

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И РИГИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© *Князева Л.А., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., Князева Л.И., Степченко М.А., Безгин А.В., Гришина О.В., Понкратов В.И.*

Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: kafedra_n1@bk.ru

В статье представлены результаты исследования показателей эндотелиальной функции и жесткости сосудистой стенки у 44 пациентов с различной длительностью серопозитивного по IgM РФ варианта ревматоидного артрита (РА). Исследование эндотелиальной функции и артериальной ригидности включало проведение контурного анализа пульсовой волны и пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия). Контурный анализ пульсовой волны у больных РА установил наличие кривых типа «А» и «В»; индексы аугментации (Ап), отражения (RI) и жесткости (SI) были достоверно выше у больных РА по сравнению с контролем, более выраженные изменения исследуемых показателей определялись у больных с длительностью заболевания более 2-х лет. При анализе показателей пробы с реактивной гиперемией у больных РА выявлено значительное, в сравнении с контролем, снижение индекса окклюзии и величины сдвига фаз между каналами, прогрессирующих с увеличением длительности заболевания. Установлены прямые корреляционные связи между индексами Ап и SI и длительностью РА; обратные корреляционные зависимости определены между индексом окклюзии по амплитуде и индексами Ап, SI и RI при длительности РА более 2 лет.

Ключевые слова: контурный анализ пульсовой волны, проба с реактивной гиперемией, ревматоидный артрит, жесткость артериального русла, эндотелиальная функция.

EVALUATION OF ARTERIAL WALL ENDOTHELIAL FUNCTION AND STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Knyazeva L.I., Stepchenko M.A., Bezgin A.V., Grishina O.V., Ponkratov V.I.

Department of Internal Diseases N 1 of Kursk State Medical University, Kursk

The article presents the results of researching the arterial wall endothelial function and stiffness parameters in 44 patients with various duration of IgM RF-seropositive rheumatoid arthritis (RA). The research of the endothelial function and arterial stiffness included the pulse wave contour analysis and reactive hyperemia test carried out with the use of “Angioscan-01” device (“Angioscan-Electronics” LLC, Russia). The pulse wave contour analysis in patients with RA determined the presence of “A”- and “B”-type curves; augmentation (Apl), reflection (RI) and stiffness (SI) indices were significantly higher in patients with RA compared to the controls, more prominent changes of the researched parameters were determined in patients with the disease duration exceeding 2 years. When analyzing the parameters of reactive hyperemia test in patients with RA, a significant decrease in the occlusion index and the value of phase shift between channels was determined; such changes advanced along with the increase in the disease duration. Direct correlation relationships were determined between Apl and SI indices and RA duration; inverse correlation relationships were determined between the occlusion index by amplitude and Apl, SI, RI indices in patients with the RA duration exceeding 2 years.

Keywords: pulse wave contour analysis, reactive hyperemia test, rheumatoid arthritis, arterial vasculature stiffness, endothelial function.

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное заболевание, ассоциированное с широким спектром сопутствующей патологии, особенно сердечно-сосудистой, обладающей значимым влиянием в отношении развития негативных исходов, включая смертность, нетрудоспособность и ухудшение качества жизни [4]. В ряде исследований был подтвержден повышенный риск атеросклероза и последующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с установленным диагнозом РА [8,10]. Следует отметить, что патогенетические механизмы высокой распространенности ССЗ у данной категории больных широко изучаются, однако до конца не

раскрыты [6]. Кроме того, нуждается в уточнении ряд вопросов, касающихся особенностей течения РА, сопряженных с повышенным сердечно-сосудистым риском.

В этой связи особый интерес представляют исследования по диагностике субклинических изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) и характеристике процессов, предшествующих клиническим проявлениям атеросклероза артериального русла, включающих функциональные и структурные изменения стенки крупных артерий. В последние годы убедительно показано, что важной характеристикой, определяющей состояние сосудистой стенки, является артериальная

жесткость, оцениваемая по скорости пульсовой волны в аорте и/или на основе анализа формы пульсовой волны [9,14].

При этом важно отметить роль эндотелиальной дисфункции, как инициирующего фактора атерогенеза, предшествующего развитию макроскопической морфологической альтерации в стенках артерий. Одним из общепризнанных методов изучения функции эндотелия является измерение эндотелийзависимых сосудорасширяющих реакций, нарушение которых рассматривается в качестве предиктора отдаленных коронарных событий у пациентов с ССЗ [12]. Поэтому ключевым моментом профилактики ССЗ является диагностика доклинического поражения сосудистой стенки у больных РА с использованием доступных информативных неинвазивных тестов, позволяющих выявить лиц с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений с целью коррекции терапии.

Поэтому целью исследования явилась оценка показателей эндотелиальной функции и жесткости сосудистой стенки у больных РА с различной длительностью заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 44 пациента с достоверным по классификационным критериям ACR/EULAR (2010) диагнозом РА. Средний возраст больных составил $44,6 \pm 4,3$ года.

Критериями включения пациентов в исследование явились: информированное согласие пациента о включении в исследование, серопозитивный по IgM РФ вариант РА, 2 степень активности заболевания, прием препаратов «базисной» терапии в течение не менее 2 месяцев до начала исследования.

Критериями исключения пациентов из исследования явились: серонегативный по IgM РФ вариант РА, 1 и 3 степени активности заболевания, нарушение функции почек, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Количественная оценка степени активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [3].

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных РА (n = 44)

Показатели	Значения исследуемых показателей
Пол, м/ж, n (%)	6/38 (13,4/86,3)
Возраст, годы	$44,6 \pm 4,3$
Длительность РА, годы	$2,8 \pm 1,4$
Внесуставные проявления, n (%)	38 (86,4)
ЧБС 28 /ЧПС 28	$14,8 \pm 6,1 / 11,7 \pm 5,8$
Утренняя скованность, мин	$129,4 \pm 102,5$
DAS 28, баллы	$4,8 \pm 0,6$
СОЭ, мм/ч	$30,3 \pm 10,1$
СРБ, мг/мл	$18,5 \pm 4,6$
Уровень РФ IgM МЕ/мл	$228,7 \pm 17,6$
ВАШ, боль, мм	$59,2 \pm 11,0$
Рентгенологическая стадия по Штейнброккеру, n (%): I/II /III/IV	0 /12 (27,2) /32 (72,8) /0
Функциональный класс, n (%): I/II/III/IV	2 (4,5) /37 (84,1) /5 (11,4) /0
Предшествующая терапия, n (%): метотрексат/лефлуномид	40 (90,9) /4 (9,1)
Прием ГК, n (%) / Прием НПВП, n (%):	36 (81,8) /38 (86,3)

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикостероиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Все больные с учетом пола и возраста были рандомизированы на 2 группы: 1-ю группу (n=21) составили больные с длительностью РА менее 2 лет, 2-ю (n=23) – с длительностью заболевания более 2 лет.

Группа контроля включала 30 клинически здоровых лиц в возрасте $42,5 \pm 5,3$ года.

Исследование эндотелиальной функции и артериальной ригидности включало оценку контурного анализа пульсовой волны и проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [2]. Контурный анализ пульсовой волны и окклюзионная проба проводились в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном сидячем положении с неподвижными кистями с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. При оценке функции эндотелия окклюзионная манжета до надувания свободно пропускала палец в зазор между манжетой и кожей плеча, располагалась на предплечье на 2-3 см ниже локтевого сгиба. За 24 часа до исследования исключались: физические нагрузки и курение, прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов.

При контурном анализе пульсовой волны оценивались такие параметры, как индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации (Alp, augmentation index), центральное систолическое давление – прогноз (Spa, Systolic Pressure Aortic – prognosis); в ходе выполнения окклюзионной пробы анализировался индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6,0 for Windows, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Полученные результаты представлены в виде средних значений (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25 – 75 процентиль при распределении, отличным от нормального. Значимость различий между группами определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0,05$. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Контурный анализ пульсовой волны. При проведении контурного анализа пульсовой волны у 74% лиц контрольной группы регистрировались кривые типа «С», при этом у большинства пациентов с серопозитивным по IgM РФ вариантом РА определены кривые типа «А» и «В» (рис. 1, 2), что свидетельствует о повышении жесткости магистральных артерий, обуславливающей значительное увеличение постнагрузки на миокард левого желудочка с нарушением его диастолического расслабления.

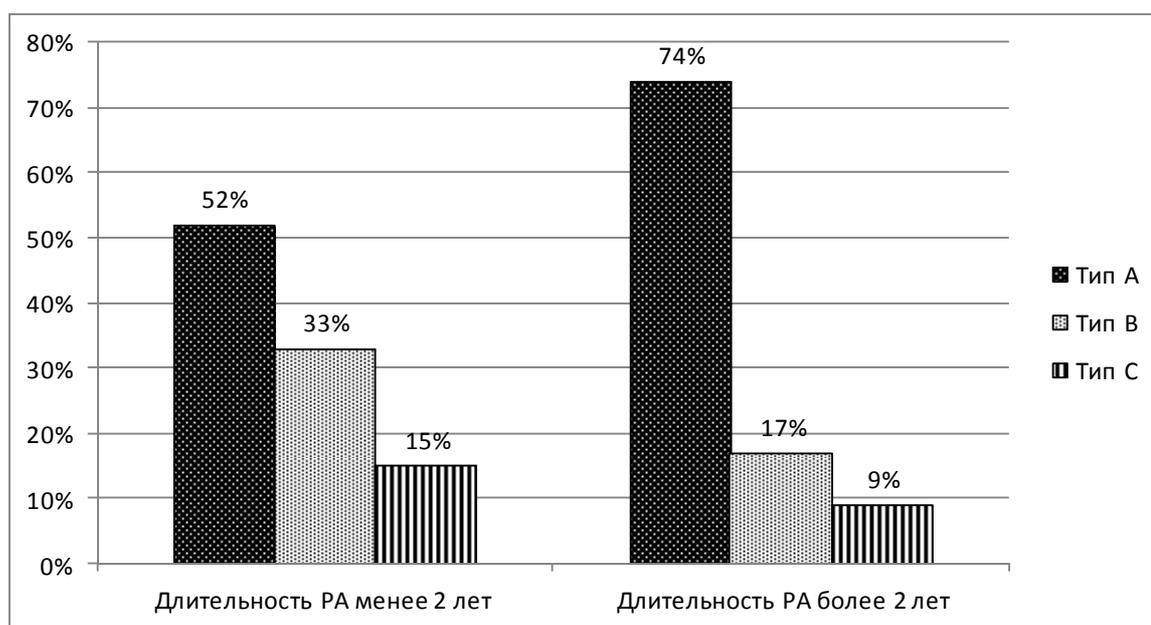


Рис. 1. Распределение больных РА по типу пульсовых кривых.

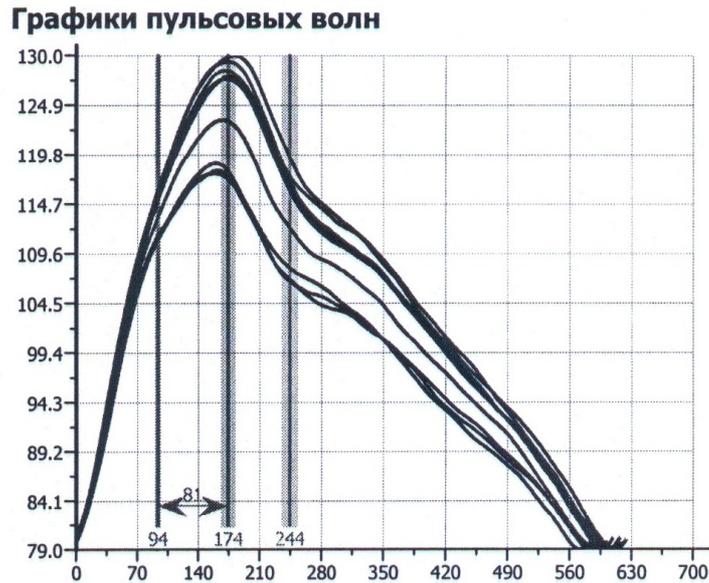


Рис. 2. Пациентка Б., 40 лет, тип кривой А 100%.

Таблица 2

Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных РА

Параметр	Группы обследованных		
	Контроль (n=30)	Больные с длительностью РА менее 2 лет (n=21)	Больные с длительностью РА более 2 лет (n=23)
	1	2	3
Alp, %	-6,9[-10,6;6,0]	9,8[-3,82;18,85]* ¹	11,45[7,7;21,7]* ^{1,2}
SI, м/с	6,1 [5,8;7,2]	8,1[7,6;9,3]* ¹	9,2[8,1;10,1]* ¹
RI, %	25,6[20,8;28,9]	27,1[22,35;36,72]	48,7[42,5;54,3]* ^{1,2}
SPa, м.рт.ст.	118[105;121]	121[118;125]	125[121;130]

Примечание: здесь и далее * ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой, по отношению к какой группе эти различия достоверны. Данные представлены в квартильном размахе.

Показателем, позволяющим количественно охарактеризовать тип кривой пульсовой волны, является индекс аугментации (Alp), который рассчитывается как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженная в процентах от пульсового давления. При этом, чем выше жесткость артериальной стенки, тем больше значение Alp. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой и индекс Alp – отрицательный. В случае высокой ригидности артерий отраженная волна значительно увеличивается и значение Alp может стать положительным [1]. В ходе проведенного исследования у всех больных РА в сравнении с контролем наблюдалось статистически значимое повышение индекса Alp, который у больных с длительным течением заболевания имел положительное значение (табл. 2).

Оценка индекса жесткости (SI) артериального русла выявила его достоверное увеличение у больных РА по сравнению с контролем. При определении значения SI у больных с различной

длительностью заболевания достоверных отличий выявлено не было. Следует отметить, что индекс жесткости отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам, оценка данного показателя основана на определении временного интервала между ранней (прямая) и поздней (отраженная) систолическими волнами. С увеличением жесткости крупных резистивных сосудов, в первую очередь аорты, скорость распространения пульсовых волн возрастает, что отражается в увеличении индекса жесткости. Индекс жесткости коррелирует со скоростью пульсовой волны, которая в настоящее время служит «золотым стандартом» в оценке эластичности сосудистой стенки [9]. Кроме того, параметры жесткости сосудистой стенки, в первую очередь скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации, включены в число тестируемых при поиске субклинического поражения ССС, а также в число факторов, влияющих на прогноз у пациентов с ССЗ [7].

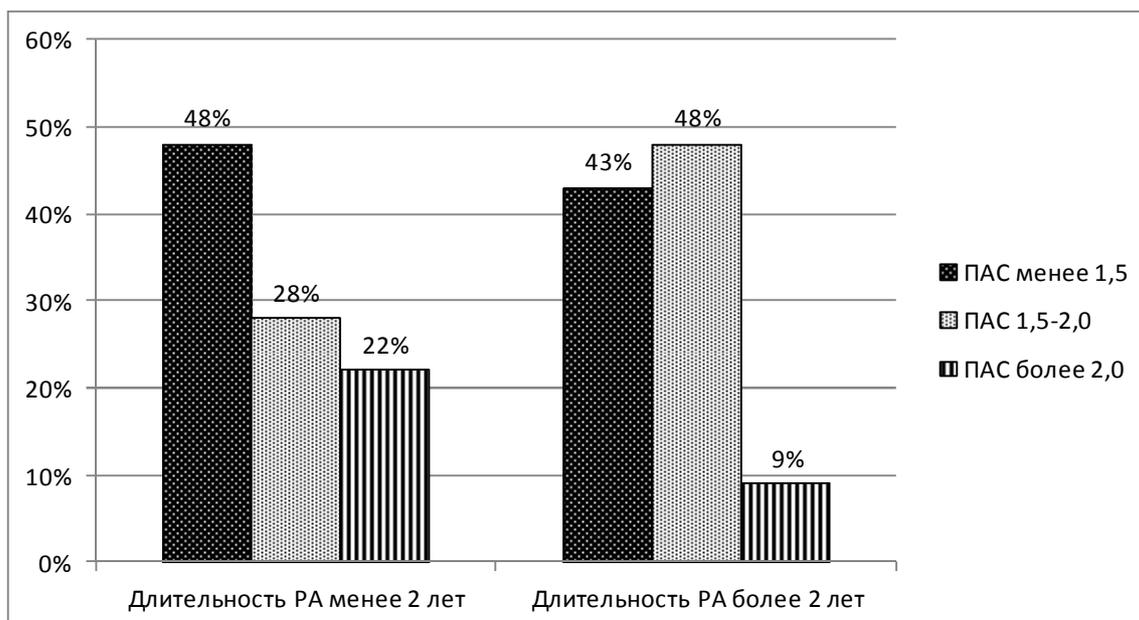


Рис. 3. Постокклюзионный прирост амплитуды сигнала у больных с РА.

Таблица 3

Параметры окклюзионной пробы у больных РА

Параметр	Группы обследованных		
	Контроль (n=30)	Больные с длительностью РА менее 2 лет (n=21)	Больные с длительностью РА более 2 лет (n=23)
	1	2	3
Индекс окклюзии по амплитуде	2,1[1,8;2,3]	1,55[1,3;1,8]* ¹	1,4[1,2;1,8]* ¹
Сдвиг фаз между каналами	11,2 [8,1;15,4]	6,85[1,6;9,9]* ¹	5,5[2,1;8,8]* ¹

Примечание: данные представлены в квартильном размахе.

У больных РА увеличение индекса SI не зависело от показателя SPa, отражающего уровень артериального давления в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах. Величина SPa у больных РА не имела достоверных отличий от показателя группы контроля.

При анализе индекса отражения (RI) у больных с длительностью РА более 2 лет выявлено статистически значимое его увеличение в среднем в 2 раза по сравнению с контролем и в 1,7 раза – по сравнению с показателем у больных с длительностью заболевания менее 2 лет. Следует отметить, что в отличие от индекса жесткости, характеризующего структурно-функциональное состояние крупных резистивных сосудов, таких, как аорта и её ветви, индекс RI характеризует тонус мелких мышечных артерий и определяет выраженность их спазма, являющегося важным компонентом патогенеза ССЗ.

Оценка эндотелиальной функции

По результатам пробы с реактивной гиперемией установлено, что после 5-минутной окклюзии имеет место снижение постокклюзионной

амплитуды сигнала (ПАС) у 76% больных с длительностью РА менее 2 лет и у 91% пациентов с анамнезом заболевания более 2 лет (рис. 3).

Определение индекса окклюзии у больных с длительностью РА менее 2 лет показало его снижение в среднем на 25,7% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; при длительности заболевания более 2 лет данный показатель был ниже контроля на 41,2% ($p < 0,05$) (табл. 3).

Выявленные изменения свидетельствуют о наличии у больных РА вазорегулирующей дисфункции эндотелия мелких резистивных артерий, более выраженной при длительном (более 2-х лет) течении заболевания.

Изучение на основе окклюзионной пробы величины сдвига фаз между каналами показало её достоверное уменьшение у всех обследованных больных не зависимо от длительности РА. Уменьшение величины сдвига фаз между каналами при РА указывает на нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях. В основе механизма возникновения данного феномена лежит влияние монооксида азота (NO) на гладко-

мышечные клетки артериальной стенки крупных артерий (плечевая и лучевая) мышечного типа, обуславливающее снижение скорости пульсовой волны на исследуемом участке артериального русла. При этом пороговым значением, разделяющим нормальную функцию от состояния дисфункции, является время отставания пульсовой волны равное 10 мс и более [2]. Неинвазивная оценка периферической эндотелиальной функции в рамках микро- и макроциркуляции позволяет прогнозировать нежелательные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с риском развития ССЗ или у тех, кто ими уже страдает [5].

Анализ полученных в нашем исследовании параметров структурно-функционального состояния артериального русла демонстрирует наличие у больных с серопозитивным по IgM РФ вариантом РА дисфункции эндотелия и повышение жесткости сосудистой стенки, данные изменения определяются уже на ранних этапах развития заболевания (длительность менее 2 лет).

В нашей работе установлено наличие прямых корреляционных связей между длительностью РА и индексами Apl и SI ($r=0,53$, $p<0,01$ и $r=0,49$, $p<0,05$ соответственно); при длительности РА более 2 лет определены обратные корреляционные зависимости между индексом окклюзии по амплитуде и индексами Apl , SI и RI ($r=-0,56$, $p<0,01$; $r=-0,68$, $p<0,01$; $r=-0,42$, $p<0,05$ соответственно), что доказывает роль эндотелиальной дисфункции в повышении ригидности сосудистой стенки при РА. Данное положение нашло подтверждение и в других исследованиях, показавших, что снижение эластичности артериального русла развивается вследствие снижения синтеза NO эндотелием, потери тонуса гладкой мускулатуры [11] и увеличивается с длительностью РА [13].

В ходе нашего исследования у всех обследованных больных РА выявлено наличие эндотелиальной дисфункции и повышение ригидности артериального русла. Известно, что артериальная жесткость рассматривается в качестве независимого дополнительного фактора риска развития ССЗ и предиктора преждевременной смерти от сердечно-сосудистых катастроф, что обосновывает целесообразность мониторинга данных параметров, начиная с первых месяцев развития РА, с целью профилактики и своевременной коррекции сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У больных с серопозитивным по IgM РФ вариантом РА имеет место вазорегулирующая дисфункция эндотелия микро- и макроциркуляторного бассейнов артериального русла, прояв-

ляющаяся снижением постокклюзионной амплитуды сигнала, индекса окклюзии и величины сдвига фаз между каналами.

2. При серопозитивном варианте РА увеличение артериальной ригидности характеризуется увеличением индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI), более выраженные изменения этих показателей имеют место у больных с длительностью заболевания более 2 лет.

3. Использование в клинической практике АПК «Ангиоскан-01» является простым неинвазивным методом оценки структурно-функционального состояния артериального русла, дающим возможность для доклинической диагностики ремоделирования сосудистой стенки у больных РА.

4. Выявление субклинического поражения кардиоваскулярного русла у больных РА позволяет обосновать методы профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Моисеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.И.* Оценка ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 23-29.
2. *Парфёнов А.С.* Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // Мир измерений. – 2008. – № 6. – С. 74-82.
3. Ревматология: Клинические рекомендации. – 2-е изд., испр. и доп. / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. *Gabriel S.E., Michaud K.* Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases // *Arthritis. Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11. – P. 229.
5. *Gokce N., Keaney J.F. Jr., Hunter L.M., Watkins M.T., Nedeljkovic Z., Menzies J.O., Vita J.A.* Predictive value of non-invasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1769-1775.
6. *Kramer P.N., Giles J.T.* Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: progress, debate, and opportunity // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 63, N 4. – P. 484-499.
7. *Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P.* Structural and genetic bases of arterial stiffness // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 45, N 6. – P. 1050-1055.
8. *Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., Ballman K.V., Gabriel S.E.* Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: population based study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 3. – P. 722-732.
9. *Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, N 4. – P. 505-511.

10. *Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alen J., Horslev-Petersen K., Luukkainen R.K., Combe B., Burmester G.R., Devlin J., Ferraccioli G., Morelli A., Hoekstra M., Majdan M., Sadkiewicz S., Belmonte M., Holmqvist A.-C., Choy E., Tunc R., Dimic A., Bergman M., Toloza S., Pincus T. for the QUEST-RA Group.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study // *Arthritis. Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10, N 2. – P. R30.
11. *Nichols W.W.* Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms // *Am. J. Hypertension.* – 2005. – Vol. 18, N 1, Pt. 2. – P. 3S-10S.
12. *Sitia S., Tomasoni L., Atzeni F., Ambrosio G., Cordiano C., Catapano A., Tramontana S., Perticone F., Naccarato P., Camici P., Picano E., Cortigiani L., Bevilacqua M., Milazzo L., Cusi D., Barlassina C., Sarzi-Puttini P., Turiel M.* From endothelial dysfunction to atherosclerosis // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 9, N 12. – P. 830-834.
13. *Wilkinson I.B., Qasem A., McEniery C.M., Webb D. J., Avolio A. P., Cockcroft J.R.* Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, N 2. – P. 213-217.
14. *Wilkinson I.B., Hall I.R., MacCallum H., Mackenzie I.S., McEniery C.M., van der Arend B.J., Shu Y.-E., MacKay L.S., Webb D.J., Cockcroft J.R.* Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22, N 1. – P. 147-152.