

Кардиоиммунологические аспекты ревматоидного артрита

Д.А.Аничков¹, Н.А.Шостак¹, Г.В.Порядин², В.Т.Тимофеев³, Е.В.Царева¹, А.А.Платонова¹, Н.Г.Правдюк³

¹Российский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова, Москва
(зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак);

²Российский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии, Москва
(зав. кафедрой – проф. Г.В.Порядин)

³Российский государственный медицинский университет,
научно-исследовательская лаборатория «Ревматические заболевания», Москва
(зав. лабораторией – проф. Н.А.Шостак)

Для выявления инструментальных признаков поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных РА и оценки их взаимосвязи с иммунологическими нарушениями обследованы 25 больных РА женского пола (средний возраст 50 ± 7 лет). Проводили суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР), кардиореспираторный мониторинг (для выявления синдрома обструктивного апноэ во сне – СОАС), эхокардиографию. Изучали популяции и субпопуляции лимфоцитов периферической крови (CD-антигены). У больных РА наблюдаются признаки поражения ССС (повышение АД по данным суточного мониторирования в 28% случаев, снижение ВСР – в 52%, СОАС – 56%, гипертрофия ЛЖ – 40%). Обнаружены статистически значимые взаимосвязи иммунологических показателей с параметрами ВСР, конечно-систолическим размером и фракцией выброса ЛЖ, индексами СОАС. Выявленные взаимосвязи указывают на роль системного воспаления и апоптоза в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, суточное мониторирование АД, вариабельность сердечного ритма, синдром обструктивного апноэ во сне, эхокардиография, популяции и субпопуляции лимфоцитов

Cardioimmunological aspects of rheumatoid arthritis

D.A.Anichkov¹, N.A.Shostak¹, G.V.Poryadin², V.T.Timofeev³, E.V.Tsareva¹, A.A.Platonova¹, N.G.Pravdyuk³

¹Russian State Medical University, Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I.Nesterov, Moscow
(Head of the Department – Prof. N.A. Shostak);

²Russian State Medical University, Department of Pathology Anatomy, Moscow
(Head of the Department – Prof. G.V.Poryadin);

³Russian State Medical University, Research Laboratory "Rheumatoid diseases", Moscow
(Head of the Laboratory – Prof. N.A.Shostak)

In order to reveal instrumental features of cardiovascular lesion in rheumatoid arthritis (RA) patients and to assess their relationships with immunological disturbances we examined a total of 25 female RA patients (mean age 50 ± 7 yrs) by means of ambulatory blood pressure monitoring, Holter ECG monitoring with heart rate variability (HRV) assessment, cardiorespiratory monitoring (to detect obstructive sleep apnea – OSA) and echocardiography. We also studied CD-population and subpopulation of peripheral blood lymphocytes. Signs of cardiovascular lesion were found in RA patients (ambulatory BP elevation in 28% cases, reduced HRV – in 52%, OSA – in 56%, LV hypertrophy – in 40%). There were significant correlations of immunological parameters with HRV, LV end-systolic diameter and ejection fraction, and OSA indexes. The found relationships indicate that systemic inflammation and apoptosis play the role in pathogenesis of cardiovascular disease in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, ambulatory BP monitoring, heart rate variability, obstructive sleep apnea, echocardiography, lymphocytes populations and subpopulations

Для корреспонденции:

Аничков Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр., 8, корп. 10

Телефон (495) 236-9920

E-mail: anichkov@yandex.ru

Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 09.12.2009 г.

В нескольких эпидемиологических исследованиях у больных ревматическим артритом (РА) продемонстрирована высокая частота сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда и внезапной смерти [1, 2]. По данным исследования «случай-контроль», включавшего более чем 34 тыс. пациентов с РА и более 103 тыс. лиц, включенных в группу контроля, максимальный риск инфар-

кта миокарда наблюдается у женщин и не зависит от традиционных факторов риска [3]. Предполагается, что основная причина повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости у больных РА – ускоренное развитие атеросклероза [4].

Суррогатные маркеры атеросклероза, широко используемые в клинической практике, активно изучаются у больных РА. Наибольшее количество работ посвящено субклиническому каротидному атеросклерозу (толщина комплекса интима-медиа, наличие бляшек) [5]. В ряде исследований изучались гипертрофия и ремоделирование левого желудочка при РА [6, 7]. Помимо структурных маркеров атеросклероза возможна оценка функциональных параметров, тесно связанных с риском ССЗ [8]. К их числу относятся суточный профиль АД, снижение вариабельности сердечного ритма (BCP) и наличие синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС). Представляет интерес изучение взаимосвязи структурных и функциональных маркеров атеросклероза с иммунологическими нарушениями, лежащими в основе патогенеза РА.

Цель работы – выявить инструментальные признаки поражения сердечно-сосудистой системы у больных РА и оценить их взаимосвязи с иммунологическими нарушениями.

Пациенты и методы

В исследование были включены 25 больных РА. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова.

Критериями включения были: женский пол, возраст 35–65 лет, диагноз РА (по критериям АРА 1987 г.), информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация в анамнезе, клинические проявления ХСН II–IV ФК, клапанные пороки сердца, периферический атеросклероз (с клиническими проявлениями), гемодинамически значимые аритмии, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, полинейропатия, наличие факторов риска, требующих немедленного назначения терапии (повышение АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. и ОХС ≥ 8 ммоль/л), уже проводимая антигипертензивная, липидснижающая терапия, верифицированный диагноз сахарного диабета 1 или 2 типа, клинически значимые заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, диффузный токсический зоб), онкологические заболевания, острые воспалительные заболевания, психические заболевания, алкоголизм и употребление наркотиков, прием психотропных препаратов.

Протокол исследования

Проведено одномоментное исследование. Собирали жалобы и анамнез для выявления факторов риска ССЗ, делали антропометрические измерения (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер, их отношения – ОТ/ОБ). Оценивали суставной статус (число припухших, болезненных суставов, индекс Ричи), проводили оценку внесуставных проявлений и длительности заболевания, оценку боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Суммарную активность РА оценивали с помощью показателя активности заболевания – Disease Activity Score (в модификации DAS28, которая включает число болезненных суставов из 28, число припухших суставов из 28,

уровень СОЭ и общее состояние здоровья пациента по ВАШ). Определяли концентрацию глюкозы крови натощак, уровень общего холестерина, а также количество лейкоцитов, уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). Пациентам с РА определяли РФ в сыворотке крови.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (осциллометрические приборы АВРМ-04 и АВРМ-05, Meditech, Венгрия). Приборы соответствуют требованиям Британского гипертензивного общества (BHS) и Американской ассоциации по продвижению медицинских инструментов (AAMI) и могут применяться в научных исследованиях [9]. Измерения проводились каждые 15 мин в период бодрствования и каждые 30 мин в период сна. Первичная обработка данных осуществлялась с помощью программы «CardioVisions» 1.10.2 (Meditech, Венгрия).

Суточное мониторирование ЭКГ с анализом BCP проводили с помощью прибора MT-100 (Schiller, Швейцария). Пациентам рекомендовали соблюдать обычный режим активности и вести дневник с указанием происходящих событий и времени ночного сна. Анализ BCP проводили с помощью программы MT-200 (Schiller, Швейцария), входящей в комплект поставки Холтеровской системы. После автоматической обработки делали тщательную коррекцию маркировки R–R интервалов. Время ночного сна устанавливали с учетом данных дневника пациента. Оценивали следующие параметры: SDNN (мс, стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R–R), SDANN (мс, стандартное отклонение средних значений интервалов R–R, вычисленных по 5-минутным промежуткам за период записи), rMSSD (мс, среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R–R) за весь период исследования.

Скрининговое определение СОАС проводилось с помощью прибора ApneaLink (ResMed, Германия). Помимо выявления храпа, апноэ и гипапноэ прибор позволяет оценивать лимитирование инспираторного потока, отражающее начальные степени сужения дыхательных путей. В течение всего периода сна прибором регистрируются показатели пульсоксиметрии. Возможности прибора ApneaLink для скрининга и диагностики СОАС в сравнении с полисомнографией документированы в нескольких исследованиях [10, 11].

Эхокардиографию проводили с помощью прибора Logic 400 (General Electric, США). Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R.B. Devereux и соавт. (1986) и индексировали двумя методами: к росту в степени $2,7$ ($\text{г/м}^{2,7}$) и к площади поверхности тела (г/м^2). Критериями гипертрофии ЛЖ у обследованных женщин с РА служили значения индекса массы миокарда ЛЖ >45 $\text{г/м}^{2,7}$ и >96 г/м^2 соответственно. Указанные критерии соответствуют современным рекомендациям по количественной оценке гипертрофии ЛЖ [12].

Исследование популяций и субпопуляций лимфоцитов

Обследование иммунного статуса периферической крови при РА проводилось по следующим показателям: CD-антигенам (CD3, CD4, CD8, CD10, CD20, CD25, CD38, CD95, HLA-DR); иммуноглобулинам (IgG, IgA, IgM). Лимфоциты и их субпопуляции определяли методом иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. Уровень иммуноглобулинов (Ig) определяли в сыворотке крови по Манчини в планшетах фирмы «Реафарм».

Статистические методы

Статистические данные обрабатывали с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Нормальность распределения переменных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные переменные в случае нормального распределения представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, при отклонении от нормального – в виде медианы и квартилей. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера, количественных – с помощью критерия Манна–Уитни, проводили корреляционный анализ – с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных РА представлена в табл. 1. Все пациенты получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами; 5 больных – глюкокортикостероидами (преднизолон от 5 до 30 мг/сут); 13 получали лечение метотрексатом (в дозе 7,5–15 мг/нед).

Данные инструментального обследования представлены в табл. 2. При проведении СМАД повышение среднесуточного АД (САД более 130 и /или ДАД более 80 мм рт. ст.) выявлено у 7 из 25 больных (28%), недостаточное снижение ночного АД (менее 10%) – у 12 больных для САД и у 10 – для ДАД. По данным литературы, повышение среднесуточного АД обладает независимым от уровня офисного АД прогностическим значением в общей популяции [13]. Недостаточное снижение АД ночью также ухудшает прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий [14].

При исследовании ВСР (по данным Холтеровского мониторинга, см. табл. 2) значение SDNN, основного параметра вегетативной дисфункции, ниже 100 мс выявлено у 13 пациенток (52%). По данным исследований, проведенных у больных с постинфарктным кардиосклерозом, снижение SDNN < 100 мс приводит к повышению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений [15].

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – независимый фактор сердечно-сосудистой и общей смертности в общей популяции [16]. По мнению А. Holman, СОАС является важным патогенетическим звеном ССЗ у больных РА [17]. «Золотой стандарт» диагностики СОАС – полисомнография, однако ее выполнение сопряжено со значительными трудностями. Для скрининга СОАС возможно применение кардиореспираторного мониторинга (исследования воздушного потока и пульсоксиметрии), проводимого в амбулаторных условиях [18]. По данным нашего исследования, СОАС (индекс апноэ-гипапноэ более 5) при проведении кардиореспираторного мониторинга выявлен у 14 из 25 больных РА (56%). Показатели кардиореспираторного мониторинга представлены в табл. 2.

Наличие СОАС тесно связано с избыточной массой тела/ожирением [18]. В нашей группе у 4 больных РА с признаками СОАС ($n = 14$) наблюдалась избыточная масса тела, у 3 больных – ожирение I ст., у одной пациент-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА ($n = 25$)

Показатели *	Значения показателей
Возраст, лет	50 ± 7
ИМТ, кг/м ²	26,4 ± 4,6
ОТ, см	84 (77; 90)
ОТ/ОБ	0,82 ± 0,07
Курящие, n	7
Постменопауза, n	16
САД/ДАД, мм рт.ст.	121 ± 13/79 ± 9
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,8
Длительность РА, лет	8 (2; 11)
Утренняя скованность, мин	90 (30; 120)
Боль по ВАШ, мм	50 (25; 80)
DAS28	4,5 ± 1,2
Внесуставные проявления, n	7
Серопозитивность, n	17
СОЭ, мм/ч	25 (14; 35)
СРБ, мг/л	26 (1,5; 72)
Проводимая терапия:	
Глюкокортикостероиды, n	5
Метотрексат, n (%)	13

*Данные представлены как $M \pm SD$; Me (25%; 75%).

ки – ожирение II ст.; у больных без СОАС ($n = 11$) в 2 случаях наблюдалась избыточная масса тела. Различия в числе больных с избыточной массой тела/ожирением – на грани статистической значимости (точный критерий Фишера, $p = 0,057$), что, вероятно, обусловлено небольшим размером подгрупп.

Распространенность СОАС в популяции изучена в нескольких исследованиях и составляет около 20% [18]. По данным двух небольших исследований, проведенных в США и Японии, СОАС выявлен в 45% ($n = 80$) и в 53,1% ($n = 96$)

Таблица 2. Данные инструментального обследования больных РА ($n = 25$)

Показатель	Значение ($M \pm SD$ или Me [25%, 75%])	Диапазон
Суточное мониторирование АД		
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	122,6 ± 12,0	97–150
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	75,7 ± 8,4	60–94
Среднедневное САД, мм рт.ст.	125,8 ± 12,7	98–158
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	79,4 ± 9,0	62–103
Среднечасовое САД, мм рт.ст.	116,3 ± 12,7	96–137
Среднечасовое ДАД, мм рт.ст.	68,7 ± 8,9	56–86
Суточный индекс САД, %	10 (3; 14)	–4–17
Суточный индекс ДАД, %	15 (7;20)	–5–25
Вариабельность сердечного ритма		
SDNN, мс	96,5 (80,5; 121,0)	68–143
SDANN, мс	80,5 (65,5; 103,5)	53–123
rMSSD, мс	26,5 (21,0–40,5)	12–49
Кардиореспираторный мониторинг		
Индекс апноэ-гипапноэ	6 (3; 11)	1–30
Индекс десатурации O ₂	3,5 (1; 7)	0–25
Десатурация (средняя), %	95,5 (93; 97)	76–98
Индекс апноэ	1 (1; 3)	0–8
Индекс гипапноэ	5,0 (1,5; 8,5)	1,0–24,0
Эпизоды апноэ, n	5,0 (3,5; 19,5)	0–80
Эпизоды гипопноэ, n	30,0 (11,0; 58,5)	5–191
Эхокардиография		
Размер ЛП, см	3,46 ± 0,36	2,70–4,10
КСР ЛЖ, см	3,10 ± 0,41	2,40–4,20
КСР ЛЖ, см	4,60 ± 0,40	3,9–5,7
МЖП, см	0,96 ± 0,14	0,70–1,25
ЗСЛЖ, см	0,99 ± 0,15	0,70–1,25
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	42,3 ± 10,2	19,6–66,2
ИММЛЖ, г/м ²	86,7 ± 16,1	54,0–122,1
ФВ, %	62 ± 7	51–74

случаев соответственно [19, 20]. Таким образом, полученные нами данные хорошо согласуются с литературными.

Данные ЭхоКГ у обследованных больных РА также представлены в табл. 2. Систолическая функция была сохранена у всех пациентов. По данным литературы, индексация ММЛЖ к росту^{2,7} позволяет улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска за счет большей чувствительности, по сравнению с традиционно применяемой индексацией к площади поверхности тела [21]. В связи с этим мы применили два современных критерия гипертрофии ЛЖ: ИММЛЖ > 45 г/м^{2,7} и ИММЛЖ > 96 г/м² [12]. Гипертрофия ЛЖ выявлена у 10 (40%) и у 6 больных (24%) соответственно. Полученные данные согласуются с результатами недавнего исследования R.L.Rudominer и соавт., в котором продемонстрирована независимая ассоциация РА и увеличенной массы миокарда ЛЖ [7].

Результаты исследования популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови, а также уровни иммуноглобулинов представлены в табл. 3. Выявленные иммунологические нарушения у обследованных больных соответствуют клиническим проявлениям РА.

Таблица 3. Популяции, субпопуляции лимфоцитов и уровни иммуноглобулинов у больных РА (n = 25)

Показатели, % или г/л	Значения показателей (Me [25%, 75%])	Диапазон
CD3	70 (63; 78)	18–89
CD4	56 (44; 62)	30–75
CD8	30 (22; 36)	10–67
CD4/CD8	1,7 (1,4; 2,5)	0,9–3,5
CD10	10 (4,5; 19,5)	0–44
CD16	28 (23; 35)	13–46
CD20	36 (30; 47)	5–68
CD25	25 (20; 35)	10–61
CD38	27,5 (24,5; 33,5)	15–67
CD95	40 (28; 46)	13–55
HLA-DR	28 (21; 36)	13–64
IgA	4,5 (3,1; 7,8)	2,0–9,4
IgG	28,3 (21,5; 33,0)	15,8–40,9
IgM	2,8 (2,4; 2,9)	0,8–7,9

Таблица 4. Взаимосвязь иммунологических показателей и инструментальных признаков поражения ССС у больных РА (n = 25)

Инструментальные признаки	Иммунологические показатели		
	CD4/CD8	CD 95	HLA-DR
Суточное мониторирование АД			
Среднесуточное САД	R = 0,03; p = 0,91	R = –0,21; p = 0,42	R = –0,65; p = 0,004
Среднедневное САД	R = 0,02; p = 0,93	R = –0,18; p = 0,49	R = –0,69; p = 0,002
Средне ночное САД	R = 0,02; p = 0,96	R = –0,14; p = 0,61	R = –0,56; p = 0,02
BCP			
SDNN	R = 0,53; p = 0,007	R = 0,08; p = 0,72	R = –0,10; p = 0,53
SDANN	R = 0,56; p = 0,005	R = –0,02; p = 0,91	R = –0,13; p = 0,55
Кардиореспираторный мониторинг			
Индекс апноэ-гипапноэ	R = 0,04; p = 0,87	R = –0,42; p = 0,05	R = 0,05; p = 0,82
Индекс десатурации O ₂	R = 0,16; p = 0,54	R = –0,58; p = 0,012	R = –0,15; p = 0,56
Эхокардиография			
КСР	R = 0,47; p = 0,024	R = –0,58; p = 0,05	R = 0,05; p = 0,82
КДР	R = 0,25; p = 0,37	R = –0,46; p = 0,029	R = 0,07; p = 0,75
ФВ	R = –0,43; p = 0,045	R = 0,35; p = 0,106	R = –0,01; p = 0,96

Проанализирована взаимосвязь инструментальных признаков поражения сердечно-сосудистой системы и иммунологических показателей у больных РА. Выявленные зависимости представлены в табл. 4. Обнаружены статистически значимые корреляции индекса CD4/CD8 с параметрами ВСР, конечно-систолическим размером и фракцией выброса ЛЖ. Полученные данные можно объяснить ухудшением адаптивных возможностей сердца при нарастании числа хелперов и снижении супрессоров. Отрицательные взаимосвязи маркера апоптоза (CD95) с индексами СОАС (апноэ-гипапноэ и десатурации O₂), возможно, обусловлены снижением готовности лимфоцитов к апоптозу в условиях интермиттирующей гипоксии, характерной для СОАС. Сходные данные были получены в работе L. Dyugovskaya и соавт. в отношении сниженной готовности к апоптозу нейтрофилов у больных СОАС [22]. Аналогичную зависимость CD95 и показателей систолической функции ЛЖ (КСР и ФВ) также можно объяснить влиянием интермиттирующей гипоксии на миокард.

Статистически значимые негативные корреляции HLA-DR (числа активированных Т-лимфоцитов) и средних показателей САД (за сутки, дневной и ночной периоды), вероятно, обусловлены блокадой рецепторного аппарата лимфоцитов у больных с повышенным АД.

Заключение

Таким образом, у больных РА с умеренной и высокой активностью наблюдаются признаки поражения сердечно-сосудистой системы (повышение АД по данным суточного мониторирования в 28% случаев, снижение ВСР – в 52%, СОАС – в 56%, гипертрофия ЛЖ – 40%). Выявленные взаимосвязи с иммунологическими показателями указывают на роль системного воспаления и апоптоза в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при РА. Учитывая предварительный характер полученных данных, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

1. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2003. – V.30. – P.36–40.
2. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // Circulation. – 2003. – V.107. – P.1303–1307.
3. Arden N.K., Edwards C.J., Fisher D.J. et al. The increased risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis is greatest in young women and is not due to traditional risk factors [abstract OP2] // Rheumatology (Oxford). – 2006. – V.45. – Suppl. 1. – P.i1. Available from URL: http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/45/suppl_1/i1
4. Szekanecz Z., Kerekes G., Der H. et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – V.1108. – P.349–358.
5. Gerli R., Sherer Y., Bocci E.B. et al. Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis: role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors // Ann NY Acad. Sci. – 2007. – V.1108. – P.372–381.
6. Toumanidis S.T., Papamichael C.M., Antoniadou L.G. et al. Cardiac involvement in collagen diseases // Eur. Heart J. – 1995. – V.16. – P.257–262.
7. Rudominer R.L., Roman M.J., Devereux R.B. et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction // Arthritis Rheum. – 2009. – V.60. – P.22–29.

8. Wierzbicki A.S. Surrogate markers, atherosclerosis and cardiovascular disease prevention // *Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – V.62. – P.981–987.
9. Barna I., Keszei A., Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol // *Blood Press. Monit.* – 1998. – V.3. – P.363–368.
10. Erman M.K., Stewart D., Einhorn D. et al. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2007. – V.3. – P.387–392.
11. Ng SS, Chan TO, To KW et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome // *Intern. Med. J.* – 2009. – V.39. – P.757–762.
12. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – V.7. – P.79–108.
13. Madin K., Iqbal P. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: a new tool for determining cardiovascular prognosis // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – V.82. – P.548–551.
14. Palatini P. Non-dipping in hypertension: still a challenging problem // *J. Hypertens.* – 2004. – V.22. – P.2269–2272.
15. Villareal R.P., Liu B.C., Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2002. – V.4. – P.120–127.
16. Lavie P., Lavie L. Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – V.14. – P.3466–3473.
17. Holman A.J. Considering cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis from a different perspective: a role for autonomic dysregulation and obstructive sleep apnea // *J. Rheumatol.* – 2007. – V.34. – P.671–673.
18. McNicholas W.T. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults // *Proc. Am. Thor. Soc.* – 2008. – V.5. – P.154–160.
19. Holman A.J., De Paso W.J. Prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in men with inflammatory arthritis [abstract] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V.50. – Suppl. – P.S385.
20. Shimizu M., Tachibana N., Hagasaka Y., Goto M. Obstructive sleep apnea in RA patients and effect of CPAP on RA activity [abstract] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – V.48. – Suppl. – P.S114.
21. Cuspidi C., Giudici V., Negri F. et al. Improving cardiovascular risk stratification in essential hypertensive patients by indexing left ventricular mass to height(2.7) // *J. Hypertens.* – 2009. – V.27. – P.2465–2471.
22. Dyugovskaya L., Polyakov A., Lavie P., Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2008. – V.177. – P.544–554.

Информация об авторах:

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон (495) 236-9905
E-mail: shostakkaf@yandex.ru

Порядин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4574
E-mail: gen@rsmu.ru

Тимофеев Виталий Тимофеевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Ревматические заболевания» Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон (495) 236-9920
E-mail: vtt3@yandex.ru

Царева Елена Викторовна, аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон (495) 236-9920
E-mail: tsarevaelena@yandex.ru

Платонова Анастасия Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон (495) 236-9920
E-mail: anastasia_k25@mail.ru

Правдюк Наталья Григорьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории «Ревматические заболевания» Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон (495) 236-9920
E-mail: pravda547@yandex.ru

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Оксид азота и NO-синтазы

Оксид азота (NO) является свободным радикалом с коротким временем полужизни *in vivo*, составляющим несколько секунд. В связи с этим для непрямого определения NO в биологических жидкостях измеряется уровень более стабильных NO-метаболитов – нитритов (NO₂⁻) и нитратов (NO₃⁻). NO образуется при окислении L-аргинина с образованием цитруллина при участии NADPH и одной из трех изоформ ферментов семейства NO-синтазы (NOS): нейтральной (nNOS/NOS1), эндотелиальной (eNOS/NOS3) или индуцибельной (iNOS/NOS2). NO определен как плейотропный биологический медиатор, регулирующий различные функции: от нервной деятельности до регуляции иммунной системы. Экспрессия iNOS может быть индуцирована цитокинами, иммунными комплексами.

Эффекты NO в клетках-мишенях опосредуются через различные механизмы. К ним относятся: повышение проницаемости локальной сосудистой системы, ингибирование хондроцитопосредованного образования матрикса матриксными металлопротеиназами, модуляция клеточного иммунного ответа, продукция токсичных свободных радикалов. Использование ингибиторов NOS в экспериментальных моделях ревматоидного артрита и у больных ревматоидным артритом показало уменьшение синовиального воспаления, апоптоза и разрушения матрикса.

Источник: Каталог ЗАО «БиоХимМак». 2009. Т. 2. С. 745.