

Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P. 1414 - 1420.

14. Rai K.R., Peterson B.L. et al. // New Engl. J. of Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 1750 - 1757.

15. Rai K.R. et al. // Blood. - 1996. - Vol. 88. - P.141a. - Abstr.552.

16. Robertson L.E., O'Brien S. et al. // Leukemia. - 1995. - Vol. 9. - P. 943 - 945.

17. Rummel M.J., Kafer G. et al. // Ann. Oncol. - 1999. - Vol. 10. - P. 183-188.

T.P. Zagoskina

S u m m a r y

Comparative analysis of efficiency of the treatment of 214 patients with chronic lympholeukosis on standard therapy with chlorambucil or CHOP and various therapy programs including fludarabin are presented. Interval between courses was 28 days, number of courses was 6. Fludarabin containing regimes are highly effective methods of treatment of chronic lympholeukosis. FCM and FC treatment gives better results than monotherapy with purin analogs. Good tolerance of the treatment, low general and hemotologic toxicity are observed.

Поступила 22.10.04.

COMPARATIVE ESTIMATION OF
EFFICIENCY OF VARIOUS
CHEMOTHERAPY PROGRAMS OF
CHRONIC LYMPHOLEUKOSIS

УДК 616. 72 — 002. 77 — 073. 4 : 611 — 018. 74

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д. К. Хусаинова

Кафедра госпитальной терапии (зав. — чл.-корр. АНТ, проф. И.Г. Салихов) Казанского государственного медицинского университета, Республиканская клиническая больница (главрач — М.В. Кормачев) МЗ РТ, г. Казань

Ревматические заболевания привлекают внимание специалистов различных профилей в связи с повышением заболеваемости, полисиндромностью проявлений, тенденцией к прогрессированию течения и серьезностью прогноза. Известно, что уже на ранних стадиях в патологический процесс вовлекаются кровеносные сосуды, которые оказывают, в свою очередь, влияние на течение и прогноз заболевания в целом [2, 8, 9]. Особенно хорошо изучены микроциркуляторные нарушения, а исследования крупных артериальных стволов при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), практически не проводились. Имеются лишь отдельные исследования дисфункции эндотелия при РА, однако данные носят противоречивый характер. Рядом исследователей при РА обнаружены циркулирующие эндотелиальные клетки, являющиеся маркерами сосудистого (эндотелиального) повреждения [2, 8]. Выявлены взаимосвязи между неадекватной вазодилатацией плечевой артерии и высоким АД [1, 11, 12], активностью воспалительного процесса при данном заболевании [2, 13]. В связи с этим актуально углубленное исследование реактивности сосудов для диагностики поражения сосудистого русла.

Цель работы: изучение особенностей эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса у больных РА.

В данной работе проведено комплексное обследование 106 больных РА в возрасте от 17 до 67 лет. Диагноз РА устанавливали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации. Давность заболевания у больных с РА составляла в среднем 8 0,6 года (от полугода до 37 лет). Первая степень активности имела место у 19 (18%), вторая - у 54 (51%) и третья - у 33 (31%). У большинства больных была серопозитивная форма с медленно прогрессирующим течением, I-II степени функциональной недостаточности (ФН) суставов. Среди больных РА преобладали женщины — 83 ($p < 0,001$). Артериальная гипертензия первой стадии наблюдалась у 17 (16%) человек, второй - у 13 (12%), третьей - у 3 (3%). внесуставные проявления РА (лимфаденопатия, ревматоидные узлы, сетчатое ливедо, полинейропатия, анемия, поражение глаз, сердца, легких и почек) определялись у 40% больных как среди женщин, так и мужчин.

Контрольную группу составили 33 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст - 32 2 года) без отягощенной наследственности сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями, без вредных привычек, с нормальным АД, не страдающих сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и с нормальными показателями общего холестерина. Женщин было больше, чем мужчин, - соответственно 25 (76%) и 8 (24%).

Для оценки эндотелиальной функции использовали ультразвуковой метод D. Selinger и соавт. в собственной модификации [3, 10].

При ультразвуковой локации плечевой артерии оценивали толщину комплекса интима-медии (КИМ), его экзогенность и дифференцировку на слои, наличие пристеночных наложений, равномерность внутреннего контура.

Доплерографию проводили до пробы с реактивной гиперемией, через 15 секунд, 1, 2 и 5 минут после снятия окклюзии.

Для более полной и объективной характеристики состояния артериального сосуда нами были введены следующие показатели.

1. Просвет сосуда в диастоле (ПСd) и систоле (ПСs): $ПС = D \cdot 2ГИМ$.

2. Относительный систолический прирост сосуда (ОСП), характеризующий жесткость сосудистой стенки:

$$ОСП = (ПСs - ПСd) : ПСd.$$

Изменения показателей просвета сосуда во время реактивной гиперемии оценивали по следующим параметрам.

1. Изменение просвета сосуда в диастоле (%ПСd) относительно исходного в процентах:

$$\%ПСd = [(ПСd - ПСd0) : ПСd0] \cdot 100, \text{ где } ПСd0 - \text{просвет сосуда в диастоле до окклюзии, } ПСd - \text{просвет сосуда в диастоле после снятия окклюзии.}$$

2. Изменение просвета сосуда в систоле (%ПСs) относительно исходного в процентах:

$$\%ПСs = [(ПСs - ПСs0) : ПСs0] \cdot 100,$$

где ПСs0 - просвет сосуда в систоле до окклюзии, ПСs - просвет сосуда в систоле после снятия окклюзии.

Результаты исследования обработаны с применением программы STATISTICA 5.0.

У здоровых лиц при ультразвуковой визуализации плечевой артерии стенки сосуда четкие, ровные, однородные, без локальных утолщений. На всем протяжении хорошо прослеживается дифференцировка на слои КИМ. Толщина послед-

него колебалась от 0,03 до 0,06 см (среднее значение — 0,0375 0,007 см).

Выявлена положительная корреляция между внутренним диаметром артерии и объемной скоростью кровотока ($r=0,8$; $p<0,001$), индексом массы тела ($r=0,5$; $p=0,06$) и отрицательная - с приростом просвета во время реактивной гиперемии ($r= -0,7$; $p<0,01$), КИМ ($r= -0,44$; $p<0,05$).

У контрольной группы после снятия окклюзии наблюдалось расширение просвета сосуда в диастоле и в систоле ($p<0,001$), которое сохранялось во время всего исследования. Максимальная дилатация сосуда в диастоле и систоле имела место чаще всего на первой минуте после снятия окклюзии - у 91% от числа всех обследованных, но у некоторых - через 15 секунд (у 9%). Наибольшее увеличение просвета сосуда в диастоле варьировало от 6,2 до 31% (12,8 1,13%), в систоле - от 5,4 до 20,5% (10,7 1,24%). Пиковая, средняя и объемная скорости кровотока при реактивной гиперемии увеличивались у всех обследованных с максимальным значением через 15 секунд после снятия окклюзии. Таким образом, для здоровых лиц при пробе с реактивной гиперемией в ответ на увеличение потока крови характерна дилатация сосуда как в систоле, так и в диастоле через 15 секунд после устранения пережатия различной выраженности.

Физиологический смысл эндотелиальной регуляции просвета сосуда заключается в том, что для эффективного функционирования системы кровообращения необходимо автоматическое изменение сосудистого сопротивления соответственно величине кровотока [5, 6]. При увеличении объемной скорости кровотока возникает деформация (напряжение сдвига) эндотелиальной клетки сосуда. При нормальной функции эндотелия в ответ на увеличение объемной скорости кровотока сосуд расширяется, сохраняя нормальное соотношение "объем крови - просвет сосуда" [7].

Если просвет сосуда в диастоле увеличивается больше чем на 10%, то функция эндотелия считается нормальной, если же происходит вазоспазм, - это дисфункция эндотелия [5]. Однако до сих пор не выяснено следующее: если просвет сосуда расширяется, но меньше чем на 10%

от исходного, является ли это дисфункцией? При оценке дисфункции эндотелия практически не рассматривается исходная жесткость сосудистой стенки, от которой можно судить по относительно-му систолическому приросту [3].

У группы контроля исходный просвет плечевой артерии в систолу был больше, чем в диастоле, что объяснялось следующим: чем больше увеличивался просвет сосуда в систоле при неизменном потоке крови через него, тем адекватнее он реагировал на естественную гемодинамику движения крови по сосудам. У всех здоровых лиц через 15 секунд восстановления кровотока происходило достоверное увеличение просвета плечевой артерии. Последствием же эндотелиальной дисфункции является вазоспазм в ответ на увеличение потока крови либо отсутствие вазодилатации через 15 секунд.

Таким образом, при оценке функции эндотелия имеет значение направленность реакции плечевой артерии (вазодилатация или вазоспазм) через 15 секунд реактивной гиперемии. У всех больных РА ультразвуковым методом были выявлены изменения в стенке плечевой артерии, которая в большинстве случаев имела неровный внутренний контур, неравномерное утолщение КИМ, а у 80% обследованных местами определялось нарушение дифференцировки на слои. У 5% выявлялись пролонгированные неравномерные пристеночные гиперэхогенные наложения без стенозирования сосуда. Достоверно шире, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), был просвет плечевой артерии как в диастоле, так и в систоле. Его сужение ($p < 0,001$) относительно данных контрольной группы свидетельствовало об увеличении жесткости стенки плечевой артерии у больных РА, связанном, вероятно, с морфологическими изменениями [4].

Более широкий просвет у больных РА может быть объяснен положительной корреляцией между диаметром сосуда и уровнем СРБ ($r = 0,6$; $p < 0,01$), ДРФ ($r = 0,3$; $p < 0,05$), холестерина ($r = 0,5$; $p < 0,05$), тогда как с повышением количества фибриногена А просвет артерии уменьшался

($r = -0,4$; $p < 0,05$), что согласуется с данными других авторов [2].

При проведении пробы с реактивной гиперемией у больных РА вазодилатация по сравнению с контролем была меньшей ($p < 0,01$) — в среднем 3,0 0,5% (от -16 до 20%). Вместе с тем средние значения скоростей кровотока V_p , V_m , $V_{об}$ возрастали ($p < 0,001$) через 15 секунд после снятия окклюзии.

По анализу ответа сосудистой стенки на пробу с реактивной гиперемией к 1-й группе были отнесены больные с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии. Данную реактивность следует считать нормальной. Во 2-ю группу вошли больные с вазоспастической реакцией и лица с отсутствием вазодилатации через 15 секунд при проведении пробы с реактивной гиперемией. Этот тип реагирования нами трактовался как патологический. Однако у больных РА на 15-й секунде восстановления кровотока после устранения пережатия средние значения ПСд и ПСс плечевой артерии достоверно не изменялись по сравнению с исходными показателями. Это позволило выделить четыре подгруппы.

В группу 1а вошли 12 (11%) больных, у которых после устранения пережатия через 15 секунд наблюдалась вазодилатация плечевой артерии с максимальными значениями более 10% - в среднем на 12,4 1% (от 10 до 20%), в 16 - 26 (24%) больных с максимальными значениями вазодилатации менее 10%.

К группе 2а были отнесены 27 (25%) пациентов, у которых через 15 секунд после снятия окклюзии наблюдался вазоспазм, к 26 - 41 (40%) пациент: просвет плечевой артерии не отличался у них от исходного, тогда как вазодилатация менее 10% определялась только через одну минуту после устранения пережатия.

У лиц контрольной группы и у больных РА ультразвуковым методом изучены исходные параметры плечевой артерии в зависимости от типа ее реакции на реактивную гиперемию (рис. 1).

У больных РА вне зависимости от типа реакции меньше ОСП и больше КИМ по сравнению с контролем (см. табл.).

Ультразвуковые параметры плечевой артерии у лиц контрольной группы и больных РА (M m)

Группы пациентов	ПСd	ПСs	КИМ	ОСП
Контрольная	0,31 0,009	0,33 0,01	0,036 0,001	0,063 0,004
Все больные РА	0,356 0,007	0,358 0,007	0,055-0,001	0,035 0,002
Подгруппа 1а	$\rho^* < 0,05$ 0,33 0,009	$\rho^* < 0,05$ 0,34 0,09	$\rho^* < 0,05$ 0,05 0,002	$\rho^* < 0,05$ 0,037 0,006
Подгруппа 1б	$\rho > 0,05$ 0,387 0,01	$\rho > 0,05$ 0,4 0,01	$\rho^* < 0,05$ 0,052 0,002	$\rho^* < 0,05$ 0,04 0,004
Подгруппа 2а	$\rho^{*,**,***} < 0,05$ 0,32 0,01	$\rho^{*,**,***} < 0,05$ 0,33 0,01	$\rho^* < 0,05$ 0,056 0,0028	$\rho^* < 0,05$ 0,038 0,006
Подгруппа 2б	$\rho > 0,05$ 0,37 0,01	$\rho > 0,05$ 0,385 0,01	$\rho^* < 0,05$ 0,057 0,002	$\rho^* < 0,05$ 0,03 0,003
	$\rho^{*,**,***} < 0,05$	$\rho^{*,**,***} < 0,05$	$\rho^* < 0,05$	$\rho^{**} < 0,05$

ρ^* — достоверность различия по сравнению с данными контрольной группы, ρ^{**} — с данными группы 1а, ρ^{***} — с данными группы 2а.

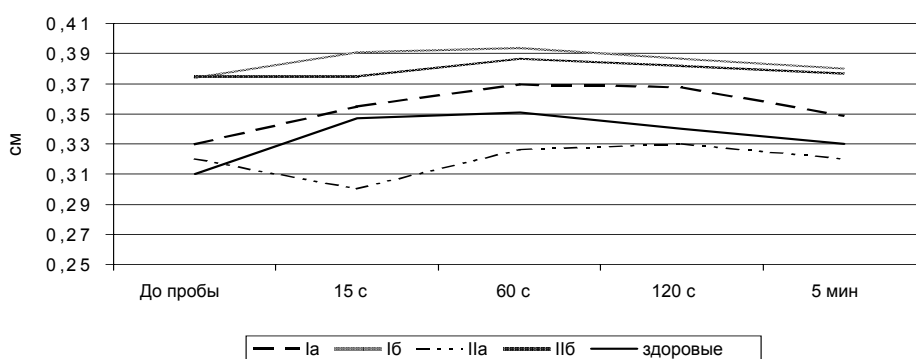


Рис. 1. Характеристика просвета плечевой артерии у здоровых и больных РА при проведении пробы с реактивной гиперемией.

У здоровых лиц и у больных групп 1а и 2а просвет плечевой артерии по сравнению с таковым в группе 1б и 2б более узкий ($\rho < 0,01$). ОСП у больных группы 1а больше, чем у больных группы 2б ($\rho = 0,05$).

Таким образом, исходный просвет плечевой артерии у больных РА не может служить ориентиром в комплексной оценке функции эндотелия, так как не только у больных с вазодилатацией более 10%, но и у больных с вазоспастической реакцией диаметр сосуда не отличался от такового у здоровых лиц.

Анализ реактивности плечевой артерии в зависимости от клинических проявлений РА показал, что больные не различались по течению заболевания, активности процесса, наличию синдрома Рейно, внесуставных проявлений, серопринадлежности. В то же время выявлено различие между группами, обусловленное длительностью заболевания и степенью функциональной недостаточности

суставов ($\rho < 0,01$).

Среди больных с длительностью заболевания более 10 лет и менее 5 лет по сравнению с теми, у кого она варьировала от 5 до 10 лет, было больше больных групп 2а и 2б ($\chi^2 = 11$; $\rho < 0,05$). Однако длительность заболевания до 5 лет чаще встречалась у больных группы 2б. Вазоспазм же наблюдался преимущественно при сроке заболевания более 10 лет.

Таким образом, патологическая реактивность определялась чаще в первые годы от начала заболевания и через 10 лет, тогда как в интервале от 5 до 10 лет функция эндотелия была в основном нормальной (рис. 2).

С увеличением степени ФН суставов у больных РА уменьшение вазодилатации происходило сразу же после снятия манжетки на 15-й секунде ($\rho = 0,016$).

ВЫВОДЫ

1. При проведении пробы с реактив-

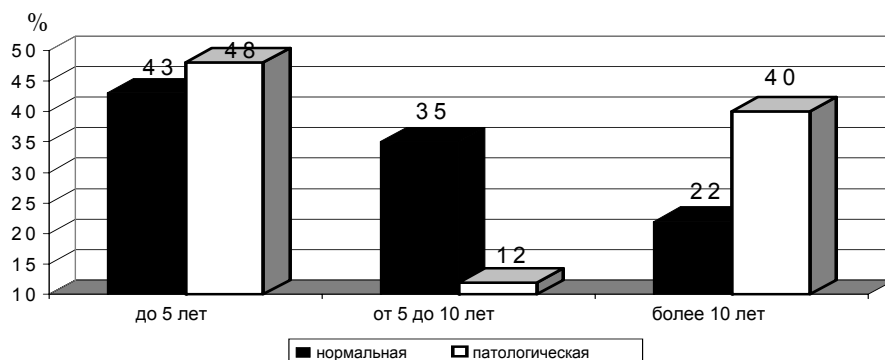


Рис. 2. Характеристика реактивности ПА в зависимости от длительности заболевания у больных РА.

ной гиперемией функция эндотелия должна оцениваться не по количественному, а по качественному изменению просвета сосуда с пятнадцатой секунды после устранения окклюзии. У всех здоровых лиц отмечается увеличение просвета сосуда в диастоле и систоле на этом сроке.

2. У больных РА дисфункция эндотелия при реактивной гиперемии на пятнадцатой секунде сопровождается увеличением жесткости сосудистой стенки.

3. Различия со стороны реактивности плечевой артерии у больных РА зависят от клинической картины заболевания. Так, крайняя степень дисфункции эндотелия - вазоспазм — наблюдается при длительном течении заболевания и является прогностически неблагоприятным признаком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зверева К.В., Грунина Е.А., Надирова Н.Н. / Тер. архив.- 1997.- 5.-26-27.
2. Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. /Научно-практическая ревматология.- 2003.- 4.
3. Терезулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Салихов И.Г. и др.// Эхография.- 2004.-№ 3.- С.217-221.
4. Ультразвуковая ангиология. /Под ред. В.Г.Лелюк, С.Э. Лелюк.- М., 1999.-С. 70-140.
5. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизм, фармакологическая коррекция. / Под ред. Н.Н.Петрищева.— СПб, 2003.
6. Филатова О.В., Киселев В.Д., Требухов А.В.,

Козлова Л.Г.// Росс. физиол. журн. -1999.-Том. 85.-С.12.

7. Хаютин В.М.// Кардиология.- 1996.-№ 7.-С. 27-35.

8. Цыганова Л.А., Данилова А.В. Бородулина И.М. и др.// Мед. иммунол. - 2001.-№2.- 190-195.

9. Alkaabi J. K., Levison M.R., Belch J. J. F.// Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. Rheumatology.- 2003.-Vol. 42.- P.292-297.

10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch U.M. et al.// Lancet. - 1992. -Vol. 340.-P. 1111-1115.

11. Gurkirpal Singh, Jeffrey D. Miller, Daniel M. Huse et al.//J. Rheumatol.- 2003.-Vol. 30.- P. 714-719.

12. Klocke R.// Ann. Rheum. Diseases.- 2003.- Vol. 62.-P. 414-418.

13. Williams Ken, Michael P. Stem, Gregory L. Freeman et al.//Arthritis & Rheumatism.- 2003.- Vol. 48.-P. 1833-1840.

Поступила 18.01.05.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.K. Khusainova

S u m m a r y

Endothelium-dependent regulation of vascular tension in patients with rheumatoid arthritis is studied. It is shown that endothelium function test with reactive hyperemia should be estimated not by quantitative but by qualitative change of vessel lumen starting from 15 th second after removal of occlusion. Endothelium dysfunction during reactive hyperemia on 15 th second is accompanied by the increase of rigidity. Reactivity of brachial artery in rheumatoid arthritis depends on clinical picture of the disease. The extreme degree of endothelium dysfunction - vasospasm is found in prolonged course of the disease and appears to be a sign of unfavourable prognosis.