

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ НАЛИЧИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О.С. Лобанова, В.Ф. Киричук, А.П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет

В работе представлены особенности функционального состояния эндотелия сосудов – его антиагрегационные, антикоагулянтные и фибринолитические свойства у больных ревматоидным артритом при наличии артериальной гипертензии.

Ревматоидный артрит (РА) – частое хроническое заболевание с преимущественным поражением суставов, распространенность которого в популяции колеблется от 0,5 до 1,0% [7]. Через 10-15 лет от начала заболевания примерно 90% пациентов теряют трудоспособность, а треть пациентов становятся полными инвалидами [3]. Хотя РА редко фигурирует среди официальных причин летальных исходов, прогноз жизни у трети пациентов также неблагоприятен, как при таких тяжелых заболеваниях, как лимфогранулематоз, инсулинозависимый сахарный диабет, тяжелый коронарный атеросклероз и мозговой инсульт [12].

В общей структуре смертности у больных РА первое место занимает сердечно-сосудистая смертность. Так 8-летнее наблюдение за больными с РА (n=236) показало, что частота кардиоваскулярных событий у них была в 3,96 раза выше, чем в выборке из общей популяции. В Великобритании в течение 5 лет проводилось наблюдение за 2 млн. пациентов с РА, остеоартрозом и лицами без артритов: сердечно-сосудистая смертность была на 30-60% выше при РА, чем при остеоартрозе и у лиц без артрита [15]. Причиной такой высокой сердечно-сосудистой летальности при РА являются ускоренное развитие атеросклероза и как следствие – развитие ИБС [14], а также частое сочетание РА с артериальной гипертензией (АГ).

Воспаление является основным патологическим процессом, определяющим клинические проявления РА [2]. Эндотелиальные клетки участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления: начальной вазодилатации, увеличении сосудистой проницаемости, прилипании, трансмиграции и активации лейкоцитов, ангиогенезе и фиброплазии. При воспалении эндотелий сосудов является одной из основных мишеней действия цитокинов, а сами эндотелиальные клетки участвуют в синтезе провоспалительных цитокинов и таким образом принимают участие в поддержании воспалительных реакций. Установлено, что эндотелий может выступать в роли антигенпрезентирующих клеток, инициируя иммунный ответ против компонентов сосудистой стенки [4].

Характерной особенностью РА является дисбаланс между продукцией провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, γ -интерферон), в пользу провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению эндотелиоцитов, прямому или через активацию цитотоксичных лимфоцитов [4], и синтезу NO из эндотелия. Дисбаланс в системе цитокинов является причиной повышения продук-

ции эндотелина-1 [8; 9; 10] и приобретения новых функциональных свойств или «активации» эндотелиоцитов, сопряженного со структурной перестройкой, экспрессией маркеров активации [11], и как следствие – реэндотелизация, миграция, пролиферация и ангиогенез при хроническом воспалении [6; 13].

Таким образом, результаты комплексного изучения РА свидетельствуют о сложном патогенезе заболевания, при котором создаются «благоприятные» условия для развития дисфункции эндотелия [5]. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в формировании и прогрессировании АГ. В связи с изложенным представляет интерес изучение эндотелиальной дисфункции, ее выраженности у больных РА и особенно у больных РА при наличии артериальной гипертензии.

Целью работы явилось изучение состояния антитромбогенной (антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической) активности сосудистой стенки у больных РА при наличии у них АГ.

Материалы и методы

Было обследовано 75 пациентов РА в сочетании с АГ: 63 женщины и 12 мужчин. Диагноз РА устанавливали на основе клинического подхода с учетом всего комплекса лабораторных данных, рентгенологического обследования в соответствии с критериями АРА, 1987 г.

В обследование включены пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в ревматологическом отделении Областной клинической больницы. Обследованные пациенты были в возрасте от 33 до 59 лет (средний возраст составил $51,8 \pm 8,4$ лет). Среди обследованных больных наибольший удельный вес составили пациенты со II степенью активности воспалительного процесса. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы

Показатели		Количество	
		n	%
Активность заболевания по DAS-28	I	28	37,3
	II	47	62,7
Рентгенологическая стадия по Штейнбрökerу	I	7	9,3
	II	34	45,3
	III	16	21,4
	IV	18	24,0
Функциональная способность	0	-	0,0
	I	19	25,3
	II	54	72,0
	III	2	2,7
Серологический вариант	РФ (+)	48	64,0
	РФ (-)	27	36,0
Наличие системных проявлений	есть	36	48,0
	нет	39	52,0

Среди обследованных у 36 пациентов выявлены различные системные проявления, наиболее частыми из которых были различные клинические варианты васкулитов (54%) и ревматоидные узелки (27%).

У всех пациентов повышение АД фиксировалось после развития РА, средняя продолжительность АГ составила $4,56 \pm 1,6$ лет. В качестве базисной терапии пациенты получали глюкокортикостероиды (максимальная суточная доза составила 10 мг преднизолона) и метотрексат (максимальная доза 15 мг в неделю). У всех пациентов выявлялись I и II степень АГ, при этом на амбулаторном этапе только 27% пациентов получали антигипертензивную терапию.

Критериями невключения в исследование являлись возраст старше 60 лет, наличие ассоциированных с артериальной гипертензией состояний (ИБС, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета), постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, наличие амилоидоза почек, III степень активности РА, смена базисной терапии РА в течение последних 3-х месяцев, а также регулярная и эффективная антигипертензивная терапия. У всех пациентов отсутствовали клинические признаки недостаточности кровообращения.

Для оценки возможных изменений активности сосудистой стенки у больных РА в сочетании с АГ были сформированы две группы сравнения. Первую группу сравнения составили 25 пациентов РА без АГ, сопоставимые с больными РА исследуемой группы по основным демографическим и клиническим показателям. Вторую группу сравнения составили 25 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте от 25 до 57 лет, средний возраст которых составил $43 \pm 9,6$ лет, средняя продолжительность артериальной гипертензии – $7,14 \pm 3,16$ лет.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых человека (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 20 до 42 лет (средний возраст $34 \pm 5,2$ лет) с нормальным артериальным давлением, не имеющие заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

Принцип определения антитромбогенной активности сосудистой стенки основан на создании кратковременной (5 мин) локальной ишемии, вызываемой наложением сфигмоманометра на плечо испытуемого и создания в ней давления, превышающего систолическое давление на 10 мм (манжеточная проба), что ведет к освобождению в кровь простациклина, антитромбина III, активатора плазминогена [1]. До и после проведения окклюзионной пробы определяли содержание антитромбина III в крови, время фибринолиза и показатели агрегации тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовался аденозиндифосфат в концентрации 2,5 мкМ [1].

Антиагрегационную активность сосудистой стенки выражали в виде индекса – отношения максимальной степени агрегации тромбоцитов до и после пробы. Антикоагулянтную активность сосудистой стенки выражали в виде индекса, который равен частному от деления активности антитромбина III (АIII) после проведения манжеточной пробы на активность АIII до пробы. Фибринолитическую активность сосудистой стенки выражали в виде отношения времени лизиса эуглобулинового сгустка до и после проведения окклюзионного теста [1].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы STATISTICA – 6,0.

Результаты и их обсуждение

Результаты оценки состояния антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациентов исследуемой группы, пациентов двух групп сравнения, а также у лиц контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль (n=20)	РА и АГ (n=75)	РА (n=30)	АГ (n=25)
Степень агрегации тромбоцитов, %	27,2±2,2	40,7±18,4***	38,5±10,7***	35,9±9,7**
	19,6±6,1	46,7±14,1***^^	41,3±9,9***	30,7±8,3***
Индекс ААСС, усл. ед.	1,4±0,2	0,8±0,3***^	1,04±0,15***	1,07±0,78*
Активность антитромбина III, %	89,0±10,6	91,2±8,05	86,4±8,4	89,36±10,25
	96,4±8,6	92,17±7,48*	87,8±9,9***	90,28±10,9*
Индекс АКСС, усл. ед.	1,08±0,13	1,008±0,03***	1,028±0,06*	1,05±0,05**

*Примечание: в числителе указаны показатели антитромбогенной активности стенки сосуда до, в знаменателе – после манжеточной пробы; достоверность различий показателей с лицами группы контроля: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; достоверность различий показателей с показателями пациентами с АГ: ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,001$*

Как видно из представленных данных, эндотелий стенки сосудов здоровых людей обладает высокой антитромбогенной активностью. Кратковременная окклюзия плечевой артерии у здоровых людей сопровождается выбросом в кровь простациклина, оксида азота, эндотелинов и других естественных антиагрегантов, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов. При этом также отмечается увеличение в крови активности антитромбина III и повышение фибринолитической активности крови.

У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (2-я группа сравнения) также выявляются снижение агрегации тромбоцитов, повышение в крови активности антитромбина III после манжеточной пробы, что свидетельствует о сохраненной способности эндотелиальных клеток синтезировать и секретировать в кровоток простациклин и другие естественные антиагреганты, антитромбин III. Однако у этих пациентов выявляются достоверно более высокие показатели максимальной степени агрегации тромбоцитов по сравнению со здоровыми людьми до и после манжеточной пробы ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных этой группы достоверно ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,05$). Следовательно, у больных с артериальной гипертензией снижена способность эндотелия по выработке и секреции естественных антиагрегантов по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с РА (1-я группа сравнения) способность эндотелиальных клеток к синтезу антиагрегантов снижена еще более значительно: у них выявляются достоверно более высокие показатели максимальной степени агрегации тромбоцитов по сравнению со здоровыми людьми до и после манжеточной пробы ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), а также существенное снижение антиагрегационной активности сосудистой стенки ($p < 0,001$).

У больных исследуемой группы, у которых имеется сочетание РА и АГ, до проведения пробы с окклюзией плечевой артерии определяются статистически более значимые высокие показатели максимальной степени агрегации тромбоцитов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а после пробы отмечается значительное достоверно значимое повышение максимальной степени агрегации тромбоцитов по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с АГ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Антиагрегационная активность сосудистой стенки у пациентов с РА и АГ значительно более снижена, чем у пациентов с РА ($p > 0,05$) и достоверно меньше, чем у больных АГ и лиц группы контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

По показателям активности в крови антитромбина III до манжеточной пробы между больными всех трех групп и практически здоровыми добровольцами достоверных различий не выявляется. После окклюзии плечевой артерии активность антитромбина III у всех пациентов достоверно ниже, чем у группы контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Выявляются достоверно более низкие показатели антикоагулянтной активности стенки сосудов у больных исследуемой группы ($p < 0,001$) и пациентов обеих групп сравнения по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), что свидетельствует о снижении способности эндотелиальных клеток синтезировать и секретировать в кровоток антитромбин III в ответ на дополнительный стимул.

У 36,5% пациентов исследуемой группы после манжеточной пробы активность антитромбина III не изменяется, а у 16% даже снижается, то есть более чем у половины больных РА и АГ индекс АКСС ≤ 1 . В группе пациентов с АГ у 36% после манжеточной пробы активность антитромбина III не изменяется, а у 20% снижается, то есть у 56% выявлено нарушение антикоагулянтной активности сосудистой стенки. В группе пациентов РА нарушение АКСС выявлены у 28% пациентов, из них у 17% пациентов после проведения манжеточной пробы активность антитромбина III не изменяется, а у 11% пациентов – снижается.

У больных исследуемой группы и пациентов РА отмечаются более низкие показатели фибринолитической активности крови до проведения пробы по сравнению с аналогичными показателями у лиц группы контроля и больными с АГ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). У пациентов всех трех групп выявляются достоверно более низкие показатели фибринолитической активности крови после манжеточной пробы ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) и более низкие показатели индекса фибринолитической активности стенки сосудов ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с аналогичными показателями у лиц группы контроля. Это свидетельствует о снижении способности эндотелия синтезировать и выделять в кровоток тканевой активатор плазминогена.

У пациентов исследуемой группы выявлена взаимосвязь между показателями антиагрегационной и антикоагулянтной активности стенки сосудов ($r = 0,32$, $p < 0,05$), что свидетельствует об одновременном нарушении способности эндотелиальных клеток к синтезу антитромбина III, простациклина, оксида азота. Выявлена связь

антиагрегационной и антикоагулянтной активности сосудистой стенки с длительностью РА ($r=-0,29$, $p<0,05$ и $r=-0,3$, $p<0,05$ соответственно), а также с продолжительностью АГ ($r=-0,43$, $p<0,05$ и $r=-0,21$, $p<0,05$ соответственно).

В процессе изучения индивидуальных особенностей антитромбогенной активности сосудистой стенки отмечено, что по сравнению со здоровыми лицами, у большей части больных всех трех групп выявлены ее нарушения (индексы АА-АСС, АКАСС, ФАСС ≤ 1). У больных РА без АГ встречаются преимущественно нарушения в одном звене антитромбогенной активности стенки сосудов, нарушения в трех звеньях у больных данной группы не встречаются. У пациентов с эссенциальной АГ чаще встречаются нарушения в одном или двух звеньях антитромбогенной активности стенки сосудов, нарушения в трех звеньях встречаются у 10% больных. У пациентов с РА при наличии АГ чаще встречаются нарушения в двух звеньях антитромбогенной активности стенки сосудов, нарушения в трех звеньях встречаются у 15% больных ($X^2=5,46$, $p<0,05$).

Выводы

Таким образом, у больных с РА и больных с АГ способность эндотелия стенки сосудов вырабатывать простаглицлин и другие естественные антиагреганты, антитромбин III и тканевые активаторы фибринолиза снижена по сравнению со здоровыми добровольцами. Еще более выраженные нарушения антитромбогенной активности сосудистой стенки выявляются у пациентов РА при наличии АГ. Следовательно, при ревматоидном артрите создаются предпосылки для развития эндотелиальной дисфункции, которая имеет значение в формировании артериальной гипертензии. Развитие АГ у больных ревматоидным артритом усугубляет имеющиеся нарушения функций эндотелия, создавая своеобразный порочный круг. Это определяет необходимость дальнейшего изучения всех аспектов развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных РА для учета этих данных при планировании терапии и оценки ее эффективности, при прогнозировании течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена гемостаза / В.П. Балуда, Е.И. Соколов, М.В. Балуда и др. // Гематол. и трансфузиол.– 1987. - №9. – С.51-53.
2. Марченко Ж.С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж.С.Марченко, Г.В.Лукина // Научно-практическая ревматология». - 2005. - №1. – С. 53-60.
3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема/ Е.Л.Насонов // Тер. архив. - 2004. - №5. – с.5-7.
4. Общие представления о системе иммунитета и воспаления / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина и др. // Ярославль: «Верхняя Волга». - 1999. – С.43-78.
5. Ребров А.П. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите / А.П. Ребров, О.В. Инамова // Тер.архив.- 2004. - №5. - С.79-85.
6. Саложин К.В. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии / К.В. Саложин, Е.Л. Насонов, Ю.Н. Беленков // Тер.арх.–1992.-№3.–С.150-157.

7. Сигидин Я.А. Ревматоидный артрит / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина // М.:АНКО. – 2001.
8. Glucocorticoid induction of converting enzyme production from bovine endothelial cells in culture and rat lung in vivo / F.A. Mendelsohn, C.J. Lloyd., C. Kachel et al // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. [Suppl]. – 1982. – Vol.7. – P.57-62.
9. Jansson J.N. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death / J.N. Jansson, T.K. Niksson, O. Johnson // Brit. J. Rheumatol. – 1991. – Vol.66. – P.351-355.
10. Kahalen M.B. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells / M.B. Kahalen, P.-S. Fan // Clin. Exp. Rheumatol. – 1997. – Vol.15. – P.163–167.
11. Moisec P. Interleikin 4. A potent antiinflammatory agent / P. Moisec // Rev. Rheum. – 1993. – Vol.60. – P.87-91.
12. Pincus T. Early arthritis. / T. Pincus, J. Smolen // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – 32(suppl. 31).
13. Pro- and anti-inflammatory cytokines: interactions with vascular endothelium / M. Introna, F. Colotta, S. Sozzani et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 1994. – Vol.12 (Suppl.). – P.19-23.
14. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis / B. Seriolo, A. Sulli, A. Burrioni, M. Cutolo // Reumatismo. — 2003. — Vol.55. — P.140—146.
15. Watson D.J. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database / D.J. Watson., T. Rhodes, H.A. Guess // J. Rheumatol. — 2003. — Vol.30. — P.1196—1202.

THE STATE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

O.S. Lobanova, V.F.Kirichuk, A.P. Rebrov

The features of vessel endothelium function – its antiaggregant, anticoagulation and antifibrinolytic properties in patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension are presented.