,32]	0,021
Общий холестерин, ммоль/л/Total cholesterol, mmol/l	4,1 [3,8; 4,33]	4,33 [3,87; 4,68]	0,2
Триглицериды, ммоль/л/Triglyceride, mmol/l	1,3 [0,89; 1,63]	0,88 [0,67; 1,3]	0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л/HDL, mmol/l	1,4 [1,088; 1,6]	1,48 [1,17; 1,67]	0,497
ХС ЛПНП, ммоль/л/LDL, mmol/l	2,31 [1,73; 2,69]	2,39 [2,2; 2,79]	0,272
Общий белок, г/л/Total protein, g/l	72 [68; 74,25]	74 [70; 78]	0,185
Креатинин, мкмоль/л/Creatinine, μmol/l	72,5 [60,75; 83]	72 [64; 78]	0,821
Мочевина, ммоль/л/Urea/mmol/l	4,35 [3,725; 4,925]	4,1 [3,7; 4,7]	0,712
Билирубин общий, мкмоль/л/ Total bilirubin, μmol/l	17 [14; 19]	12 [8,7; 15,2]	0,012
АЛТ, Ед/л/ALT, U/l	24 [24; 28,25]	11 [9; 17]	0,001
АСТ, Ед/л/AST, U/l	22 [19; 26,25]	15 [11; 17]	0,001
Глюкоза, ммоль/л/Glucose, mmol/l	4,55 [4,2; 5,1]	4,7 [4,5; 4,9]	0,382

Примечание/Note: АЛТ — аланинаминотрансфераза/ALT — alanine aminotransferase, АСТ — аспаратаминотрансфераза/AST — aspartate aminotransferase, ИМТ — индекс массы тела/BMI — body mass index, ХС ЛПВП — липопротеиды высокой плотности/HDL — high density lipoprotein, ХС ЛПНП — липопротеиды низкой плотности/LDL — low density lipoprotein, p — достоверность различий (критерий Манна — Уитни)/p — significance of differences (Mann-Whitney test)

Таблица 2. Показатели СМАД у больных с ремиттирующим течением РС (1 группа) и группе контроля (2 группа)**Table 2.** Indicators of daily blood pressure monitor in patients with a relapsing-remitting MS (group 1) and in patient of the control group (group 2)

Показатели/Index	1 группа/ group 1, n=45	2 группа/ group 2, n=45	P
Среднее САД день, мм рт.ст./ Mean day SBP, mm Hg	117 [110; 127,25]	115 [106; 123]	0,96
Вариабельность САД день, мм рт.ст./ Variability of SBP day, mm Hg	10 [8; 13]	13 [10; 17]	0,026
Среднее ДАД день, мм рт.ст./ Mean day DBP, mm Hg	73 [67; 78]	75 [70; 82]	0,314
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст./ Variability of DBP day, mm Hg	9 [7; 10]	10 [9; 16]	0,002
Среднее САД ночь, мм рт.ст./ Mean SBP Night, mm Hg	107 [97,5; 117]	101 [92; 118]	0,519
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст./ Variability of SBP night, mm Hg	10 [8; 12]	9 [7; 12]	0,19
Среднее ДАД ночь, мм рт.ст./ Mean DBP Night, mm Hg	66 [58,25; 71]	64 [56; 71]	0,933
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст./ Variability of DBP night, mm Hg	8 [7; 9]	8 [7; 12]	0,665
СНССАД, % / Degree of night decrease in SPB	7,75 [4,2; 11,11]	13 [6; 14]	0,15
СНСДАД, % / Degree of night of night decrease in DBP	9,655 [4,79; 16,42]	18 [11; 22]	0,017
Среднее САД сутки, мм рт.ст./ Mean twenty-four hours SBP, mm Hg	115 [107; 124,25]	111 [102; 121]	0,718
Среднее ДАД сутки, мм рт.ст./ Mean twenty-four hours DBP, mm Hg	71,5 [64,9; 76]	73 [65; 78]	0,788

Примечание/Note: ДАД — диастолическое артериальное давление/DBP — diastolic blood pressure, САД — систолическое артериальное давление/SBP — systolic blood pressure, СНССАД — степень ночного снижения ДАД, СНСДАД — степень ночного снижения САД, p — достоверность различий (критерий Манна — Уитни)

активности симпатической нервной системы, в результате повышается сосудистый тонус, особенно в утренние часы, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [10, 18-19].

Учитывая полученные в исследовании данные (снижение вариабельности артериального давления в группе больных РС по сравнению с контрольной группой) можно предположить, что снижение вариабельности АД при РС свидетельствует об отсутствии влияния вышеуказанных механизмов на развитие риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

По степени ночного снижения диастолического артериального давления (СНСДАД) среди больных РС преобладали пациенты с недостаточной степенью снижения диастолического артериального давления (ДАД) (non-dippers), в контрольной группе — нормальный тип ночной реакции ДАД (dippers) ($p < 0,017$).

В литературных источниках имеются данные о повышенной активности симпатoadренальной системы в ночное время у пациентов с нарушенным суточным профилем АД. Установлено, что у non-dipper циркадная ритмичность активности вегетативной нервной системы нарушена, определялась повышенная активность симпатической нервной системы в ночное время, а также недостаточная активность парасимпатической нервной системы [20].

Изменения циркадного ритма АД у пациентов с ремиттирующим течением РС, имеющими нормальные цифры АД, требуют отдельного изучения, так как по данным Охасамского исследования (1997, 2002), пациенты с недостаточным ночным снижением АД без гипертонической болезни характеризуются повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, который сравним с относительным риском для больных гипертонической болезнью dipper и даже может превышать его.

Оценка суточной артериальной жесткости может быть использована в качестве скрининга для выявления доклинического атеросклероза и определения

групп высокого сердечного риска. Так в ряде исследований показано, что стойкое повышение скорости пульсовой волны при АГ и других ССЗ ассоциировано с высоким сердечно-сосудистым риском и неблагоприятным исходом [9, 16, 17, 21].

В нашем исследовании показатели суточной жесткости сосудистой стенки были статистически значимо повышены в группе РС по сравнению с контролем: СрPWVao: 9,2 [8,5; 9,8] м/с, и 7 [6,4; 7,8] м/с соответственно ($p < 0,001$). Однако данные показатели находились в пределах нормальных значений.

При оценке холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) показатели среднесуточной, минимальной, максимальной ЧСС находились в пределах нормальных значений. Достоверной разницы в обеих группах выявлено не было. Обращает на себя внимание повышение уровня НЖЭС в группе больных РС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$). Количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) не превышало норму, группы статистически значимо не различались между собой. По уровню сегмента ST значимой динамики в обеих группах выявлено не было. Повышение уровня НЖЭС в группе больных РС отражает дисбаланс в системе симпатической/парасимпатической регуляции.

По результатам эхокардиографии продольный размер ЛП, линейные размеры ЛЖ (КСР, КДР, МЖП, ТЗСЛЖ, КДО, КСО) и показатели систолической функции ЛЖ (ФВ) находились в пределах нормальных значений в обеих группах. ММЛЖ и ИММЛЖ также не превышали пороговые значения как в группе больных РС, так и в контрольной группе. Статистически значимых различий вышеуказанных показателей в обеих группах выявлено не было.

В патогенезе РС ведущая роль принадлежит процессам иммунного воспаления, активации оксидативного стресса и нарушения функционирования антиоксидантных защитных механизмов. При РС происходит активация гуморального иммунитета, увеличивается активность макрофагов. В результате активируются неспецифические механизмы фагоцитоза

Таблица 3. Показатели системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у больных с ремиттирующим течением РС (1 группа) и контрольной группе (2 группа).

Table 3. Indicators of systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress and antioxidant protection in patients with a relapsing-remitting MS (group 1) and in patient of the control group (group 2).

Показатели/Index	1 группа/ group 1, n=45	2 группа/ group 2, n=45	P
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	1,1 [0,49; 2,28]	0,6 [0,3; 0,8]	0,001
VCAM-1, нг/мл, VCAM-1, ng/ml	590 [412,48; 894,75]	446,7 [385,3; 542,7]	0,017
АГП, нмоль/мг липида / АНР, nmol/mg	6,05 [4,55; 7,6]	3,45 [2,84; 4,61]	0,001
СОД, ед.акт./г Нб / SOD	1633 [951,5; 1916]	1487,8 [1285,3; 1634,1]	0,001
ГПО, ед.акт./г Нб / GPO	82,4 [74,2; 88,38]	46,3 [36,4; 62,4]	0,001

Примечание/Note: АГП — ацилгидроперекиси/АНР — acylhydroperoxide, СРБ — С-реактивный белок/CRP — C-reactive proteine, ГПО — глутатионпероксидаза/GPO — glutation peroxidase, СОД — супероксиддисмутаза/SOD — superoxide dismutase, VCAM-1 — Vascular cell adhesion molecule — 1, p — достоверность различий (критерий Манна — Уитни)

и развитие оксидативного стресса в нервных и глиальных клетках, что приводит к разрушению миелиновой оболочки аксонов и сокращение их числа [3, 22-24].

В группе больных с ремиттирующим течением РС было выявлено клинически незначимое достоверное повышение уровня СРБ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,004$). Сравнительная характеристика изучаемых групп по маркерам системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и системе оксидант/антиоксидант представлена в **таблице 3**. При сравнении двух групп отмечается статистически значимое повышение маркера эндотелиальной дисфункции у больных РС — VCAM-1 ($p < 0,017$). Повышение уровня маркера эндотелиальной дисфункции VCAM-1 связано с более выраженными процессами эндотелиального повреждения у больных РС, развивающегося под действием оксидативного стресса, что приводит к активации эндотелиоцитов и экспрессии молекул адгезии [25, 26].

Уровень оксидативного стресса оценивался по уровню АПП, оказался выше в группе больных РС по сравнению с группой контроля ($p < 0,004$). Показатели антиоксидантной защиты в группе больных РС также были достоверно повышены по сравнению с контрольной группой: ГПО ($p < 0,004$), СОД ($p < 0,004$).

Таким образом, у больных РС происходит активация антиоксидантной системы в ответ на усиление оксидативного стресса с формированием баланса системы оксидант/антиоксидант на новом уровне. Эти процессы характерны для начальных этапов различных заболеваний, в том числе при сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что у больных с прогрессирующими типами течения РС в ответ на продолжающуюся выработку активных форм кислорода происходит дисбаланс в системе оксидант/антиоксидант за счет угнетения активности антиоксидантных ферментов [27, 28].

Выводы

По результатам проведенного обследования при сравнении больных с ремиттирующим течением РС и группы контроля среднесуточные показатели АД находятся в пределах нормальных значений, без значимых отличий между группами. Отсутствует статистически и клинически значимая разница в морфофункциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы (показатели ЭХО-КГ и ХМ-ЭКГ).

У больных РС отмечается повышение уровня показателей оксидативного стресса (АПП), антиоксидантной защиты (СОД, ГПО), СРБ, маркера эндотелиальной дисфункции (VCAM-1), что демонстрирует системное повреждающее действие активных форм кислорода и включение процессов антиоксидантной защиты с развитием системного воспаления и дисфункции эндотелия.

Отмечено повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с РС несмотря на отсутствие отклонения от нормальных значений показателей САД и ДАД в дневные и ночные часы, что демонстрирует повышение риска сердечно-сосудистых осложнений у таких больных.

Учитывая результаты проведенного исследования у больных РС выявлены маркеры повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что свидетельствует о необходимости уделять особое внимание этой группе пациентов для разработки стратегий профилактики и раннего выявления патологии сердца и сосудов. В то же время системная патология мелких сосудов может являться одним из патогенетических механизмов РС и нарастать по мере прогрессирования заболевания [21, 24].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J. et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391 (10130): 1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
2. Boiko A., Kesselring J., Paty D.W. et al. Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications. World Health Organization, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders. 1999; 2: 1-11.
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. М.: Реал Тайм. 2011; 43-45, 140-141, 161-162.
Gusev E.I., Boiko A.N., Zavalishin I.A. Multiple sclerosis. Clinical Guideline. M.: Real Time. 2011; 43-45, 140-141, 161-162. [in Russian].
4. Atlas of MS 2013. URL: <http://www.msif.org/wpcontent/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (date of the application: 04.02.2019)
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. и др. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. Методические рекомендации МЗ РФ № 2003/82, Москва, 2003; 20-45.
Gusev E.I., Boiko A.N., Zavalishin I.A. et al. Epidemiological studies of multiple sclerosis. Methodical recommendation MZ RF № 2003/82. Moscow. 2003; 20-45. [in Russian].
6. Завалишин И.А. и др. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза. Журнал неврологии и психиатрии. Специальный выпуск «Рассеянный склероз». 2003; 2: 10-17.
Zavalishin I.A. et al. Multiple sclerosis: modern aspects of etiology and pathogenesis. *Journal of Neurology and Psychiatry*. Special Issue Multiple Sclerosis. 2003; 2: 10-17. [in Russian].
7. Stuifbergen A.K. Physical activity and perceived health status in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2007; 29: 238-243. doi: 10.1097/01376517-199708000-00004

8. Warren S.A., Turpin K.V.L., Pohar S.L. et al. Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2009; 11: 6–16. doi: 10.7224/1537-2073-11.1.6
9. Jadidi E., Mohammadi M., Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Sep; 19(10):1336–1340. doi: 10.1177/1352458513475833
10. Marrie R.A., Rudick R., Horwitz R. et al. Vascular comorbidity in associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1074–1047. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6b125
11. Murray T.J. The cardiac effects of mitoxantrone: Do the benefits in multiple sclerosis outweigh the risks? *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5: 265–274. doi: 10.1517/14740338.5.2.265
12. Wei L., MacDonald T.M. and Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 764–770. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007
13. Kang J.H., Chen Y.H. and Lin H.C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1215–1219. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02971.x
14. Sternberg Z., Leung C., Sternberg D., Li F., Karmon Y., Chadha K., Levy E. The prevalence of the classical and non-classical cardiovascular risk factors in multiple sclerosis patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; 12: 104–111. doi: 10.2174/1871527311312010016
15. Луцкий М.А., Есауленко И.Э. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза. *Рассеянный склероз*. 2006; 3: 26–30. Lutskiy M.A., Esauleiko I.E. Oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2006; 3: 26–30. [in Russian].
16. Marrie R.A., Reider N., Cohen J., Stuve O., Trojano M., Cutter G. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*. 2015 Mar; 21(3): 263–81. doi: 10.1177/1352458514564491
17. Трифонова С.С. Гайсенко О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. *Кардиология*. 2015; (4): 55–61. doi: 10.18565/cardio.2015.4.61–66 Trifonova S.S., Gaysenok O.V., Sidorenko B.A. Application of methods for assessing the stiffness of the vascular wall in clinical practice: the possibility of cardiovascular index. *Cardiology*. 2015; (4): 55–61. doi: 10.18565/cardio.2015.4.61–66 [in Russian].
18. Motl R.W., Arnett P.A., Smith M.M. et al. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14: 140–142. doi: 10.1177/1352458507079126
19. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am. J. Hypertens*. 2007; (2): 1201–1207. doi: 10.1016/S0895-7061(97)00274-4
20. Witte K., Engelhard S., Janssen B.J. et al. Circadian and short-term regulation of blood pressure and heart rate in transgenic mice with cardiac over expression of the beta1-adrenoreceptor. *Chronobiol. Int*. 2004; 21(2): 205–216. doi: 10.1081/CBI-120037801
21. Wens I., Dalgas U., Stenager E., Eijnde B.O. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis — a systematic review. *Mult Scler*. 2013 Oct; 19(12):1556–64. doi: 10.1177/1352458513504252
22. Geraldles R., Esiri M.M., DeLuca G.C., Palace J. Age-related small vessel disease: a potential contributor to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2017; 27(6): 707–722. doi: 10.1111/bpa.12460
23. Jakimovski D., Gandhi S., Paunkoski I., Bergsland N., Hagemeyer J., Ramasamy D.P., Hojnacki D., Kolb C., Benedict R.H.B., Weinstock-Guttman B., Zivadinov R. Hypertension and heart disease are associated with development of brain atrophy in multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 87–e8. doi: 10.1111/ene.13769
24. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н. и др. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. М.: РООИ «Здоровье человека». 2014; 592 с. Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N. et al. Autoimmune diseases in neurology. Clinical guideline. M: ROOI «Human Health». 2014; 592 p.
25. Луцкий М.А. и др. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. 2009; 109:5. 73–80. doi: 10.1007/s11055-007-0003-x Lutskiy M.A. et al. Oxidant stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov (Application «Stroke»)*. 2009; 109:5. 73–80. doi: 10.1007/s11055-007-0003-x [in Russian].
26. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Влияние альфа-липовой кислоты на выраженность эндотелиальной дисфункции при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 8(2): 162. Spirina N.N., Spirin N.N., Boiko A.N. Effect of alpha-lipoic acid on the severity of endothelial dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018; 8(2): 162. [in Russian].
27. Кротенко Н.В., Алиферова В.М., Иванова С.А. Окислительный стресс — характерная особенность патогенеза рассеянного склероза. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2008; 7(5): 208–214. Krotenko N.V., Aliferova V.M., Ivanova S.A. Oxidative stress — a characteristic feature of the pathogenesis of multiple sclerosis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2008; 7(5): 208–214. [in Russian].
28. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Фадеева О.А. и др. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция. 2013; 10 (2): 32–42 Spirina N.N., Spirin N.N., Fadeeva O.A. et al. Multiple sclerosis and endothelial dysfunction. 2013; 10 (2): 32–42 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 15.03.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
27.03.2019 г.