

ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Н.А.Храмцова, А.А. Дзизинский, Н.В. Земляничкина

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. — д.м.н., проф., член-корр. РАМН А.А. Дзизинский)

Резюме. С целью изучения клинико-патогенетических взаимосвязей высокого пульсового давления (ПД) и сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите (РА) обследовано 257 пациентов, страдающих РА. Частота систолической артериальной гипертензии (САГ) составила 78,3%, изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) — 21,7%. В группе впервые выявленных, и соответственно не получавших гипотензивную терапию больных, частота ИСАГ достигла 36,7 %. При РА изолированная систолическая АГ ассоциировалась с высокой активностью воспаления и выраженным поражением органов-мишеней. Патогенетические предпосылки для формирования ИСАГ у больных РА являются в настоящее время предметом дискуссии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, пульсовое давление, сердечно-сосудистый риск.

PULSE PRESSURE AND CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS

N.A. Khramtsova, A.A. Dzizinsky, N.V. Zemlyanichkina

(Irkutsk State Postgraduate Medical Training Institute)

Summary. Aim: the research of clinic-pathogenetic connections of high pulse pressure (PP) and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. 257 patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) have been examined. The frequency of systodiastolic arterial hypertension (SDAH) amounted to 78,3%, the one of isolated systolic arterial hypertension (ISAH) to 21,7%. The ISAH frequency amounted to 36,7% in the group of the first time revealed patients, who did not have any hypertension therapy. In RA the isolated systolic AH was associated with high inflammation activity and well defined lesion of target organs. The pathogenetic preconditions for ISAH developing among RA patients are being discussed nowadays.

Key words: rheumatoid arthritis, pulse pressure, cardiovascular risk.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из социально значимых проблем, в том числе у больных ревматоидным артритом (РА). Как известно, пульсовое артериальное давление (ПД) является независимый маркером неблагоприятных исходов при АГ [4]. При этом, как было отмечено рядом авторов, поражение органов-мишеней при ИСАГ наблюдается чаще по сравнению с систолической гипертензией [2, 6]. Увеличение ригидности аорты и ее крупных ветвей вызывает рост пульсового давления, и это лежит в основе формирования ИСАГ, что и происходит у лиц пожилого возраста. Возникает закономерный вопрос, каков механизм формирования ИСАГ при РА, и это является на сегодняшний момент предметом дискуссий. Важно учитывать, что хроническое воспаление при РА приводит к развитию васкулита, с последующим ранним формированием атеросклероза и риском артериальной гипертензии, в том числе за счет сосудистой ригидности [1].

Цель работы: изучить клинико-патогенетические взаимосвязи пульсового давления с сердечно-сосудистыми осложнениями при РА.

Материалы и методы

Обследовано 257 пациентов с достоверным диагнозом РА (АРА, 1988), в возрасте 53 (22; 69) лет, продолжительностью заболевания — 14,4 (2; 21) лет. Активность РА оценивалась по индексу DAS 28. В исследовании преобладали женщины 158 (75,2%) с умеренной степенью активности РА. Контрольная группа (n=30) сформирована по принципу случай — контроль среди лиц без патологии суставов, была стратифицирована по полу и возрасту (средний возраст 56 (24; 62) лет). Всем обследуемым проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате Meditech card(x)plore (Венгрия). В соответствии с Российскими рекомендациями (2008 г.) за повышенное АД принимались среднесуточные значения выше 125/80 мм рт.ст. [3]. ЭХОКГ исследование проводилось на аппарате Toshiba Aplio. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывался по формуле Pen Convention. Гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММ/ЛЖ выше 110 г/м² у женщин и 125 г/м² у мужчин. Состояние сосудов оценивалось путем измерения толщины ком-

плекса интима-медиа сонной артерии с применением линейного датчика МГц (LogicBook, США), определения эндотелий зависимой (ЭЗВД) и эндотелий независимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии (аппарат PulseTracePWV, «MicroLab», Великобритания). За критерий эндотелиальной дисфункции принималось изменение диаметра сосудов менее 10%. Проводилось определение СРБ, липидограммы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. За критерий поражения почек принимались значения СКФ < 60 мл/мин [5]. Кардиоваскулярный риск оценивался в соответствии с Европейскими рекомендациями по шкале SCORE.

Полученные данные представлены в процентах, в виде среднего арифметического значения, стандартного отклонения, медиан (Me) и интерквартильных интервалов (ИИ). Нормальность распределения оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова, Lillifors. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), Biostatistica 4.0 (McGraw — Hill).

Результаты и обсуждение

По результатам СМАД артериальная гипертензия диагностирована у 138 больных РА, что составило 53,7%, при этом почти у трети обследованных (35,5%) АГ была установлена впервые. В группе больных РА в сочетании с артериальной гипертензией медиана САД при офисном измерении и СМАД была значимо выше по сравнению с группой больных РА без АГ и контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту, но без РА (149,6 мм рт.ст. против 122 и 125 мм рт.ст. соответственно, $p < 0,01$). При этом установлены высокие показатели пульсового АД у больных в сочетании с АГ. Так, медиана ПД при офисном измерении и при СМАД в этой группе составила 65,5 мм рт.ст. и 60,3 мм рт.ст. соответственно против 46 мм рт.ст. и 50 мм рт.ст. в группе РА без гипертензии ($p < 0,01$) и 42 мм рт.ст. и 45 мм рт.ст. ($p < 0,01$) в контрольной группе. Было замечено, и этот факт оказался чрезвычайно интересным, что у больных РА без гипертензии показатели пульсового давления значимо превышали соответствующие параметры в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных РА, (Ме, ИИ)

	РА с АГ, (n=138)	РА без АГ, (n=119)	Контроль (n=30)
	1	2	3
Офисное САД (мм рт.ст.)	149,6 ¹⁻² (0,003) (132; 167)	122 (105; 135)	125 ¹⁻³ (0,009) (110; 137)
Офисное ДАД (мм рт.ст.)	84,1 ¹⁻² (0,03) (80; 95)	76 (72; 81)	78 (72; 80)
Офисное ПД (мм рт.ст.)	65,5 ¹⁻² (0,008) (50; 79)	46 (42; 55)	42 ¹⁻³ (0,006) (40; 58)
САД-24	133,5 ¹⁻² (0,007) (123; 141)	120 (113; 124)	123 ¹⁻³ (0,005) (113; 124)
ДАД-24	72,2 (65; 79)	70 (66; 78)	75 (68; 77)
ПД-24	60,3 ¹⁻² (0,005) (53; 65)	50 ²⁻³ (0,05) (42; 56)	45 ¹⁻³ (0,004) (42; 53)

САД-24, ДАД — 24 и ПД — 24 — среднесуточные значения САД, ДАД и ПД.

Гемодинамические типы АГ у больных РА распределились с преобладанием числа случаев систолической гипертонии, частота которой составила 78,3%. У каждого пятого больного РА была установлена ИСАГ (21,7%). В группе впервые выявленных и соответственно не получавших гипотензивную терапию больных, частота ИСАГ достигла 36,7% (рис.1).

Сравнительная характеристика гемодинамических параметров при САГ и ИСАГ по результатам СМАД представлена в табл. 2.

Как видно из таблицы, САГ отличалась от ИСАГ в большей степени уровнем пульсового давления,

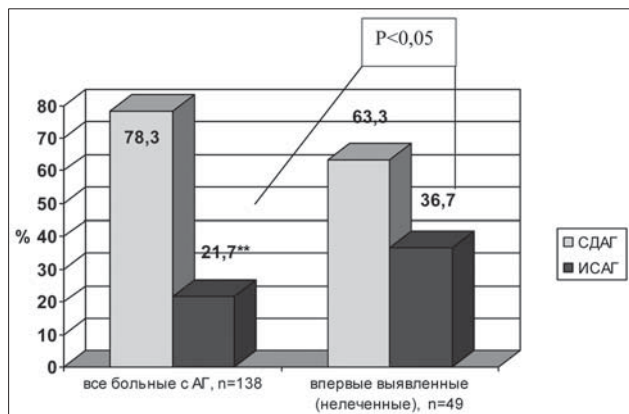


Рис. 1. Частота САГ и ИСАГ среди больных РА (**p<0,01).

Сравнительная характеристика пациентов РА с ИСАГ и САГ

Фактор	с ИСАГ (n=30)	САГ (n=108)	OR (доверительный интервал)	p по χ^2
	Абсол., чел. (%)	Абсол., чел. (%)		
Прием глюкокортикоидов	18 (60)	50 (46,3)	1,76 (0,97<OR<3,21)	0,037
ЭЗВД % (n=82)	15 (50)	39 (36,1)	1,86 (1,02<OR<3,40)	0,045
Продолжительность РА более 10 лет	25 (83,3)	75 (69,4)	2,19 (1,07<OR<4,54)	0,041
Суммарная доза ГК>5,0 г	9 (30)	16 (14,8)	2,43 (1,15<OR<5,17)	0,046
ТИМ > 0,9мм и/или бляшка	11 (36,7)	18 (16,7)	2,87 (1,41<OR<5,87)	0,001
Возраст > 50 лет	22 (73,3)	46 (42,6)	3,58 (1,19<OR<6,79)	0,000
Снижение СКФ < 60 мл/мин	26 (86,7)	70 (64,8)	3,60 (1,68<OR<7,84)	0,000
Гипертрофия ЛЖ (по ИММЛЖ)	25 (83,3)	62 (57,4)	3,68 (1,83<OR<7,49)	0,000
Высокая активность по DAS 28	20 (66,7)	30 (27,8)	5,22 (2,74<OR<10,0)	0,000

Таблица 2

Показатели гемодинамики у больных РА, (Ме, ИИ)

Признаки	СДАГ (n=108)	ИСАГ (n=30)	P
1	2	3	4
Офисное САД мм рт.ст.	145 (138; 158)	146 (139; 159)	0,23
Офисное ДАД мм рт.ст.	90 (81; 95)	80 (74; 80)	0,057
Офисное ПД мм рт.ст.	55 (50; 68)	65 (55; 72)	0,03
Офисная ЧСС мм рт.ст.	62 (57; 75)	65 (60; 79)	0,11
САД — 24 мм рт.ст.	129 (127; 140)	134 (129; 143)	0,08
ДАД — 24 мм рт.ст.	77 (75; 90)	69 (67; 79)	0,61
ПД — 24 мм рт.ст.	52 (50; 63)	65 (54; 72)	0,001
ЧСС — 24 мм рт.ст.	66 (59; 79)	71 (65; 80)	0,54
СИ САД %	10,1 (5; 15)	10,7 (4; 15)	0,47
СИ ДАД %	16,2 (11; 21)	16,1 (11; 20)	0,82
ИВ САД %	35,6 (18; 65)	32,8 (17; 60)	0,45
ИВ ДАД %	12,6 (4; 27)	4,9 (2; 12)	0,001
ГВИ ДАД день %	16,3 (7; 30)	30,7 (16; 50)	0,001
ГВИ САД ночь %	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)	0,99
ГВИ ДАД ночь %	18,0 (4; 46)	39,2 (18; 57)	0,001
Диппер*, чел. (%)	17 (56,7)	65 (60,2)	0,79
Овер-диппер*, чел. (%)	3 (10)	10 (9,3)	0,85
Нон-диппер*, чел. (%)	9 (30)	32 (29,6)	0,96
Найт — пикер*, чел. (%)	1 (3,3)	1 (0,9)	0,33

* p(по χ^2), САД-24, ДАД-24, ПД-24 — среднесуточные значения САД, ДАД, ПД, СИ — суточный индекс, ИВ — индекс времени гипертонии, ГВИ — гипотонический временной индекс.

что вполне ожидаемо, так как диагностика последней основывается на изолированном подъеме САД, при этом при ИСАГ значимо чаще встречались эпизоды диастолической гипотонии, как в дневные, так и в ночные часы.

Чтобы детализировать условия и факторы риска формирования ИСАГ у больных РА, мы проанализировали эту группу, и результаты логистического регрессионного анализа позволили выделить наиболее значимые предикторы, ассоциируемые с формированием этого варианта АГ при РА (табл. 3).

Из таблицы видно, что ИСАГ значимо чаще ассоциировалась с высокой активностью РА, возрастом больных старше 50 и приемом глюкокортикоидов. Отмечено у больных с ИСАГ более значимое поражение органов мишеней по сравнению с САГ, так снижение СКФ было установлено у 86,7% больных против 64,85% (p<0,01); гипертрофия миокарда ЛЖ — 83,3% и 57,4% (p<0,01); атеросклеротическое поражение сосудов — 36,7% против 16,7%, соответственно (p<0,01). Для оценки клинко-патогенетических взаимосвязей пульсового давления был проведен

Таблица 3

корреляционный анализ, значимые результаты которого представлены в таблице 4.

Установлена прямая зависимость уровня пульсового артериального давления от возраста больных (r=0,25; p<0,01), потому что именно возраст является ведущим фактором риска ИСАГ в общей популяции, при этом подобная пропорциональность пульсового давления с активностью воспаления, суммарной дозой ГК вероятно объясняет формирование сосудистой ригидности у больных РА (табл. 4). Прослеживается также взаимосвязь с индексом массы миокарда ЛЖ, уровнем сердечно-сосудистого риска по SCORE и показателями сосудистой дисфункции. Наиболее убедительная зависимость пульсового давления отмечена со скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,31; p<0,01).

Таблица 4
Корреляция пульсового давления у больных РА

Признак	ПД-24 по СМАД	
	R	P
Возраст, годы	0,25	0,000
Активность по DAS 28	0,18	0,039
СРБ, мг/дл	0,21	0,0031
Суммарная доза ГК	0,19	0,045
Риск по SCORE, %	0,26	0,0001
СКФ, мл/мин	-0,31	0,000
ИММЛЖ, г/м ²	0,19	0,044
ТИМ ОСА, мм	0,20	0,003
ЭЗВД, %	-0,28	0,001
ЭНЗВД, %	-0,29	0,001
Извитость артериол глазного дна, у.е.	0,29	0,005

Таким образом, при НГ установлены случаи ИСАГ с высокими показателями пульсового давления. Ассоциировался этот вариант АГ, по нашим наблюдениям, с активностью РА, что предполагает вклад последнего в формирование сосудистой ригидности и патогенетических предпосылок для развития ИСАГ. Подтверждается факт выраженного поражения органов-мишеней у больных РА в сочетании с АГ и высоким пульсовым давлением.

© ЛЕОНОВА З.А., ЧИКОТЕЕВ С.П., КАНЯ О.В., ЗАЙЦЕВА Л.В. — 2009

ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА СТЕНКИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

З.А. Леонова¹, С.П. Чикотеев², О.В. Каня³, Л.В. Зайцева³

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
²ГУ Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра
СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев,
³Иркутское областное патолого-анатомическое бюро, начальник — к.м.н. Л.П. Гришина)

Резюме. Изложены результаты исследования системы глутатиона в стенке желчных пузырей, удаленных у больных с калькулезным холециститом. Выявлена зависимость системы глутатиона от наличия склероза и метаплазии.
Ключевые слова: глутатион, антиоксидантная защита, желчный пузырь, калькулезный холецистит.

THE CHANGE OF GLUTATHIONE SYSTEM IN GALL-BLADDER WALL AT CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Z.A. Leonova¹, S.P. Chikoteev², O.V. Kania³, L.V. Zayceva³

(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific Centre of Reconstructive
and Restorative Surgery Russian Academy of Medical Sciences, ³Irkutsk Regional Pathology-anatomical Bureau)

Summary. Research results of glutathione system in a gall-bladder wall removed in patients with chronic calculous cholecystitis are stated. The dependence of glutathione system at the presence of sclerosis and metaplasia is revealed.
Key words: glutathione, antioxidative protection, gall-bladder, chronic calculous cholecystitis.

Наличие воспалительного процесса в желчном пузыре является обязательным звеном патогенеза при многих заболеваниях органа, в том числе, и при калькулезном холецистите. Воспаление связано с увеличением активных форм кислорода (АФК), повышением оксидативной модификации молекул и морфологическими изменениями деструктивного характера [2,4,6]. Система глутатиона вносит важный вклад в борьбу с АФК и их производными [6]. В связи с тем, что наличие камней в желчном пузыре вызывает изменение различных биохимических показателей в крови, в том числе и системы глутатиона [1], целесообразно было исследовать данную систему и в самом органе.

Целью исследования являлось изучение и интерпретация сдвигов в системе глутатиона в желчном пузыре при калькулезном холецистите в разные фазы воспалительного процесса, а также, выявление зависимости системы от других обнаруженных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза. // Российский медицинский журнал. — 2005. — №13. — С. 509-512.
2. Протасов К.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи пульсового давления и прогрессирования артериальной гипертензии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2008. — 37 с.
3. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7. № 6. — С.
4. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 1410-1415.
5. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. // Am J Kidney Dis. — 2007. — Vol. 49. — S1-180.
6. Pini R. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study // Hypertension. — 2001. — Vol. 38, N 6. — P. 1372-1376.

Информация об авторах:

664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ,
khrantsova_na@mail.ru

Храмцова Наталья Анатольевна — доцент, к.м.н.,
Дзизинский Александр Александрович — член-корр.
РАМН, почетный ректор ИГИУВа, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой;
Земляничкина Наталья Владимировна — аспирант

Материалы и методы

Желчные пузыри оперативно удаляли открытым способом у 27 больных калькулезным холециститом. Вырезали фрагмент дна пузыря, промывали его физиологическим раствором, отделяли слизистую и серозную оболочки, гомогенизировали в течение 3 минут при 2890 об/мин. Фракцию надосадочной жидкости получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге при 13000 об/мин в течение 30 минут.

Стандартными спектрофотометрическими методами, описанными ранее [3], в слизистой и серозной оболочках пузырей были исследованы концентрация восстановленного глутатиона (GSH) и активность ферментов его метаболизма — глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность ГТ определяли по конъюга-