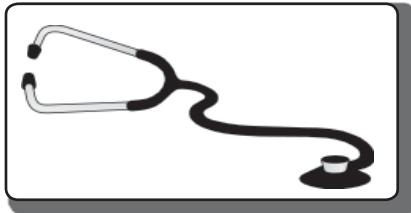




## Внутренние болезни



УДК 616.5 - 002.525.2 : 616.136.7 : 611 – 018.74 - 06

Н.В. Зеленева<sup>1</sup>, Л.О. Глазун<sup>2</sup>, Э.Н. Оттева<sup>1</sup>, Т.В. Попова<sup>1</sup>

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОЧЕЧНЫМ КРОВОТОКОМ

Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева<sup>1</sup>, тел.: 8-(4212)-39-04-47, kkb1@dvmc.khv.ru;

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения<sup>2</sup>,  
680009, ул. Краснодарская, 9; тел.: 8(4212)-72-87-15, e-mail: rec@ipksz.khv.ru, г. Хабаровск

Системная красная волчанка (СКВ) — это системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии с неоднозначным течением и прогнозом, развивающееся на основе генетически обусловленного дефекта иммунорегуляторных механизмов. СКВ характеризуется развитием васкулитов различной выраженности. Социальная значимость СКВ обусловлена, прежде всего, тем, что дебют болезни наблюдается в молодом возрасте, 70% больных заболевают в 14-40 лет, возрастной «пик» приходится на 14-25 лет. Активация провоспалительных медиаторов, моноцитов, Т-клеток приводит к повреждению эндотелия [5-7]. Д.К. Хусаинова с соавт. у больных с СКВ выявили дисфункцию эндотелия (ДЭ) и увеличение жесткости стенки плечевой артерии (ПА) [8]. Ультразвуковое исследование может выявить раннее развитие как васкулита, так и атеросклеротических изменений больных СКВ. Внедрение допплерографических методов открывает новые возможности в области изучения состояния сосудистого русла у больных СКВ.

Цель исследования — изучить нарушение сосудодвигательной функции эндотелия у больных системной красной волчанкой и сопоставить результаты исследования с изменениями почечного кровотока до и после курса базисной терапии.

#### Материалы и методы

Нами обследовано 30 пациентов с СКВ. Постановка диагноза СКВ основывалась на диагностических критериях Американской ревматологической ассоциации. Проводилась оценка клинической картины болезни, индекса активности, выраженности эндотелиальной дисфункции. Степень активности СКВ определялась по классификации В.А. Насоновой (1972) и международному индексу SLEDAI (Disease activity index). Индекс активности SLEDAI в группе больных составил  $17,3 \pm 1,3$  (максимальный 36 и минимальный 4). Возраст пациентов был от 18 до 60 лет (средний возраст  $34,9 \pm 4,6$  г.). Подавляющее большинство обследованных были женщины (28 чел. — 93,3%) и двое мужчин. Длительность СКВ составила в среднем  $7,2 \pm 3,5$  г. Заболевание протекало с поражением почек у 20 (62,0%) больных, из них у 16 чел. был диагностирован волчаночный нефрит с нефротическим синдромом, у 2 чел. — хроническая почечная недостаточность, у 2 чел. — активный волчаночный нефрит. Проводилась оценка выраженности ДЭ при поступлении, затем после курса интенсивной терапии. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) проводили по методике D. Celermajer и соавт. [9]. Изменение диаметра ПА оценивали на ультразвуковом аппарате «Acuson Sequoia» (фирма

«Siemens») с использованием линейного датчика 7,5-10 МГц. Исследование проводилось в триплексном режиме, измеряли пиковую систолическую скорость (Vs) кровотока, усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX) и рассчитывали объемную скорость кровотока (V vol) исходно в покое и после реактивной гиперемии на 15 с и далее на 1; 2; 3; 5 мин наблюдения. Выявленные пациенты с дисфункцией эндотелия (ДЭ) в зависимости от показателей манжеточной пробы были распределены на 4 группы [3]. Прирост диаметра ПА в ответ на манжеточную пробу 9-7,5% относится к легкой степени ДЭ (I), от 7,5 до 3,0% — к средней тяжести ДЭ (II), 2,0-3,0% — III ст. тяжести и вазоспазм — к IV ст. тяжести. III и IV ст. расценивались как тяжелая степень нарушения функции эндотелия. Для стандартизации результатов пробы ЭЗВД вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (K). Расчет чувствительности ПА к напряжению сдвига вычисляли по формуле, модифицированной О.В. Ивановой с соавт. [4].

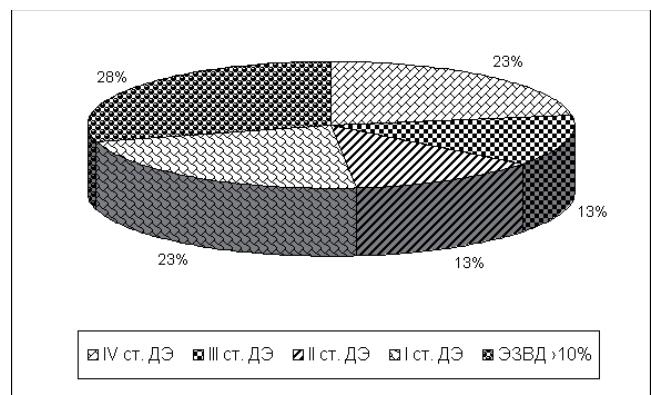
Визуализация почек проводилась при ультразвуковом исследовании с оценкой почечного кровотока. В режиме импульсно-волновой допплерографии проводили измерение пиковой систолической (Vs), конечной диастолической (Vd) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMX), индекса резистентности (RI) в основной почечной артерии и на междоловом уровне.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев. Возраст здоровых лиц составил  $44,3 \pm 2,12$  г. (от 18 до 58 лет), 28 женщин (92,9%) и двое мужчин (7,1%).

### Результаты и обсуждение

Проведено 64 исследования потокозависимой вазодилатации ПА у больных СКВ. Толщина комплекса интима — медиа ПА у больных СКВ составила в среднем  $0,41 \pm 0,02$  мм (от 0,30 до 0,44 мм), что достоверно не отличалось от группы здоровых. У больных СКВ происходило статистически значимое увеличение скоростей кровотока пиковой систолической, усредненной по времени максимальной и объемной скорости к 15 с постокклюзии ( $p < 0,001$ ), максимальное увеличение диаметра ПА на 60 с после снятия окклюзии.

Относительный максимальный прирост ПА (ЭЗВД, %) у больных СКВ при проведении пробы с реактивной ги-



Доля больных с различным типом реагирования плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию у больных системной красной волчанкой

### Резюме

Проведено 64 комплексных ультразвуковых обследования 30 больных системной красной волчанкой, до и после курса интенсивной терапии. Выявлено снижение потокозависимой вазодилатации плечевой артерии у больных системной красной волчанкой. У больных с вовлечением почек более выражены нарушения функционального состояния эндотелия. После курса базисной терапии происходит улучшение вазодилататорной функции эндотелия. Методы ультразвуковой диагностики могут использоваться как мониторинг эффективности проводимого лечения.

**Ключевые слова:** эндотелий, эндотелиальная дисфункция, системная красная волчанка, потокозависимая вазодилатация, почечный кровоток, атеросклероз.

N.V. Zelenova, L.O. Glazun, E.N. Otteva, T.V. Popova

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ITS CORRELATION WITH RENAL BLOOD CIRCULATION

*Regional hospital №1, State educational institution of complementary professional education; «Institution of advanced training of public health specialists, Khabarovsk*

### Summary

Complex ultrasonic study of 30 patients with systemic lupus erythematosus, before and after a course of intensive therapy was performed. Decrease flow-dependent dilation of the brachial artery in patients with systemic lupus erythematosus is revealed. Distinctions of indicators of endothelium depending on degree of process activity and the course of systemic lupus erythematosus are revealed. In patients with kidneys involvement impairment of endothelium functional condition is more expressed. After a course of basic therapy there is an improvement of flow-dependent dilation. Methods of ultrasonic diagnostics can be used for monitoring efficiency of the treatment.

**Key words:** endothelium, endothelial dysfunction, systemic lupus erythematosus, flow-dependent dilation, atherosclerosis, brachial artery, renal circulation.

перемией был достоверно меньше в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В среднем у больных СКВ вазодилатация составила  $6,36 \pm 1,01\%$  (от 11,1 до 14,6%), в то время как у здоровых лиц —  $15,3 \pm 0,7\%$  (от 9 до 23,2%). Анализ качественного изменения ДЭ представлен на диаграмме (рисунок).

В группе контроля только в 10% наблюдений отмечалось снижение прироста диаметра ПА, минимальный прирост составил 7,5%. Средний возраст пациентов с тяжелой степенью ДЭ составил  $39,2 \pm 6,2$  лет. Пациенты характеризовались длительным течением заболевания от 8 до 10 лет и преимущественно хронической формой течения заболевания, у 6 из 8 пациентов отмечалось поражение почек.

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь индекса степени активности СКВ SLEDAI и относительного показателя дилатации ПА на 60 с после снятия окклюзии ( $r = -0,518$ ,  $p < 0,01$ ), что отображает негативное влияние степени активности воспаления СКВ на сосудодилататорную функцию эндотелия.

Таблица 1

**Показатели кровотока в основной почечной артерии у больных системной красной волчанкой**

Группы	Почечные артерии	Скорость кровотока, М±м			Индекс RI
		TAMX, м/с	Vs, м/с	Vd, м/с	
СКВ, n=30	правая	0,50 ±0,02	0,86 ±0,04*	0,32 ±0,01*	0,63 ±0,01*
	левая	0,41 ±0,02	0,77 ±0,03*	0,29 ±0,01*	0,64 ±0,01*
Контроль, n=30	правая	0,40 ±0,02	0,67 ±0,02	0,25 ±0,005	0,60 ±0,01
	левая	0,40 ±0,01	0,65 ±0,02	0,26 ±0,005	0,61 ±0,01

Примечание. \* — достоверность различий  $p<0,05$ .

По данным многих исследователей, вазоспастические реакции у больных СКВ связаны с поражением почек. Значительный объем всей эндотелиальной выстилки сосудов организма локализуется в почках [1]. Эндотелий почечных сосудов синтезирует такие вазоактивные гормоны, как эндотелии, NO, простациклин, тромбоксан, а также факторы коагуляции и воспаления, которые обусловливают участие эндотелия в процессах регуляции функции почек, воспаления, далее возможного склерозирования и гибели нефронов [2]. Известно, что адреномедулин — вазоактивный пептид, который синтезируется эндотелиальными клетками почечных сосудов, обладает вазодилатирующим свойством. У больных с волчаночным нефритом наблюдается снижение уровня адреномедулина [10]. В исследованиях было показано, что у больных волчаночным нефритом по мере прогрессирования поражения почек увеличивается экскреция с мочой антигена фактора Виллебранда [1]. В нашем исследовании парадоксальная реакция ПА в ответ на реактивную гиперемию также регистрировалась в группе с почечной патологией, что подтверждает предположение существенного вклада поражения эндотелия почечных сосудов и вследствие этого синтеза вазоконстрикторных гормонов.

С учетом роли сосудистых изменений в патогенезе заболеваний, для оценки влияния дисфункции эндотелия на почечный кровоток мы проанализировали динамику изменения параметров кровотока у больных СКВ (табл. 1).

У больных СКВ происходило статистически значимое повышение систолической и диастолической скорости кровотока в основной почечной артерии в сравнении с контролем. В группе больных с поражением почек отмечалось статистически значимое ( $p<0,01$ ) значительное снижение ЭЗВД до  $4,8\pm0,24\%$ , в сравнении с больными СКВ без изменения почек в анамнезе ( $8,4\pm0,87\%$ ). Можно предположить, что повышение индекса резистентности у больных происходило вследствие развития хронического воспаления и продукции вазоконстрикторных гормонов. Следует отметить, что у больных СКВ без почечной патологии индекс резистентности сопоставим с таковым в группе контроля, а с почечной патологией выше 0,64 и 0,65 ( $p<0,05$ ).

У больных СКВ выбор метода лечения зависел от поражения жизненно важных органов, активности и характера течения заболевания. При успешной цитостатической терапии отмечалось улучшение параметров почечной гемодинамики, достоверно снижалась систоли-

Таблица 2

**Динамика показателей ЭЗВД до и после курса базисной терапии у больных системной красной волчанкой**

Показатель	До лечения	После лечения
Диаметр ПА в покое, см	$0,312\pm0,009$	$0,301\pm0,005$
Vvol на 15 с, мл/мин	$205,8\pm0,14$	$224,5\pm0,11^*$
ЭЗВД ПА, %	$6,4\pm1,01$	$12,5\pm1,4^*$
TAMX, %	$121,7\pm17,5$	$145,3\pm26,2$
Vs, %	$38,6\pm7,6$	$40,8\pm9,5$
K	$-0,733\pm0,281$	$0,221\pm0,04^*$

Примечание. \* — достоверность различий  $p<0,01$ .

ческая скорость кровотока в основной почечной артерии (до  $0,67\pm0,03$ ;  $0,69\pm0,04$ , м/с,  $p<0,01$ ), снижался индекс резистентности ( $0,58\pm0,01$ ,  $p<0,01$ ;  $0,61\pm0,01$ ,  $p<0,05$ ).

Динамика показателей ЭЗВД до и после курса интенсивной терапии представлена в табл. 2.

В покое достоверной разницы диаметра ПА до и после лечения выявлено не было, но отмечалась тенденция к уменьшению исходного диаметра ПА, что является положительным фактором. После курса интенсивной терапии достоверно возросла дилатация плечевой артерии у больных СКВ, не отмечалось вазоспастических реакций ПА в ответ на стимул. Объемная скорость кровотока в ПА после лечения на 15 с постокклюзии достоверно увеличивалась, что доказывает улучшение функционального состояния эндотелия. Отмечалось достоверное увеличение показателя чувствительности ПА к напряжению сдвига после лечения, до лечения коэффициент K у больных СКВ имел отрицательное значение за счет парадоксальной реакции ПА в ответ на стимул, после курса интенсивной терапии показатель K имел положительное значение за счет регрессии вазоспастических реакций ПА. Таким образом, назначение базисной терапии либо ее коррекция у больных СКВ приводили к достоверному улучшению вазодилататорской функции эндотелия.

### Выводы

1. У больных СКВ хронический воспалительный процесс приводит к нарушению функционального состояния эндотелия. Выявлено статистически значимое снижение чувствительности ПА к напряжению сдвига при пробе с реактивной гиперемией у больных СКВ.

2. У больных СКВ дисфункция эндотелия и нарушение почечного кровотока взаимосвязаны.

3. После курса базисной терапии отмечается достоверное улучшение вазодилататорской функции эндотелия на фоне положительной динамики клинических и лабораторных данных. Методы ультразвуковой диагностики изменений сосудистого русла у больных СКВ могут использоваться для мониторинга эффективности проводимого лечения.

### Л и т е р а т у р а

- Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции // Тер. архив. - 2005. - №6. - С. 92-96.
- Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Мусселиус С.Г. и др. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой по-

- чечной недостаточности. Новые подходы к патогенетической терапии // Тер. архив. - 2005. - №6. - С. 35-39.
3. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. - 1998. - №3. - С. 37-41.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. - М.: Реальное время, 2003. - С. 83-140. - С. 120-121.
5. Мач Э.С., Насонова В.А., Уметова М.Д. и др. Состояние тканевой микроциркуляции при ревматоидном артите // Тер. архив. - 1982. - №6. - С. 78-82.
6. Мач Э.С. Особенности поражения сосудов при ревматоидном артрите: влияние возраста, течения // Клиническая ревматология. - 1994. - №2. - С. 19-21.
7. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. архив. - 1992. - №3. - С. 150-157.
8. Хусаинова Д.К., Салихов И.Г., Терегулов Ю.Г. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной
- волчанкой // Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 2. - С. 15-19.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M. et. al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.
10. Koutsogiannis O., Karagiozai V., Litsas I. et. al. Association between C-reactive protein, fibrinogen and microalbuminuria in essential hypertension // J. Hypertens. - 2003. - Vol. 21. - P. 4-159.

**Координаты для связи с авторами:** Зеленева Наталья Викторовна — врач ультразвуковой и функциональной диагностики Диагностического центра ККБ №1, ассистент кафедры лучевой и функциональной диагностики; Глазун Людмила Олеговна — доктор мед. наук, профессор; Оттева Эльвира Nikolaevna — зав. ревматологическим отделением ККБ №1, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней; Попова Татьяна Валентиновна — зав. Диагностическим центром ККБ №1, ассистент кафедры гастроэнтерологии и клинико-диагностической лаборатории.



УДК 616.72 - 002.074

С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Ю. Алексенко

## МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Читинская государственная медицинская академия,  
672090, ул. Горького, 39 а, e-mail: macadem@mail.chita.ru, г. Чита

В последнее десятилетие значительное количество исследований посвящено изучению функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях. Дисфункция эндотелия рассматривается как дисбаланс противовоспалительных, вазодилатирующих, антиатерогенных, антипролиферативных факторов и провоспалительных, вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных агентов [11]. Доказана ведущая роль нарушения функции эндотелия в возникновении и прогрессировании атеросклероза и артериальной гипертензии [8, 12]. Выявлено большое количество факторов, способных вызвать эндотелиоз, среди них системное воспаление, ожирение, гиподинамия, сахарный диабет, прием некоторых лекарственных препаратов и др. Так, при ревматоидном артрите, системной склеродермии показано, что прямое поражение сосудов, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление, играет основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции [1, 4, 10]. Однако практически нет исследований, посвященных нарушению функции эндотелия у больных остеоартрозом (OA).

Целью исследования явилось определение маркеров эндотелиальной дисфункции (стабильных метаболитов оксида азота: NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, NO; эндотелина-1, десквами-

рованных эндотелиоцитов (ДЭЦ) и активности фактора Виллебранда (WBF) у больных OA в период выраженного болевого синдрома.

### Материалы и методы

Обследовано 38 пациентов с OA коленных суставов, из них женщин было 31 (81,6%), мужчин — 7 (18,4%). Средний возраст составил 39,4±6,8 лет. Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследования. Болезнь диагностировалась в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России, с учетом классификационных критериев Альтмана [7]. Средняя продолжительность заболевания составила 5,4±2,3 г. В исследование не включались пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями, в том числе с артериальной гипертензией, ИБС, ожирением, сахарным диабетом. Контролем послужила группа из 12 практически здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Количество десквамированных эндотелиоцитов подсчитывалось по методу Hladovec [9], уровень стабильных метаболитов оксида азота определялся по методике П.П. Голикова [2]. Определение концентрации эндо-