

На правах рукописи

Запрягаева Марина Евгеньевна

**ВАЗОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ
И ЕЕ РОЛЬ В НАРУШЕНИИ СОСТОЯНИЯ
СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ.**

14.00.39 – ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2004 г.

Работа выполнена в ГУ Институте ревматологии РАМН

Научный руководитель

доктор медицинских наук

профессор Э.С. Мач

Научный консультант

доктор медицинских наук

профессор А.А. Баранов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

профессор Н.Г. Гусева

доктор медицинских наук

профессор А.В. Аршинов

Ведущая организация:

Российский Государственный Медицинский Университет

Защита состоится *19 сентября* 2004 года в 12 часов на заседании
Диссертационного совета Д 001.18.01 при ГУ Институте
ревматологии РАМН (115522, Москва, Каширское шоссе 34 а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ Института
ревматологии РАМН (115522, Москва, Каширское шоссе 34 а)

Автореферат разослан *18 сентября* 2004г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Кандидат медицинских наук



И.С. Дыдыкин

2006-4
20989

2205223

3

Актуальность проблемы

Ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) относятся к группе ревматических заболеваний (РЗ), медико-социальная значимость которых определяется как распространенностью (для РА > 1% населения), так и преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста (Астапенко М.Г., 1983г., Балабанова Р.М., 1997г., Чичасова Н.В., 2000г., Насонова и соавт., 2003г.).

Интерес к изучению патологии сосудов при РЗ обусловлен не только их ролью в патогенезе, но и развитии таких осложнений как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии- нередко приводящих к летальным исходам (Зверева К.В. и соавт., 1997г., Лучихина Е.Л., 1998г., Соловьев С.К. и соавт., 1991г., Bacon P.A. et al, 1996г., Drencard C. et al, 1997г.).

В литературе приводятся данные о различной частоте выявления васкулита при РА - от 1 до 75% (Балабанова Р.М., 1997г., Раденска-Лоповок С.Г. и соавт., 1998г.). Нередко ревматоидный васкулит протекает латентно, что не исключает субклиническое вовлечение внутренних органов в патологический процесс, увеличивая смертность от сосудистых осложнений.

При СКВ – не менее ярком представителе системных аутоиммунных заболеваний, признаки васкулита встречаются более чем у 40% больных (Раденска-Лоповок С.Г., 2001г.). Генерализованный волчаночный васкулит, как правило, ассоциированный с криоглобулинемией, может приводить к необратимой полиорганной недостаточности (Соловьев С.К. и соавт., 1991г.).

Важное значение в диагностике генерализованного васкулита, оценке тяжести и прогнозировании течения заболевания играет углубленное изучение состояния сосудов микроциркуляторного русла (Атрощенко и соавт., 1996г., Мач Э.С., 1989г, Ионова С.В., 1998г.). Многие годы одним из ведущих методов в исследовании микроциркуляции была лазер-

Допплер флоуметрия (ЛДФ), позволяющая не только оценить уровень периферической перфузии, но и некоторые механизмы регуляции кровотока на микроциркуляторном уровне (Мач Э.С., 1996г, Козлов В.И. и соавт, 1996г., Лукьянов В.Ф., 1999г., Маколкин В.И., 1999г.). В последние годы в литературе появились новые данные о трактовке доплерограммы-оценке амплитудно частотного спектра (Hebe Desire Kvernmo et al, 1999г.).

Во всех фазах острого и хронического воспаления, таких как начальная вазодилатация, адгезия, активное участие принимают эндотелиальные клетки

(Abramson S.B. et al, 2001, Duglas B., 1998). В настоящее время эндотелий рассматривается и как эндокринный орган, продуцирующий биологически активные вещества, включая вазоактивные субстанции и медиаторы воспаления типа простагландинов и лейкотриенов.

Повреждение/активация эндотелия различными агентами приводит к снижению синтеза эндотелийзависимого релаксирующего фактора – NO, с последующим нарушением расслабления гладких мышц артерий и повышению адгезии и агрегации тромбоцитов, т.е. формируется дисфункция эндотелия (Затейщиков А.А. и соавт., 1998г., Инамова О.В., 2003г., Картамышев С.П., 1996г., Furchgott R.F. et al, 1980, Kubo S. et al, 1996, Vaudo G. et al, 2004).

Стимуляция эндотелия (гипоксия, механическая травма, ЦИК) сопровождается усилением синтеза ФВ:Аг и высвобождением его высокофункциональных форм из телец Weibel-Palade, что ведет к формированию тромбов в микрососудах, усугубляя уже имеющиеся нарушения реологии крови и способствуя прогрессированию ишемических изменений в тканях (Баранов А.А. и соавт, 1997г., Демин А.С., 1991г., Blann A.D., 1993, Ruggery Z.M. et al, 1992, Wolter D. et al, 1994).

Отсутствие в подборке литературы систематизированных данных об уровне повреждения сосудистого русла при РЗ в свете современных взглядов на влияние ФЭ, послужило основанием для проведения данной работы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить влияние функционального состояния эндотелия на сосуды микроциркуляторного русла при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ).

ЗАДАЧИ:

1. Исследовать кожную микроциркуляцию при РА и СКВ методом ЛДФ.
2. Оценить функциональное состояние эндотелия при РА и СКВ неинвазивным методом.
3. Определить взаимоотношения между функцией эндотелия и состоянием сосудов микроциркуляторного русла.
4. Выявить взаимосвязи между степенью поражения сосудистой стенки и клиническими проявлениями васкулита и васкулопатии при РА и СКВ.
5. Оценить влияние терапии на состояние вазодвигательной функции эндотелия.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА:

- Впервые при РА и СКВ было проведено комплексное изучение патологии сосудов неинвазивными методами, включая определение функционального состояния эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения, лазер-доплер флоуметрии с анализом амплитудно-частотного спектра сосудов микроциркуляторного русла, концентрацией ФВ:Аг в сыворотке крови.

- Впервые проведено сопоставление клинических проявлений кожного васкулита у больных РА и СКВ с данными комплексного инструментального исследования сосудов.
- Впервые проведена оценка влияния вазомоторной функции эндотелия на состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных РА и СКВ.
- Определена значимость ФВ:Аг в качестве маркера вазодвигательной функции эндотелия у больных СКВ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ:

- Учитывая высокую информативность окклюзионной пробы, применяемой при ЛДФ, в оценке функционального состояния эндотелия, оправдано ее использование для ранней диагностики сосудистой патологии при РА и СКВ.
- Высокая концентрация ФВ:Аг в сыворотке крови может служить маркером дисфункции эндотелия у больных СКВ.
- При наличии клиники кожного васкулита (васкулопатии) при РА и СКВ предпочтительны комбинации ГК и цитостатиков.

Положения выносимые на защиту

1. ЛДФ позволяет уже в дебюте РА и СКВ выявить нарушения в системе кожной микроциркуляции, выражающиеся в повышении базального кровотока за счет стаза эритроцитов в венах, увеличением резерва капиллярного кровотока (РКК) и амплитуды медленных (вазомоторных) колебаний, свидетельствующих о высоких компенсаторных возможностях микроциркуляторного русла.
2. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных РА и СКВ связано с длительностью основного заболевания, клиникой капиллярита и дигитального артериита, высокой

воспалительной активностью, возрастом пациенток. В дебюте РА и СКВ снижение ЭЗВД встречается в единичных случаях.

3. Окклюзионная функциональная проба ЛДФ-граммы позволяет оценить функциональное состояние эндотелия.
4. Высокая концентрация ФВ:Аг в сыворотке крови может служить маркером дисфункции эндотелия у больных СКВ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 2 статьи и 3 тезиса.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на Всероссийском съезде ревматологов (Саратов, май 2003), школе молодых ревматологов (Москва, май 2004)

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета ГУ Института Ревматологии РАМН (июнь, 2004г.)

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики больных, используемых методов обследования, собственных результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 159 источников (85 отечественных и 74 зарубежных). Диссертация проиллюстрирована 33 таблицами и 7 рисунками.

Работа выполнена в лаборатории инструментальной и УЗ-диагностики (руководитель— профессор, д.м.н. Э.С. Мач) ГУ Института ревматологии РАМН (директор—чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор Е.Л.Насонов), при участии курса клинической лабораторной диагностики Ярославской государственной медицинской академии (заведующий - проф., д.м.н. А.А. Баранов)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

Работа основана на клинико-инструментальном обследовании 80 больных с достоверным РА ($n=50$) и СКВ ($n=30$), находившихся на стационарном лечении в ГУ ИР РАМН с ноября 2002 по ноябрь 2003 гг. Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 45 ($32,43 \pm 4,2$) лет.

Учитывая эпидемиологические данные о преобладании среди больных РА и СКВ лиц женского пола, мы обследовали лишь женщин не старше 50 лет.

В связи с тем, что ряд заболеваний и физиологических состояний существенно влияет на ФЭ, мы не включали в исследование пациентов с сахарным диабетом I и II типа (глюкоза сыворотки $>6,5$ ммоль/л), артериальной гипертензией ($АД > 140/85$ мм рт ст), избыточной массой тела (ожирение II- III ст), женщин в менопаузе, а также курящих более 5 сигарет в день.

Распределение больных по возрасту и длительности заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и длительности заболевания
($M \pm SD$).

группы	РА	СКВ	контроль
Возраст, годы	$35,2 \pm 9,7$	$28,5 \pm 7,2$	$32,4 \pm 2,1$
Длительность болезни, годы	$3,5 \pm 2,7$	$4,1 \pm 2,3$	

Достоверность диагноза СКВ подтверждалась наличием не менее 4 критериев АКР 1982г. Среди обследованных преобладали женщины в возрасте 20-30 лет, длительностью заболевания не более 5 лет (22 больных-73%), хроническим течением заболевания (54%) и II степенью активности.

Для клинической характеристики больных мы использовали классификацию В.А. Насоновой (1972г).

Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни было поражение кожи (93%), люпус-нефрит (33%), трофические нарушения (33%). Клинические признаки сосудистой патологии выявлены у 20 больных (66%), среди них: капилляриты концевых фаланг кистей и стоп, ладонных и подошвенных поверхностей отмечались у 30% больных, синдром Рейно у 18% , сетчатое ливедо у 14%, причем у 16 больных имело место сочетание различных сосудистых нарушений.

Достоверность диагноза РА подтверждалась наличием не менее 4 из 7 критериев АКР 1987 г. Среди обследованных преобладали пациентки в возрасте 30-40 лет (58%), длительность заболевания до 5 лет (88%), преимущественно II степенью активности (72%). Ревматоидный фактор в диагностических титрах выявлен в 60% случаев.

Активность РА оценивалась по интегральному индексу DAS 28, который в целом по группе соответствовал умеренной активности процесса ($3,5 \pm 0,8$) и интегральному индексу Ричи ($15,23 \pm 19,4$).

Внесуставные проявления РА диагностированы у 40% больных, наиболее частыми среди которых были проявления сосудистой патологии (30%) и ревматоидные узлы (21,6%).

Клинические и лабораторные методы исследования

Всем больным было проведено общеклиническое обследование, принятое в ГУ Института ревматологии РАМН.

Определение концентрации антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:Аг) и С-реактивного белка осуществляли с помощью твердофазного ИФА с использованием коммерческих реактивов фирмы ДАКО (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия) с учетом методических рекомендаций J.P. James и соавт. (1990) на базе Ярославской

государственной медицинской академии (курс клинической лабораторной диагностики, заведующий – д.м.н., проф. А.А.Баранов)

С помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК – 01 больным проведено исследование кожного кровотока в области кончика III пальца левой кисти и наружной поверхности левого предплечья по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей в сердечной зоне Захарьина-Геда. Исследование проводилось больному в состоянии полного психического и физического покоя после предварительной адаптации к температуре помещения (20-22 С) в положении лежа на спине. Оценивались показатели: параметр микроциркуляции (ПМ), зависящий от количества эритроцитов в исследуемом объеме и скорости их движения; СКО (среднее квадратическое отклонение) и KV% (коэффициент вариации) характеризующие сохранность механизмов регуляции тканевого кровотока.

Резервные возможности микроциркуляторного русла оценивались с помощью окклюзионной функциональной пробы, заключающейся в пережатии конечности манжеткой под давлением 250 мм рт ст в течение 3 минут. Показатель РКК (резерв капиллярного кровотока) определялся по приросту ПМ во время реактивной постокклюзионной гиперемии, выраженному в %. Оценивались также время полувосстановления кровотока ($T_{1/2}$) к исходному (до окклюзии) значению и уровень биологического нуля (показатель микроциркуляции в период окклюзии, отличный от нуля прибора).

Анализ частотного спектра доплерограммы с оценкой максимальной амплитуды колебаний кровотока (A_{max}) в диапазоне частот 0,05-0,2 Hz, 3-12 колеб/мин, отражающей сосудистый (прекапиллярный) механизм регуляции кровотока; а также соотношение ее с колебаниями в диапазоне 0,2-1,5 Hz, 12-120 колеб/мин, обусловленных перепадом давления в венах в связи с дыханием пациента и кардиоритмом, производился с

помощью программного обеспечения в операционной системе Windows-95.

Функциональное состояние эндотелия оценивалось с помощью УЗ высокого разрешения на УЗ сканере Combizon- 530 линейным датчиком частотой 7,5 МГц по методике Gelemajer. Определялся исходный диаметр правой плечевой артерии в зоне наилучшей визуализации (2-15 см над локтевым сгибом) Затем выше места локации накладывалась манжетка сфигмоманометра под давлением 200 мм рт ст на 5 минут. После выпуска воздуха из манжетки через 30 и 60 секунд до восстановления исходной скорости кровотока измерялся диаметр плечевой артерии. Диаметр сосуда на 60 секунде после реактивной гиперемии оценивался по отношению к исходному в %. В норме диаметр плечевой артерии увеличивается более чем на 10% (Затейшиков Д.А. и соавт, 2000).

Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Excel 7,0, Statistica 6,0. Применялись методы описательной статистики, критерии для множественных сравнений (LSD, Ньюмена-Кейлса), корреляционный анализ, включая методы ранговой корреляции Спирмена, Пирсона, критерий Стьюдента для малых выборок. Достоверными считались результаты при уровне $p < 0,05$. Построение графиков проводилось в программе Statistica 6,0, Excel 7,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние микроциркуляторного русла у больных РА и СКВ по данным лазер-Допплер флоуметрии (ЛДФ).

По нашим данным на ЛДФ-грамме различной степени изменения регистрировались в 100% случаев как при РА, так и при СКВ.

ЛДФ-граммы, снятые области предплечья оказались более информативными, выявив достоверное повышение показателя

микроциркуляции (ПМ), среднеквадратического отклонения (СКО) и коэффициента вариации (KV%) как при РА, так и при СКВ (табл.2).

Таблица 2

Основные показатели ЛДФ у больных РА и СКВ (левое предплечье)

Показатели ЛДФ	РА	СКВ	Контроль
ПМ	7,12±3,1*	7,3±4,4*	4,17±1,06
СКО	4,54±2,6*	7,64±2,6*	1,15±0,86
KV%	64,25±30,3*	67,7±40,4*	27,8±6,9
Окклюзионная проба:			
- РКК	272,7±86,6	208,5±91,5*	267,5±41,5
-Т½восстановления	40,8±14,7	29,4±7,8	32,5±7,8
- Биологический «0»	3,78±1,37*	3,5±0,7*	2,4±0,45

* $p < 0,05$ с контролем

Анализ функциональных проб ЛДФ-грамм левого предплечья выявил изменения, аналогичные полученным при анализе ЛДФ-грамм кончика III пальца левой кисти: снижение показателя РКК при СКВ, высокий уровень биологического нуля при РА и СКВ.

Учитывая многообразие клинических проявлений сосудистой патологии у обследованных нами больных РА и СКВ, мы проанализировали их связь с основными показателями микроциркуляции (табл.3)

Как видно из таблицы 3, в группе больных РА и СКВ с клиническими проявлениями сосудистой патологии исходный кровоток и уровень биологического нуля достоверно выше, а резервные возможности капиллярного кровотока достоверно снижены по сравнению с группой больных без клиники сосудистой патологии ($p < 0,05$). Аналогичные данные получены при анализе показателей микроциркуляции в области левого предплечья.

Таблица 3

Основные показатели микроциркуляции (кончик III пальца левой кисти) и клинические признаки сосудистой патологии у больных РА и СКВ.

Группы	Показатели ЛДФ		
	ПМ	РКК	"0"
РА без сосудистой патологии (n=38)	13,1 \pm 3,8	166,5 \pm 89,3	2,7 \pm 0,5
с сосудистой патологией (n=12)	15,8 \pm 2,5*	143,3 \pm 37*	3,1 \pm 0,4*
СКВ без сосудистой патологии (n=10)	12,4 \pm 5,6	154,6 \pm 47	2,8 \pm 0,6
с сосудистой патологией (n=20)	14,6 \pm 3,3*	139,5 \pm 41*	3,1 \pm 0,4*
Контроль (n=20)	4,17 \pm 1,06	267,5 \pm 41,5	2,4 \pm 0,45

* $p < 0,05$ с контролем

Анализ амплитудно-частотного спектра кровотока у больных РА и СКВ по данным ЛДФ.

Как видно из табл. 4, амплитуда медленных колебаний (ALF) достоверно выше при РА и СКВ по сравнению с группой контроля. При сравнении с группой контроля достоверных различий в амплитуде дыхательных колебаний (AHF) не получено ($p=0,09$). Достоверно по отношению к группе контроля увеличена амплитуда пульсовых колебаний (ACF) при РА ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о гиперкинетическом типе гемодинамики и компенсаторном увеличении притока крови в микроциркуляторное русло.

Таблица 4

Анализ частотного спектра ЛДФ-граммы при РА и СКВ.

Амплитуда	РА (n=50)	СКВ (n=30)	Контроль (n=20)
A(LF)	0,584 \pm 0,31*	0,550 \pm 0,3*	0,128 \pm 0,03
A(HF)	0,15 \pm 0,06	0,16 \pm 0,06	0,11 \pm 0,04
A(CF)	0,17 \pm 0,11*	0,12 \pm 0,09	0,096 \pm 0,08

* $p < 0,05$ с контролем

Достоверное увеличение амплитуды медленных колебаний по сравнению с контролем, очевидно, также носит компенсаторный характер и свидетельствует о повышении вазомоторной активности микрососудов при РА и СКВ в ответ на ухудшение транскапиллярного кровотока и гипоксию, обусловленную застоем крови на уровне венул и спазмом приносящих сосудов.

Таблица 5

Зависимость АЧС ЛДФ-граммы от клинических проявлений васкулита у больных РА и СКВ.

Амплитуда	A(LF)	A(HF)	A(CF)
РА без клиники васкулита(n=38)	0,194±0,11	0,13±0,05	0,14±0,08*
РА с клиникой васкулита(n=12)	0,643±0,41*#	0,15±0,07	0,18±0,11*
СКВ без клиники васкулита(n=10)	0,598±0,35*	0,15±0,04	0,11±0,09
СКВ с клиникой васкулита(n=20)	0,921±0,33*#	0,14±0,06	0,12±0,07
Контроль(n=20)	0,128±0,03	0,11±0,04	0,096±0,08

* $p < 0,05$ с контролем

$p < 0,05$ между подгруппами больных РА и СКВ

Учитывая полученные данные о достоверном ухудшении показателей микроциркуляции в группах больных РА и СКВ, имеющих клинические проявления кожного васкулита, мы провели аналогичный анализ амплитудно-частотного спектра (табл 5).

У больных РА и СКВ с клиническими проявлениями васкулита амплитуда медленных колебаний (LF) была достоверно выше, чем в группе больных без поражения сосудов и группе контроля ($p < 0,05$). Следует отметить, что у больных РА без клиники васкулита амплитуда медленных колебаний близка к таковой в группе контроля.

Оценка функционального состояния эндотелия при РА и СКВ

Исходный диаметр плечевой артерии при РА был достоверно больше, чем в контроле, а при СКВ практически не отличался от группы контроля и

варьировал в пределах 2,8-3,9 мм. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в группе больных РА и СКВ была достоверно снижена при сравнении с контрольной группой как на 30, так и на 60 секунде после снятия окклюзии, что свидетельствует о снижении вазомоторной активности эндотелия при этих заболеваниях (табл.6)

Таблица 6

Параметры исследования плечевой артерии у больных РА и СКВ.

Показатели	РА	СКВ	Контроль
Исходный диаметр (мм)	$3,8 \pm 0,21^*$	$3,1 \pm 0,11$	$3,4 \pm 0,05$
ЭЗВД (%) 30 сек	$8,9 \pm 2,1^*$	$9,04 \pm 2,08^*$	$11,5 \pm 1,5$
60 сек	$9,2 \pm 2,3^*$	$9,11 \pm 3,2^*$	$15,01 \pm 1,03$

* $p < 0,05$ с контролем

Оценивая прирост диаметра плечевой артерии, ЭЗВД $< 10\%$ выявлена у 28 из 80 больных, причем у больных СКВ снижение ЭЗВД наблюдалось несколько чаще (44%), чем при РА (30%).

Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на постокклюзионную гиперемию составил в среднем 4,5% у 15 больных РА и 13 больных СКВ, что достоверно ($p < 0,03$) ниже, чем в группе контроля, и свидетельствует о нарушении ФЭ у этих пациентов. У 35 больных РА и 17 больных СКВ достоверных различий ЭЗВД с группой контроля не получено.

С помощью корреляционного сопоставления по Пирсену выявлена обратная корреляция ЭЗВД с возрастом пациенток ($r = -0,48$, $p < 0,006$) при РА. Отсутствие корреляции ФЭ с возрастом пациенток при СКВ, очевидно, связано с дебютом СКВ в более молодом по сравнению с РА возрасте.

Достоверное снижение ЭЗВД при РА и СКВ выявили при длительности заболевания более 3 лет. В дебюте же заболевания вазомоторная активность эндотелия не отличалась от группы контроля.

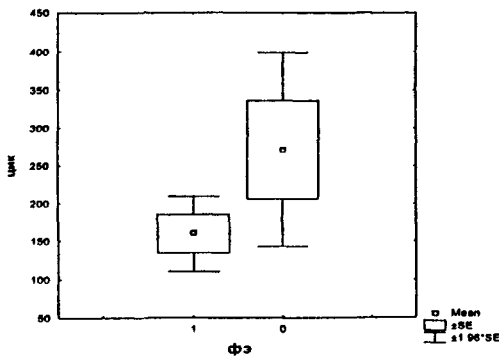
Корреляционный анализ подтвердил наличие обратной зависимости функционального состояния эндотелия от длительности заболевания при РА ($r = -0,59, p < 0,03$) и СКВ ($r = -0,51, p < 0,04$).

Анализ зависимости функционального состояния эндотелия от степени активности воспалительного процесса показал, что при I степени активности РА и СКВ функциональное состояние эндотелия практически не отличается от такового в группе контроля. По мере увеличения воспалительной активности РА и СКВ ЭЗВД снижается, достигая минимума при III степени активности процесса ($p < 0,05$ при сравнении с I степенью).

Анализ ЭЗВД в группе больных полиартритической формой РА показал, что при длительности заболевания менее 5 лет, вне зависимости от активности и стадии процесса снижение ЭЗВД выявлено лишь у одной пациентки (4%). Достоверной корреляционной зависимости ЭЗВД от наличия клинических проявлений сосудистой патологии не выявлено ($p = 0,09$). В тоже время у пациенток с РА выявлена достоверная обратная корреляция между титрами ЦИК и ЭЗВД ($r = -0,60, p < 0,05$) (рис. 1).

Рисунок 1

Функция эндотелия и уровень ЦИК у больных РА.



1-группа больных РА с сохранной вазомоторной функцией эндотелия

0-группа больных РА с дисфункцией эндотелия

Обращает на себя внимание тот факт, что как при РА, так и при СКВ выявлено резкое снижение ЭЗВД у больных с криоглобулинемией ($5,4 \pm 2,9$ и $4,1 \pm 2,3$ соответственно).

Определенный интерес, по нашему мнению, представляет влияние терапии на функциональное состояние эндотелия. Однако в исследуемых группах мы не смогли подобрать однозначных по схемам лечения пациентов для проведения корреляционного анализа. Наиболее многочисленной была группа больных РА, леченных комбинацией ГК (5-10 мг/сут) и метотрексата (5-7,5 мг), у которых ЭЗВД не имела достоверных различий с группой контроля. Анализ групп больных СКВ показал, что ЭЗВД < 10% достоверно чаще встречается у получавших монотерапию ГК (5-10 мг/сут), чем комбинацию ГК (5-15 мг/сут) с циклофосфаном ($X^2 = 4,82$, $p < 0,05$). В группах больных РА и СКВ, получавших помимо базисных препаратов сосудистые (курантил, трентал, реополиглюкин) снижение ЭЗВД < 10% встречалось чаще, чем в группах, не получавших сосудистые препараты ($X^2 = 4,85$, $p < 0,05$ при РА; $X^2 = 5,64$, $p < 0,01$ при СКВ).

Таблица 7

Показатели ЛДФ в зависимости от ЭЗВД.

Показатели ЛДФ	ЭЗВД у больных РА		ЭЗВД у больных СКВ		Контроль n=20
	>10% n=35	<10% n=15	>10% N=17	<10% n=13	
Окклюзионная проба:					
РКК предплечья	$341,4 \pm 119,7$	$204 \pm 53,5^*$	$291,5 \pm 119$	$125,6 \pm 64^*$	$267,5 \pm 41,5$
T 1/2	$50,2 \pm 11,4$	$31,4 \pm 18^*$	$34 \pm 8,06$	$24,9 \pm 7,9^*$	$32,5 \pm 7,8$
Биологич. «Ф»	$2,5 \pm 0,85$	$5,06 \pm 1,9^{*#}$	$2,03 \pm 0,99$	$5,0 \pm 0,59^{*#}$	$2,4 \pm 0,45$

* $p < 0,05$ между I-II и III-IV группами

$p < 0,05$ с группой контроля

Анализ показателей ЛДФ-граммы выявил высокую информативность окклюзионной функциональной пробы в оценке вазодвигательной функции эндотелия (ЭЗВД)(табл.7).

В группах больных РА и СКВ с низкой (<10%) ЭЗВД отмечен достоверно сниженный РРК и повышение уровня биологического нуля по сравнению с группами с сохранной ЭЗВД.

Корреляции между ЭЗВД и амплитудой медленных колебаний не выявлено.

Таким образом, установлено, что сосудодвигательная функция эндотелия ухудшается у лиц старшей возрастной группы (>40 лет), при длительности РА и СКВ > 3 лет, высокой активности РА и СКВ, наличии клиники ладонных и подошвенных капилляритов. Отрицательное влияние на ФЭ оказывают высокие титры ЦИК при РА и наличие криоглобулинов в сыворотке крови при СКВ. Анализ зависимости параметров ЛДФ-граммы от ФЭ выявил высокую информативность окклюзионной пробы: низкий РРК в сочетании с высоким уровнем биологического нуля статистически достоверно сочетались с ДФЭ.

ФВ:Аг и его взаимосвязь с ЭЗВД.

При изучении сывороток доноров было установлено, что в норме концентрация ФВ:Аг колеблется от 0,54 до 1,86 Ме/мл, что в среднем составляет $1,06 \pm 0,34$ Ме/мл, а верхняя граница нормы – 2,1 Ме/мл.

Таблица 8

ФВ:Аг при РА и СКВ

ФВ:Аг	РА (n=50)	СКВ (n=30)	Контроль (n=30)
MIN	0,21	0,43	0,54
MAX	3,13	4,43	1,86
M \pm SD	1,15 \pm 0,57	2,25 \pm 0,7*	1,06 \pm 0,34

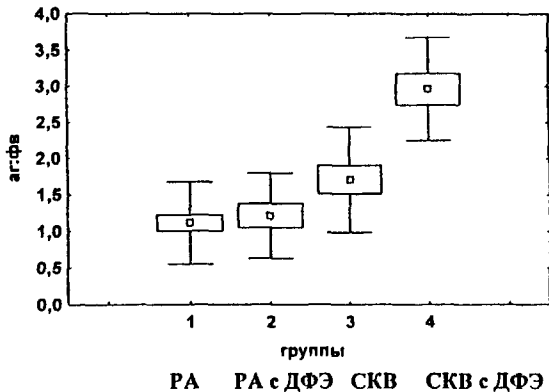
*p<0,05 с контролем

Концентрация ФВ:Аг у обследованных нами больных РА колебалась от 0,21 до 3,13 Ме/мл (1,15+ 0,57 Ме/мл) и не отличалась от показателей контрольной группы, а у больных СКВ была в пределах 0,43- 4,43 Ме/мл (2,25 +0,72Ме/мл), что достоверно выше, чем у доноров (таб.8).

ФВ:Аг в концентрации более 2,1 Ме/мл выявлен у 43% больных СКВ и лишь у 6% при РА. У больных СКВ с низкой ЭЗВД концентрация ФВ:Аг в сыворотке была достоверно ($p < 0,002$) выше, чем в группе с сохраненной ФЭ(рис2).

Рисунок 2

ФВ:Аг у больных РА и СКВ по группам



ВЫВОДЫ:

Исследование вазодвигательной функции эндотелия и состояния сосудов микроциркуляторного русла показало:

1. Уже в дебюте РА и СКВ нарушения в системе микроциркуляторного русла выявлены в 100% случаев, характеризующиеся высокой перфузией и повышенной вазомоторной активностью микрососудов. Наиболее выраженные изменения показателей микроциркуляции достоверно коррелировали с возрастом, высокой воспалительной активностью и длительным течением заболевания, а также с клиническими признаками ладонных/ подошвенных капилляритов и дигитального артериита ($p < 0,05$).
2. Анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы выявил достоверно высокую амплитуду медленных колебаний (ALF) у больных РА и СКВ, с максимальными значениями при наличии клиники ладонных/ подошвенных капилляритов, что свидетельствует о повышении вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла в ответ на ухудшение транскапиллярного кровотока.
3. Снижение вазодвигательной функции эндотелия, определяемое с помощью ультразвука высокого разрешения, несколько чаще отмечалось при СКВ (44%), чем у больных РА (30%). При РА вазодвигательная активность эндотелия достоверно ухудшалась у пациенток старшей возрастной группы ($r = -0,48$, $p < 0,006$), с длительностью заболевания > 3 лет ($r = -0,59$, $p < 0,03$), высокой активностью заболевания ($p < 0,05$), клиникой ладонных и подошвенных капилляритов ($X^2 = 6,82$, $p < 0,01$), наличием высоких титров ЦИК ($r = -0,60$, $p < 0,05$).
4. При СКВ вазодвигательная активность эндотелия достоверно ухудшалась при длительности заболевания более 3 лет ($r = -0,51$, $p < 0,04$), клиникой ладонных и подошвенных капилляритов ($X^2 = 5,24$, $p < 0,05$), наличии криоглобулинемии ($p < 0,05$).
5. Выявлена высокая информативность окклюзионной функциональной пробы ЛДФ в оценке вазодвигательной функции эндотелия:

снижение резервных возможностей капиллярного кровотока (РКК) в сочетании с высоким уровнем биологического нуля достоверно коррелировали с дисфункцией эндотелия ($p < 0,05$).

6. Высокая ($> 2,1$ Ме/мл) концентрации ФВ:Аг в сыворотке крови выявлена у 6% больных РА и 43% с СКВ. Выявлена непрякая достоверная корреляция концентрации ФВ:Аг с вазодвигательной функцией эндотелия у больных СКВ ($r = -0,46$, $p < 0,002$).
7. Снижение функции эндотелия наблюдалось достоверно реже у больных СКВ, леченных комбинацией ГК (5-10 мг) с циклофосфаном по сравнению с группой больных СКВ, получавшей монотерапию ГК ($\chi^2 = 4,82$, $p < 0,05$).

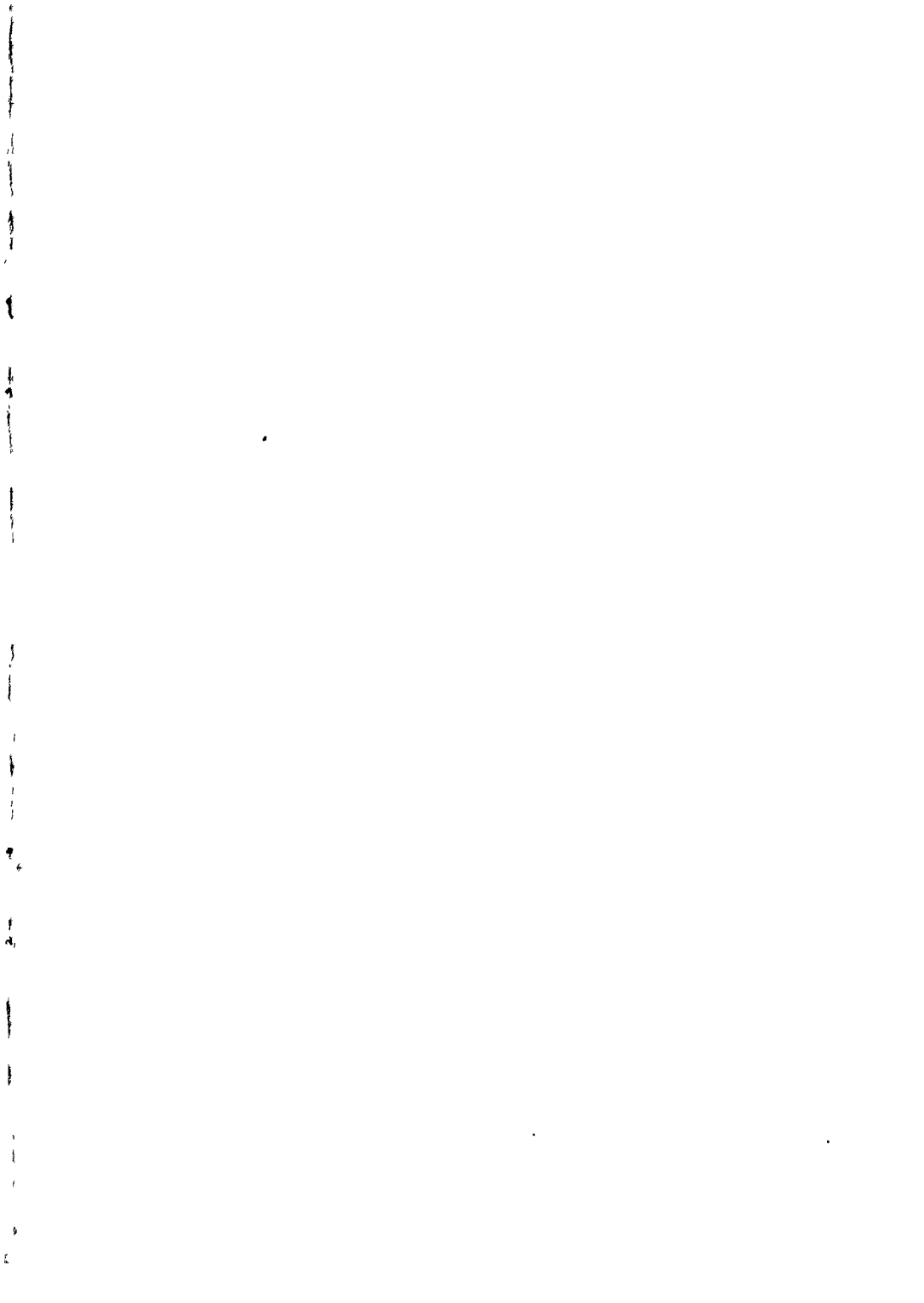
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

- Метод лазер-Допплер флоуметрии достаточно информативен для выявления патологии со стороны сосудов микроциркуляторного русла, а окклюзионная функциональная проба, наряду с УЗ методикой, позволяет оценить функциональное состояние эндотелия сосудистого русла
- Высокая концентрация в сыворотке крови ФВ:Аг может служить маркером снижения функции эндотелия у больных СКВ.
- Для комплексной оценки воспалительной активности при СКВ и РА наряду с клиническими показателями целесообразно использовать такие лабораторные тесты как СРБ, ФВ:Аг.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Влияние лечебного плазмофереза на кожную микроциркуляцию у больных ревматическими заболеваниями //III съезд ревматологов России, Рязань, май 2001: Тез. докладов. Научно-практическая ревматология №3.-2001.-с.70 (соавт. Мач Э.С.).

2. Функциональное состояние эндотелия и его роль в патогенезе некоторых ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология №3.-2003.-с.60-63 (соавт. Мач Э.С.).
3. Влияние функции эндотелия на состояние микроциркуляции при некоторых ревматических заболеваниях // Конгресс ревматологов России, Саратов, май 2003: Тез. докладов. Научно-практическая ревматология №2.-2003.-с.40 (соавт. Мач Э.С.).
4. Лазер-Допплер флоуметрия в оценке функционального состояния эндотелия у больных ревматоидным артритом // Школа молодых ревматологов, Звенигород, май 2004: Тез. докладов. Научно-практическая ревматология №2.-2004.-с.129 (соавт. Мач Э.С.).
5. ФВ:Аг в оценке функционального состояния эндотелия у больных системной красной волчанкой. // Научно-практическая ревматология.- 2004.- сдано в печать(соавт. Мач Э.С.).



100-10

РНБ Русский фонд

2006-4

20989

2006-4
20989

27 ОКТ 2004