ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д. К.Хусаинова, Ю.Э.Терегулов, И.Г.Салихов, М.М.Мангушева, Ф.Н. Мухаметшина, Д.И.Абдулганиева
Казанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница МЗ РТ

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязь между эндотелийзависимой регуляцией сосудистого тонуса и артериальной гипертензией у больных ревматоидным артритом (РА).
Материал и методы. Проведено комплексное обследование 106 больных РА. Возраст больных 43±3,5 года (от 17 до 67 лет), давность заболевания 8±0,6 г. 1 степень активности определялась имелась у 18% чел., 2 - у 51% и 3 - у 31% больных. У 33 (31%) больных РА выявлена артериальная гипертензия (АГ), из них I степень установлена у 17 чел., II степень - у 13 и III степень - у 3. Для оценки эндотелиальной функции сосудов использовали ультразвуковой метод D. Celermajer и соавт. в нашей модификации. Контрольная группа - 33 здоровых добровольцев в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст 32 ± 2 г).
Результаты. У всех больных РА выявлены: увеличение жесткости сосудистой стенки, ультразвуковые признаки изменения плечевой артерии; при пробе с реактивной гиперемией наблюдалось два типа реагирования артериального сосуда. Вазодилатация во время реактивной гиперемии у больных РА зависела от показателей жесткости сосудистой стенки и длительности заболевания. Увеличение артериального давления (АД) не отражалось в ответе плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией. С подъемом АД происходило достоверное увеличение просвета сосуда в обе фазы сердечного цикла, толщины комплекса интимы-медии (КИМ). Чем старше больные РА и чем толще у них был КИМ, тем выше было АД.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, эндотелий*

В связи с продлением жизни пациентов с заболеваниями ревматического круга в настоящее время становятся особо актуальными сердечно-сосудистые проявления, такие как артериальная гипертензия (АГ) и стенокардия [1, 14, 15], одним из механизмов развития которых является нарушение функции эндотелия. В ответ на повышение артериального давления (АД) у больных с заболеваниями соединительной ткани происходит активная перестройка клеточных и неклеточных компонентов стенки сосудов, что приводит к заметным изменениям их просвета, которые, в свою очередь, обусловливают изменения вазореактивности [3].

Даже незначительный подъем АД у этой группы больных сопровождается увеличением сердечно-сосудистых катастроф. Считается, что развитию АГ способствуют длительное течение ревматоидного артрита (РА), наследственная предрасположенность к развитию АГ, поражение почек и сосудистого русла, а также действие глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при этом повышается периферическое сопротивление и снижается сердечный индекс [1,4]. При РА установлена взаимосвязь между неадекватной вазодилатацией плечевой артерии и высоким АД [7,10]. Кроме того, выявлена повышенная жесткость артериальной стенки [12], что наряду с повышенным АД также способствовало увеличению смертности при данном заболевании [11].

Поэтому задачей исследований последних лет стало предупреждение сосудистых катастроф у больных ревматическими заболеваниями посредством раннего назначения гиполипидемических препаратов, ингибиторов АПФ, аспирина, а также ограничения использования НПВП, способствующих подъему АД [8].

Адрес: 420138, Казань, Прспект победы, 18-1-16
Тел. (8432)36-01-74

Однако ряд авторов выявили эндотелиальную дисфункцию и увеличение толщины комплекса интима-медия (КИМ) и у больных РА без АГ [9, 13].

Таким образом, в литературе не расставлены акценты в отношении влияния повышенного АД на эндотелиальную функцию у данной группы больных.

Цель: изучить взаимосвязь между эндотелий зависимой регуляцией сосудистого тонуса и наличием АГ у больных РА.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 106 больных РА, диагноз которого устанавливали согласно критериям Американской Ревматологической Ассоциации. Давность заболевания составила в среднем 8±0,6 года (от полугода до 37 лет). Средний возраст пациентов 43±3,5 года (от 17 до 67 лет). 1 степень активности установлена у 19 (18%) чел., 2 - у 54 (51%) и 3 - у 33 (31%). У большинства больных имелась серопозитивная форма и медленно прогрессирующее течение РА, I-II степени функциональной недостаточности суставов. Среди больных преобладали женщины (78%).

У 33 (31%) больных РА выявлена АГ, из них I степень у 17 чел., II степень - у 13 и III степень - у 3 больных. Для оценки эндотелиальной функции плечевой артерии использовали ультразвуковой (УЗ) метод D. Celermajer и соавт. в нашей модификации [5,6].

Контрольную группу составили 33 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст 32±2 года) без отягощенной наследственности по сердечно- сосудистым заболеваниям, без вредных привычек, с нормальным АД, не страдающих сахарным диабетом, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и с нормальными показателями общего холестерина.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с применением программы Statistica 5,0.

Результаты и обсуждение

У всех больных РА определялись УЗ признаки изменения в стенке плечевой артерии. Плечевая артерия в большинстве случаев имела неровный внутренний контур, выявлено неравномерное утолщение КИМ, а у 80% исследованных местами определялось нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слои. У 5% были выявлены пролонгированные неравномерные пристеночные гиперэхогенные наложения, без стенозирования сосуда. Достоверно шире, чем в контрольной группе ($p<0,001$), был просвет плечевой артерии как в диастолу, так и в систолу; достоверно снижен ($p<0,001$) относительный систолический прирост (ОСП), что свидетельствовало об увеличении жесткости стенки плечевой артерии у больных РА, вероятно, связанном с морфологическими изменениями в ней [5] (табл. 1).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОСВЕТА ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВОТОКА У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И БОЛЬНЫХ РА

Показатель (M±m)	Контроль (M±m)	РА (M±m)	p
$ПС_d$ *см*	0,31±0,009	0,356±0,007	<0,05
$ПС_s$ *см*	0,33±0,01	0,368±0,007	<0,05
ОСП	0,063±0,004	0,035±0,002	<0,05
V_p *см/с*	99±3,84	92±3	>0,05
V_m *см/с*	28,7±1,23	30±1	>0,05
$V_{об}$ *мл/мин*	2,22±0,15	3±0,1	<0,05
$\%ПС_d$ 15	11,6±1,2	0,4±0,6	<0,05
$\%ПС_d$ 60	12,8±1,14	4±0,6	<0,05
$\%V_p$ 15	22±4	18±3	>0,05
$\%V_m$ 15	48±7	47±7	>0,05
$\%V_{об}$ 15	50±7	48±8	>0,05

Примечание: $ПС_d$ - просвет сосуда в диастолу
$ПС_s$ - просвет сосуда в систолу
ОСП - относительный систолический прирост
V_p - пиковая скорость
V_m - средняя скорость
$V_{об}$ - объемная скорость

Более широкий просвет плечевой артерии у больных РА коррелировал с уровнем СРБ ($r= 0,6$ $p<0,01$), титром РФ ($r= 0,3$ $p<0,05$), величиной холестерина ($r= 0,5$ $p<0,05$), тогда как с повышением фибриногена А просвет артерии уменьшался ($r= -0,4$ $p<0,05$), что согласуется с данными других авторов [2].

У больных РА при проведении пробы с реактивной гиперемией отмечена достоверно меньшая максимальная вазодилатация по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). Она составила в среднем 4±0,6% (от -7 до 20%), в то время как у здоровых лиц равнялась - 12,8±1,14%, что согласуется с данными О.В. Инамовой [2]. Средние значения скоростей кровотока V_p, V_m, $V_{об}$ (Vp - низкая максимальная скорость; V_m - средняя скорость; $V_{об}$ - объемная скорость) достоверно возрастали ($p<0,001$), начиная с 15-й сек снятия окклюзии.

На основания анализа ответа сосудистой стенки на пробу с реактивной гиперемией к I группе были отнесены больные с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии (35%) [6]. Данную реактивность следует считать нормальной. Ко II группе были отнесены больные с вазоспастической

реакцией (IIа - 25%) и лица с отсутствием вазодилатации на 15 сек при проведении пробы с реактивной гиперемией (IIб - 40%). Этот тип реагирования нами трактовался как патологический (рис.).

Анализ реактивности плечевой артерии в зависимости от клинических проявлений РА показал, что больные не отличались между собой по характеру течения заболевания, активности процесса, наличию синдрома Рейно, внесуставных проявлений, серопринадлежности (табл. 2).

В то же время выявлено различие между исследуемыми группами в зависимости от длительности заболевания ($p<0,01$). Патологическая реактивность регистрировалась чаще в первые годы от начала заболевания и через 10 лет, тогда как в интервале от 5 до 10 лет функция эндотелия у больных чаще была нормальной.

У трети больных РА выявлялась АГ. Нами не отмечено достоверных различий между подгруппами больных с АГ и без неё по течению заболевания, наличию синдрома Рейно, внесуставных проявлений, серопринадлежности, длительности и активности заболевания. С увеличением АД происходило достоверное увеличение просвета сосуда как в систолу, так и в диастолу, и утолщение КИМ ($p<0,05$) (табл. 3).

При проведении пробы с реактивной гиперемией не выявлено существенных различий в ответе плечевой артерии в зависимости от наличия АГ. Так, у больных РА с повышенным АД патологический тип реагирования был выявлен в 70% случаев (у 23 больных), нормальный тип - в 30% (10 больных); у больных без гипертонии - в 63% (46 больных) и в 37% (27 больных) соответственно ($p>0,05$).

У больных РА с увеличением возраста и индекса массы тела (ИТМ) достоверно повышался уровень АД ($p<0,05$).

Таблица 2

ТИПЫ РЕАГИРОВАНИЯ ПА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ У БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Клиническая характеристика больных РА		Тип реагирования ПА				*p*
		I *n*=37		II *n*=69		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Течение	Быстропрогрессирующее	1	3	3	4	>0,05
	Медленно прогрессирующее	36	97	66	96	
Серопозитивность по РФ	Серопозитивный	28	76	58	84	>0,05
	Серонегативный	9	24	11	16	
Активность, степень	I	10	27	9	13	=0,08
	2	14	38	40	58	
	3	13	35	20	29	
ФН, степень	I	13	35	26	38	>0,05
	II	23	62	34	49	
	III	1	3	9	13	
Рентген-стадия	I	0	0	3	4	>0,05
	II	23	62	38	55	
	III	14	38	23	33	
	IV	0	0	5	8	
Клинические проявления	Внесуставные проявления	13	35	29	42	>0,05
	Синдром Рейно	5	14	11	16	>0,05
	Артериальная гипертензия	10	27	23	33	>0,05
Длительность заболевания, *лет*	менее 5	16	43	33	48	<0,01
	от 5 до 10	13	35	8	11	
	более 10	8	22	28	41	

Примечание: I - больные с нормальным типом реагирования
II - больные с патологическим типом реагирования

Таблица 3

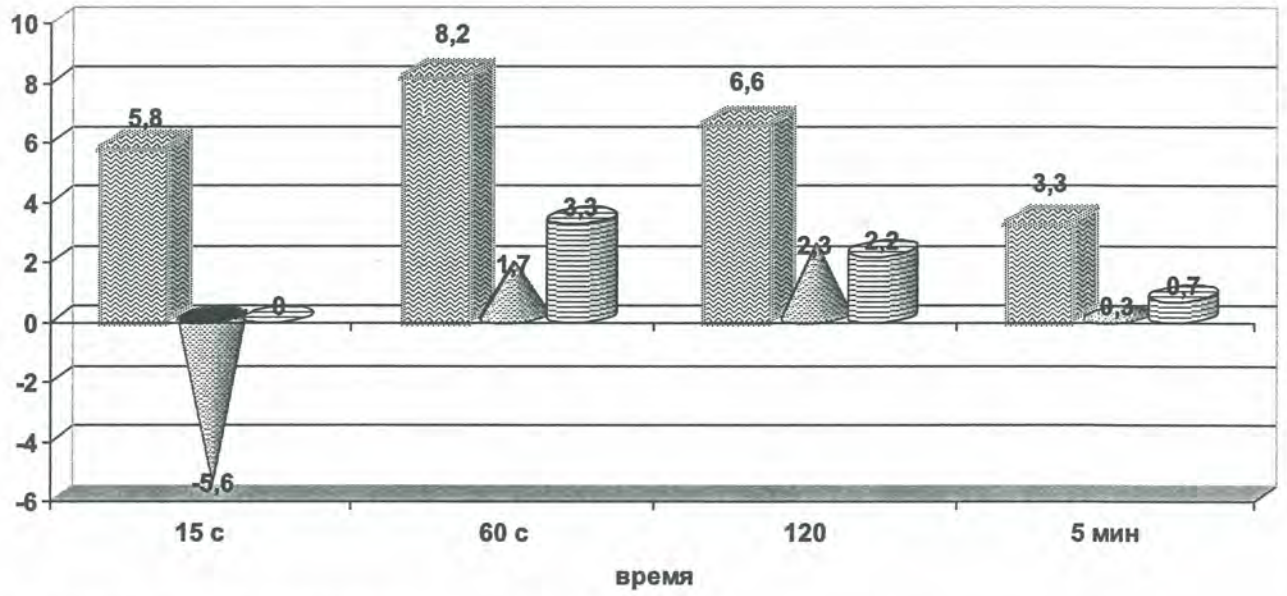
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель M±m	Без АГ *n*=73	АГ I ст. *n*= 17	АГ II ст. *n*=13
$ПС_д$, *см*	0,34±0,008 ** ***	0,38±0,01*	0,39±0,02*
$ПС_с$, *см*	0,35±0,008 ** ***	0,39±0,01*	0,41±0,02*
ОСП	0,036±0,004	0,034±0,004	0,035±0,004
$V_р$, *см/с*	93±4	88±6	93±8
V_m, *см/с*	32±1	28±2	29±2
$V_{об}$, *мл/мин*	2,9±0,2	3,2±0,3	3,7±0,6
КИМ, *см*	0,053±0,001 ***	0,057±0,003	0,06±0,004*
Возраст, *лет*	40±1 ** ***	45±3*	51±2*
ИМТ	24±0,8 ***	27±1	29±1*
$\%ПС_д15$	0,2±0,9	0±1,2	1,6±0,8
$\%ПС_д60$	4,5±0,9	4±1	4±1
$\%ПС_д120$	3,8±0,6	3,3±1	3,3±1

Примечание. р - достоверность различия между группами больных:
р* - без АГ; *р*** - с АГ I ст.; *р**** - с АГ II ст.

Рисунок

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОСВЕТА ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ РА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕАГИРОВАНИЯ



I - нормальный тип реагирования
IIа - патологический тип реагирования
IIб - отсутствие вазодилятации после устранения пережатия

Выводы

1. У больных РА выявлено два варианта реакции артериального сосуда: I - развитие вазодилатации сразу после устранения окклюзии(у 35%), II - развитие вазоспастической реакции (у 25%) и отсутствие вазодилатации на 15-й сек при проведении пробы с реактивной гиперемией (соответственно у 40%).
2. У больных РА дисфункция эндотелия сопровождалась увеличением жесткости сосудистой стенки.
3. Увеличение АД не отражалось на ответе плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией.
4. С повышением АД происходило достоверное увеличение просвета сосуда в обе фазы сердечного цикла, толщины КИМ. Чем старше больные РА и чем больше у них ИМТ, тем выше была степень подъема АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зверева К.В., Грунина Е.А., Надирова Н.Н. Особенности артериальной гипертонии при ревматоидном артрите. Тер. архив, 1997, 5, 26-27.
2. Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2003, 4, 17-19.
3. Квачадзе И.М., Чахунашвили Г.С. Поражение сосудов и состояние гемодинамики при ревматоидном артрите и системной красной волчанке у детей: (обзор литературы). Педиатрия, 1991, 5, С.104-106.
4. Саморядова О.С., Жарова Е.А., Масенко В.П. и др. Система ренин-ангиотензин-альдостерон и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Клин. мед., 1991, 2, 69-71.
5. Терегулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Салихов И.Г. К методологии проведения пробы и оценки эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. Эхография, 2004, 3, 217-221.
6. Хусаинова Д.К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом Казан. мед. журнал, 2005, 1, 42-47.
7. Alkaabi J.K., Levison M.R., Belch J.F. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. Rheumatology, 2003, 42, 292-297.
8. Day R. Hypertension in the patient with arthritis: have we been underestimating its significance? J. Rheumatol., 2003, 30,4,642-646.
9. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Ollier W.E. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. M.A. Autoimmun. Rev., 2004, 3, 4, 301-304.
10. Gurkirpal S., Milller D.J., Daniel M. et al.Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2003, 30, 714-719.
11. Klocke R. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 414-418.
12. Melinda W., Toh L., Wilson A., Rowley K. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. Arthr. Rheum, 2003, 48, 1, 98-100.
13. Yki-Jarvinen H., Bergholm R., Leirisalo-Repo M. Increased inflammatory activity parallels increased basal nitric oxide production blunted response to nitric oxide in vivo in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 7, 630-634.
14. Van Doornum S., McColl A., Jenkins A., Jareen D. Wicks screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of two in vivo tests of vascular function. Arhr. Rheum., 2003, 48, 72-80.
15. Williams K., Michael P., Freeman G.L. et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. Arthr. Rheum., 2003, 48, 7, 1833-1840.

Поступила 20.12.05

Abstract

D.K. Husainova, Y.E. Teregulov, I.G. Salihov, M.M. Mangusheva, F.N. Muhametshina, D.I. Abdulganieva

Endothelial dysfunction and arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis

Objective. .To study relationship between endothelium-dependent regulation of vascular tone and hypertension in pts with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 106 pts with RA aged 17 to 67 years (mean 43±3,5) with mean disease duration 8±0,6 years were included. 18% from them had 1st, 51% - 2nd, and 31% - 3rd degree of activity. 33 (31%) of pts had hypertension (H) that complied with the 1st stage in 17, 2nd stage in 13 and 3rd stage in 3 pts. Endothelial function was assessed with ultrasonic method by D. Celermaier et al. in our modification. 33 healthy volunteers aged 22 to 50 years (mean age 32,2 years) were included in control group.

Results. All pts with RA had increase of vascular wall rigidity and ultrasonic signs of brachial artery changes. Test with reactive hyperemia revealed two types of arterial reaction. Vasodilatation during active hyperemia in pts with RA depended on vascular wall rigidity and duration of the disease. Hypertension did not influence brachial artery response in test with reactive hyperemia. BP elevation was accompanied by significant increase of vascular lumen during both phases of cardiac cycle and thickness of intima-media complex (IMC). BP increased with increase of age and IMC thickness.

Key words: *rheumatoid arthritis, hypertension, endothelium*