

Сравнительная характеристика эндотелиальной дисфункции у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом

Д. К. ХУСАИНОВА, аспирант кафедры госпитальной терапии КГМУ.

Ю. Э. ТЕРЕГУЛОВ, к.м.н. ассистент кафедры госпитальной терапии, зав. отделением функциональной диагностики РКБ.

И. Г. САЛИХОВ, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии КГМУ.

Ф. Н. МУХАМЕТШИНА, врач отделения функциональной диагностики РКБ.

М. М. МАНГУШЕВА, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии КГМУ.

Кафедра госпитальной терапии КГМУ, республиканская клиническая больница МЗ РТ.

Роль эндотелия в становлении и развитии патологического процесса интенсивно изучается в последние годы при целом ряде заболеваний, таких как артериальная гипертензия [1], сахарный диабет [2], атеросклероз и ишемическая болезнь сердца [3]. В то же время дисфункция эндотелия может быть значима и при ревматических процессах, т.к. одним из патогномоничных проявлений аутоиммунного воспалительного процесса при заболеваниях соединительной ткани является поражение сосудистого русла [4, 5].

В литературе имеются отдельные исследования по выявлению дисфункции эндотелия при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ), однако данные носят противоречивый характер. Рядом исследователей при СКВ [6] и РА [7, 8] обнаружены циркулирующие эндотелиальные клетки, являющиеся маркерами сосудистого (эндотелиального) повреждения. Выявлены взаимосвязи между неадекватной вазодилатацией плечевой артерии и апоптозом эндотелиальных клеток [9], гипергомоцистеинемией [10, 11], активностью воспалительного процесса при данных заболеваниях [12]. В то же время ряд авторов не обнаружил изменения эндотелиальной функции при СКВ и РА [13].

Наличие противоречивых данных об исследовании функции эндотелия при СКВ и РА, малочисленность сообщений об особенностях сосудистого поражения и связи с клиническими вариантами при данных заболеваниях, делает актуальным углубленное исследование реактивности сосудов для диагностики поражения сосудистого русла.

Цель настоящего исследования — сравнение эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса у больных СКВ и РА.

Материалы и методы исследования

Диагноз РА устанавливали по критериям АРА. Обследовано 23 (22%) мужчин и 83 (78%) женщин. Возраст больных от 17 лет до 67, средний возраст составил $43 \pm 3,5$ (M $\pm$ m). У больных РА I-я степень активности выявлена у 19 (18%) человек, 2-я — у 54 (51%) и 3-я — у 33 (31%). У большинства больных отмечена серопозитивная форма и медленно прогрессирующее течение, I-II степени функциональной недостаточности суставов. Артериальная гипертензия I ст. наблюдалась у 17 (16%) человек, II ст. — у 13 (12%) и III ст. — у 3 (3%).

Диагноз СКВ устанавливали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА). Степень активности заболевания определяли по рекомендациям В. А. Насоновой. Обследовано 6 (12%) мужчин и 46 (88%) женщин. Возраст больных от 17 до 52 лет, средний возраст составил $34 \pm 1,3$ (M $\pm$ m) года. Давность заболевания на момент обследования была от 2 месяцев до 20 лет, средняя $7,4 \pm 0,7$ (M $\pm$ m) лет. Острое течение болезни наблюдалось у 2 (4%) пациентов, подострое у 14 (27%), хроническое у 36 (69%) больных. Все больные при обследовании были в активной фазе заболевания, высокая степень активности наблюдалась у 11 (21%) пациентов, умеренная у 26 (50%), минимальная у 15 (29%) пациентов.

Для оценки эндотелиальной функции использовали ультразву-

ковой метод D. Celermajer и соавт. (1992) в нашей модификации. Измерения проводили до пробы и 4 раза после снятия окклюзии: 1-е измерение через 15 с, 2-е через 1 минуту, 3-е через 2 минуты и 4-е через 5 минут. Нами были введены следующие показатели:

Просвет сосуда в диастолу (ПСd) и систолу (ПСs)

$ПС = D - 2КИМ$.

Для оценки изменения показателей просвета сосуда во время реактивной гиперемии вычислялись следующие показатели:

Изменение просвета сосуда в диастолу (%ПСd) относительно исходного в процентах

$ПСd = (ПСd - ПСd_0) / ПСd_0 \cdot 100$, где ПСd — просвет сосуда в диастолу до окклюзии, ПСd — просвет сосуда в диастолу после снятия окклюзии.

Результаты исследований и их обсуждение

В предыдущих работах показано, что вазодилатация менее 10% при проведении пробы с реактивной гиперемией не есть дисфункция эндотелия, а всего лишь адекватная реакция на «работу сердца», т.к. ответ плечевой артерии обусловлен влиянием различных факторов [14]. К таким факторам надо отнести и показатели гемодинамики, характеризующие насосную функцию сердца, артериальное давление, упругость сосудистой стенки.

К нормальному типу реагирования следует отнести развитие вазодилатации сразу после устранения окклюзии, к патологическому — вазоспазм или отсутствие вазодилатации на 15-й секунде при проведении пробы с реактивной гиперемией.

Сравнительная характеристика просвета плечевой артерии, кровотока и их прироста при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных СКВ и у больных РА представлена в таблице 1.

У больных РА достоверно шире просвет сосуда ($p < 0,001$), выше исходная скорость объемного кровотока ($p < 0,001$), тогда как различий по пиковой и средней скорости и их приросту между группами не выявлено.

При оценке направленности реакции ПА в ответ на устранение пережатия у больных с РА и СКВ получены не одинаковые ответы, которые можно подразделить на два типа. У 35% больных РА и у 38% больных СКВ, как и у здоровых лиц, отмечено раз-

Таблица 1
Характеристика просвета плечевой артерии и показателей кровотока у лиц контрольной группы и больных СКВ и РА

ПОКАЗАТЕЛЬ, М $\pm$ М	КОНТРОЛЬ	БОЛЬНЫЕ СКВ	P*	P♦	БОЛЬНЫЕ РА	P■
ПСd, см	0,31 $\pm$ 0,009	0,253 $\pm$ 0,006	<0,05	<0,05	0,356 $\pm$ 0,007	<0,05
ПСs, см	0,33 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,006	<0,05	<0,05	0,368 $\pm$ 0,007	<0,05
ОСП	0,063 $\pm$ 0,004	0,041 $\pm$ 0,004	<0,05	>0,05	0,035 $\pm$ 0,002	<0,05
Vp, см/с	99 $\pm$ 3,84	87 $\pm$ 3,3	>0,05	>0,05	92 $\pm$ 3	>0,05
Vm, см/с	28,7 $\pm$ 1,23	28,9 $\pm$ 1,9	>0,05	>0,05	30 $\pm$ 1	>0,05
Voб, мл/мин.	2,22 $\pm$ 0,15	1,65 $\pm$ 0,16	<0,05	<0,05	3 $\pm$ 0,1	<0,05
%ПСd15	11,6 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 0,9	<0,05	>0,05	0,4 $\pm$ 0,6	<0,05
%ПСd60	12,8 $\pm$ 1,14	4,2 $\pm$ 0,9	<0,05	>0,05	4 $\pm$ 0,6	<0,05
%Vp15	22 $\pm$ 4	19,8 $\pm$ 3,4	>0,05	>0,05	18 $\pm$ 3	>0,05
%Vm15	48 $\pm$ 7	42 $\pm$ 6,7	>0,05	>0,05	47 $\pm$ 7	>0,05
%Voб15	50 $\pm$ 7	45 $\pm$ 6,7	>0,05	>0,05	48 $\pm$ 8	>0,05

Примечание. p — достоверность различия: p* — между группой контроля и больными СКВ; p♦ — между больными СКВ и РА; p■ — между группой контроля и больными РА.

вление вазодилатации сразу после устранения окклюзии. Данную реактивность следует считать нормальной (I тип).

Патологический тип реагирования выявлен у 65% больных РА и у 62% больных СКВ (табл. 2).

Между больными СКВ и РА отмечены существенные различия в ответе ПА на пробу с реактивной гиперемией. Так у больных волчанкой достоверно чаще встречалась вазоспастическая реакция плечевой артерии (IIa тип), по сравнению с больными РА ($\chi^2=11$, $p<0,01$), тогда как отсутствие вазодилатации на 15-й секунде (IIб тип) — чаще у больных ревматоидным артритом. Не выявлено достоверных различий в дальнейшем приращении просвета и кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией между СКВ и РА.

Таблица 2

Характеристика эндотелиальной функции у больных СКВ и РА

ПОДГРУППА	СКВ, N=52		РА, N=106		$\chi^2=11$ $p<0,01$
	Абс. число	%	Абс. число	%	
I	20	38	37	35	
IIa	25	48	27	25	
IIб	7	14	42	40	

Анализ реактивности плечевой артерии в зависимости от клинических проявлений РА показал четкую зависимость дисфункции эндотелия от длительности заболевания. Так, у больных с длительностью заболевания более 10 лет и менее 5 лет достоверно больше больных с дисфункцией эндотелия по сравнению с больными, длительность воспалительного процесса у которых была от 5 до 10 лет ($\chi^2=11$, $p<0,05$). У больных с длительностью заболевания до 5 лет патологическая реактивность обусловлена преобладанием IIб типа, вазоспазм же чаще наблюдался при длительности заболевания более 10 лет.

Возможно, воспалительные механизмы на раннем этапе развития патологического процесса могут также вовлекать крупные сосуды и способствуют дисфункции эндотелия [15, 16].

У больных СКВ (табл. 4) вазоспастическая реакция отмечена только у больных с поражением почек ($\chi^2=14$, $p<0,001$), а у больных с нормальной реакцией вовлечение почек наблюдалось только у 40% пациентов ($\chi^2=4$, $p<0,05$).

Различия, выявленные при сравнении больных, можно объяснить более выраженными сосудистыми изменениями у больных волчанкой и особенностями течения заболеваний [17].

Таблица 4

Реактивность плечевой артерии на 15-й секунде у больных СКВ в зависимости от клинических проявлений

Клиническая характеристика больных СКВ		Тип реаги-рования ПА				р
		I тип, n=20		II тип, n=32		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Течение	Хроническое	13	65	23	72	>0,05
	Подострое	7	35	7	22	>0,05
	Острое	0	0	2	6	>0,05
Активность, степень	I	7	35	8	25	>0,05
	II	11	55	15	47	>0,05
	III	2	10	9	28	>0,05
Клинические проявления	Поражение почек	8	40	28	88	<0,05
	Без поражения почек	12	60	4	12	<0,05
	Синдром Рейно	7	35	10	31	>0,05
	Артериальная гипертензия	12	60	23	72	>0,05

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова Н. Н. Влияние монотерапии валсартаном на эндотелиальную функцию и некоторые метаболические факторы у больных эссенциальной гипертензией. / Н. Н. Азимова, Ф. А. Закирова. // Эхография. — 2002. — № 3 — 4. — С. 417-420.
2. Балахонова Т. В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. / Т. В. Балахонова, О. А. Погорелова, Х. Г. Алиджанова и др. // Терапевтический архив. — 1998. — № 4. — С. 15-19.
3. Дедов И. И. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. В. Кочемасова. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2001. — № 8. — С. 1073-1084.
4. Алмазов В. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ишемической болезни сердца в разном возрасте. / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Ситникова. // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 26-28.

Таблица 3

Реактивность ПА при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных РА в зависимости от клинических проявлений

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА		ТИП РЕАГИРОВАНИЯ ПА				P
		I, n=37		II, n=69		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Течение	Быстро-прогрессирующее	1	3	3	4	>0,05
	Медленно прогрессирующее	36	97	66	96	>0,05
Серопозитивность	Серопозитивный	28	76	58	84	>0,05
	Серонегативный	9	24	11	16	>0,05
Активность, степень	I	10	27	9	13	=0,08
	II	14	38	40	58	=0,08
	III	13	35	20	29	=0,08
ФН, степень	I	13	35	26	38	>0,05
	II	23	62	34	49	>0,05
	III	1	3	9	13	>0,05
Рентгено-стадия	I	0	0	3	4	>0,05
	II	23	62	38	55	>0,05
	III	14	38	23	33	>0,05
	IV	0	0	5	8	>0,05
Клинические проявления	Внесуставные проявления	13	35	29	42	>0,05
	Синдром Рейно	5	14	11	16	>0,05
	Артериальная гипертензия	10	27	23	33	>0,05
Длительность заболевания, лет	Менее 5	16	43	33	48	<0,01
	от 5 до 10	13	35	8	11	<0,01
	Более 10	8	22	28	41	<0,01

5. Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит на рубеже веков. / Р. М. Балабанова, М. М. Иванова, Д. Е. Каратеев. // Избранные лекции по клинической ревматологии. / Под ред.: В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — С. 61-67.

6. Баранов А. А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях: автореф. дисс. д.м.н. / А. А. Баранов. — Ярославль, 1998. — 34 с.

7. Clancy R. M. Circulating endothelial cells and vascular injury in systemic lupus erythematosus. // Curr. Rheumatol. Rep. — 2000. — Vol. 2, № 1. — P. 39-43.

8. Цыганова Л. А. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток крови и их прооксидантная активность у больных ревматоидным артритом. / Л. А. Цыганова, А. В. Данилов, И. М. Бородулина и др. // Медицинская иммунология. — 2001. — № 2. — С. 190-195.

9. Инамова О. В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. // Научно-практическая ревматология. — 2003. — Вып. 4. — С. 17-19.

10. Rajagopalan S. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. / S. Rajagopalan, E. C. Somers, R. D. Brook et al. // Blood. — 2004. — Vol. 103, № 10. — P. 3677-3683.

11. Широкова И. Е. Гипергомоцистеинемия — дополнительный фактор риска тромбозов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. / И. Е. Широкова, Т. М. Решетняк. // Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 4. — С. 39-43.

12. Williams K. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. / K. Williams, P. Michael, G. L. Freeman et al. // Arthritis & Rheumatism. — 2003. — Vol. 48, № 7. — P. 1833-1840.

13. Soep J. B. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. / J. B. Soep, M. Miletus-Snyder, M. J. Malloy et al. // Arthritis. Care. Research. — 2004. — Vol. 51, № 3. — P. 451-457.

14. Хусаинова Д. К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом. // Казанский медицинский журнал. — 2005. — № 1. — С. 42-47.

15. Middleton J. Endothelial cell phenotypes in rheumatoid synovium: activated, angiogenic, apoptotic and leaky. / J. Middleton, L. Americh, R. Gayon et al. // Arthritis Res. Ther. — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 60-72.

16. Elewaut D. A comparative phenotypical analysis of rheumatoid nodules and rheumatoid synovium with special reference to adhesion molecules activation markers. / D. Elewaut, F. De Keyser, N. De Wever et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1998. — Vol. 57, № 8. — P. 480-486.

17. Мач Э. С. Сравнительная оценка тканевой микроциркуляции у больных с асептическим некрозом головок бедренных костей при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. / Э. С. Мач, В. В. Цурко. // Терапевтический архив. — 2001. — № 2. — С. 54-57.