

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.В. Инамова

Саратовский государственный медицинский университет,
кафедра госпитальной терапии, Саратов

Резюме

Цель. Изучить состояние вазорегулирующей функции и оценить содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови у больных ревматоидным артритом (РА) с различной степенью активности процесса и клиническими проявлениями.

Материалы и методы. Обследовано 102 больных РА в возрасте от 17 до 55 лет. Диагноз РА установлен в соответствии с критериями АРА. Средняя длительность заболевания составила $7,2 \pm 0,6$ лет, 29 больных имели I, у 59 - II, и у 17 - III степень активности. У 17 пациентов был выявлен синдром Рейно. Контрольную группу составили 26 практически здоровых добровольцев. Повреждение эндотелия оценивали по содержанию ЦЭК в периферической крови (по методу J. Hladovek). Исследование вазорегулирующей функции сосудистой стенки проводили посредством определения потокозависимой и нитроглицерин-индуцированной дилатации.

Результаты. У больных РА по сравнению с группой контроля обнаружено снижение потокозависимой вазодилатации ($p < 0,02$) и увеличение ЦЭК ($p < 0,01$). Отмечено влияние активности, наличия системных проявлений и длительности РА на выраженность повреждения эндотелия и нарушение регуляции сосудистого тонуса.

Выводы. Определение ЦЭК в крови может использоваться для диагностики повреждения эндотелия при РА. У больных РА установлено нарушение вазорегулирующей функции эндотелия, выраженность которой зависит от активности и длительности процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вазорегуляция, эндотелий.

Введение

Вопрос о роли повреждения сосудов в патогенезе ревматоидного артрита (РА) рассматривается давно. Доказано наличие повреждения сосудов уже на ранних этапах ревматоидного воспаления [2, 7, 15, 17, 19, 31, 35, 36, 42], выявлена тесная взаимосвязь изменений иммунной системы и гемостаза [1, 3-6, 8, 9, 34, 37], обнаружены фибриновые отложения на синовию пораженных суставов [4, 9, 26, 35, 38]. В литературе сложилось мнение, что основным исходом вовлечения сосудистого русла и клеток крови в ревматоидное воспаление в ходе активации цитокинового каскада и иммуннокомплексного повреждения является развитие при РА хронического ДВС-синдрома различной степени выраженности из-за сдвигов в плазменном и сосудисто-тромбоцитарном звеньях гемостаза [26, 27, 29, 34]. Однако современные представления о патогенезе РА не дают четкого объяснения причин развития при этом заболевании атеросклеротического процесса и артериальной гипертензии (АГ), которые выявляются уже на ранних стадиях патологического процесса и коррелируют с длительностью и тяжестью болезни [11, 13, 22, 24, 28, 40, 43, 44]. В литературе отсутствуют работы, посвященные изучению вазорегулирующей активности эндотелия у больных РА, хотя развитие эндотелиальной дисфункции признано важным звеном патогенеза АГ и атеросклероза.

Цель работы

Исследование выраженности повреждения эндотелия и состояния вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных РА с различными клиническими проявлениями и

разной степенью активности процесса; изучение взаимосвязи вазорегулирующей активности стенки сосудов с выраженностью повреждения эндотелия.

Материалы и методы

Обследовано 102 больных РА в возрасте от 17 до 55 лет, из них 77 жен (75,5%) и 25 муж (24,5%). Средний возраст больных составил $40,4 \pm 1,1$ лет. У всех пациентов в соответствии с критериями АРА был установлен достоверный РА. Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), наличие сахарного диабета, тяжелой АГ, регулярный прием гипотензивных препаратов и пероральных контрацептивов. Средняя длительность болезни составила $7,2 \pm 0,6$ лет. У 29 больных РА определена I, у 59 - II и у 17 - III степень активности. У 17 пациентов был выявлен синдром Рейно.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми пациентами, с нормальным артериальным давлением, не имеющих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы, без отягощенной наследственности по ИБС, атопическим заболеваниям, с концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Повреждение эндотелия оценивали по содержанию циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в периферической крови, которое определяли по методу J. Hladovec (1978) [цит. по 25].

Исследование вазорегулирующей функции сосудистой стенки проводили с использованием проб с реактивной гиперемией (в качестве эндотелийзависимого стимула) и ни-

Адрес: 410004 г. Саратов. Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет.

Тел.: (8452)-51-49-60

Работа заняла II место на конкурсе молодых ученых (Конгресс ревматологов, Саратов)

троглицирином (НТГ) 0,05 мг (как эндотелийнезависимый вазодиллятор) [10]. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали ультразвуковую систему ACUSON 128 XP/10.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакетов статистических программ "Microsoft Excel" с использованием простой статистики, t-критерий Стьюдента, корреляционного анализа, частотного критерия Пирсона (χ^2). Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В периферической крови больных РА среднее количество ЦЭК составило $11,9 \times 10^4/\text{л}$ (пределы колебаний от 2,0 до $38,5 \times 10^4/\text{л}$), что в 2 раза выше числа ЦЭК у здоровых доноров, которое равнялось в среднем $5,8 \pm 0,4 \times 10^4/\text{л}$ ($p < 0,01$). Отмечено увеличение количества ЦЭК по мере возрастания активности воспалительного процесса (табл. 1). Максимальное количество ЦЭК выявлено при III степени активности: по сравнению с лицами группы контроля содержание ЦЭК повышено в 4 раза ($p < 0,01$).

Таблица 1

Количество циркулирующих эндотелиоцитов у больных с разной степенью активности ревматоидного артрита ($M \pm m$)

Группа	Контроль	Степень активности ревматоидного воспаления		
		I	II	III
Количество ЦЭК ($\times 10^4/\text{л}$)	$5,2 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,7^*$	$13,1 \pm 1,2^*$	$22,3 \pm 3,0^{**}$

Примечание. Достоверность различий показателей с лицами группы контроля: * - $p < 0,02$; ** $p < 0,01$

Изучено содержание не только отдельных эндотелиоцитов, но и ассоциированных в конгломераты. Наличие в периферической крови конгломератов ЦЭК является призна-

Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток у больных с различной рентгенологической стадией РА ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Рентгенологическая стадия			
		I	II	III	IV
ЦЭК ($\times 10^4/\text{л}$)	$5,2 \pm 0,4$	$11,0 \pm 1,5^*$	$12,2 \pm 0,6^{**}$	$13,8 \pm 1,1^{**}$	$15,5 \pm 1,2^{***\#}$

Примечание. Достоверность различий показателей с лицами группы контроля: * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
Достоверность различий показателей с группой пациентов с I рентгенологической стадией РА: # - $p < 0,05$

ком более выраженного поражения эндотелия. В группе контроля единичные конгломераты были отмечены только у 2 (6,9%) человек. У больных РА конгломераты выявлялись существенно чаще по сравнению со здоровыми лицами: при I степени активности - у 34,4% больных ($\chi^2 = 5,78$, $p < 0,05$), а при III степени - у 57% больных ($\chi^2 = 9,53$, $p < 0,01$).

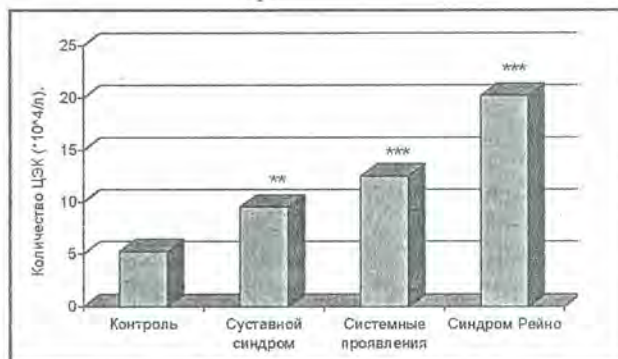
Среди серопозитивных по ревматоидному фактору больных РА повышенное содержание ЦЭК отмечалось у 25% пациентов, тогда как среди пациентов с серонегативным вариантом заболевания - в 18,75% ($\chi^2 = 4,6$, $p < 0,05$).

Отмечено также, что если у больных с изолированным суставным синдромом количество десквамированных эндотелиоцитов составляло $9,5 \pm 1,5 \times 10^4/\text{л}$, то при развитии системных проявлений количество ЦЭК было достоверно выше - $12,5 \pm 1,1 \times 10^4/\text{л}$ ($p < 0,05$). На фоне синдрома Рейно, как одного из частых системных проявлений РА имелось достоверное увеличение количества ЦЭК до $20,17 \pm 3,37 \times 10^4/\text{л}$, в то время как у больных не имевших признаков синдрома Рейно, их уровень составил - $12,69 \pm 1,04 \times 10^4/\text{л}$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

Выявлено, что количество ЦЭК возрастало при значи-

Рис. 1

Динамика содержания циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови на фоне развития системных проявлений РА



Примечание. Достоверность различий показателей с лицами группы контроля:

** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

тельной длительности заболевания. При продолжительности РА менее 3 лет уровень ЦЭК составил в среднем $10,7 \pm 2,1 \times 10^4/\text{л}$. При длительности заболевания от 4 до 10 лет количество ЦЭК оставалось на том же уровне ($11,6 \pm 2,1 \times 10^4/\text{л}$, $p > 0,05$), но при длительности патологического процесса более 10 лет выявлено существенное повышение ЦЭК - $14,4 \pm 1,2 \times 10^4/\text{л}$ ($p < 0,05$). При этом больные в группах были сопоставимы по возрасту и активности заболевания.

Проанализирована выраженность повреждения эндотелия у больных с различной стадией РА. Содержание ЦЭК было повышено уже при I стадии РА в 2 раза по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). Выявлено достоверное увеличение количества ЦЭК до $15,5 \pm 1,2 \times 10^4/\text{л}$ при IV рентгенологической стадии РА по сравнению с I стадией $11,0 \pm 1,5 \times 10^4/\text{л}$, ($p < 0,05$) у пациентов с сопоставимой на момент обследования активностью РА (табл. 2).

Таблица 2

При исследовании состояния вазорегулирующей функции эндотелия у больных РА определяется более широкий диаметр ПА ($p < 0,05$) по сравнению с диаметром у здоровых лиц (табл. 3). У обследованных пациентов выявлены более низкие уровни потокзависимой дилатации на 60-ой сек ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. Согласно данным литературы, вызываемая потоком дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда, и в артериях диаметром 6 мм и менее среднее расширение сосуда составляет 10%. Меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими [10]. У 47% обследованных больных РА потокзависимая дилатация не превышала 10%, что было значительно чаще, чем у здоровых лиц ($\chi^2 = 4,82$, $p < 0,05$). При этом уровень НТГ-индуцированной дилатации у больных РА был выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). У здоровых лиц уровни эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации различались между собой незначительно в отличие от больных РА ($p < 0,001$).

У здоровых людей потокзависимая дилатация на 30-ой сек меньше, чем на 60-ой ($p < 0,01$), то есть у них наблюда-

Таблица 3
Параметры исследования плечевой артерии у больных ревматоидным артритом (M±m)

Показатели	Контроль	Больные с РА
Начальная скорость кровотока, м/с	0,7±0,03	0,68±0,14
Исходный диаметр ПА, мм	3,50±0,06	3,74±0,11*
Потокзависимая дилатация на 30 сек, %	10,52±1,07	9,08±1,29
Потокзависимая дилатация на 60 сек, %	14,85±0,72	11,18±1,33**
НТГ-индуцированная дилатация, %	17,42±0,82	23,61±1,58***
Реактивная гиперемия, % увеличения скорости	153,69±4,01	146,87±6,21

Примечание. Достоверность различий показателей с лицами группы контроля: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$ *** - $p<0,001$

ется дальнейшая дилатация сосуда в течение минуты. У больных РА можно отметить, что потокзависимая дилатация на 60-ой сек по сравнению с 30-ой сек увеличивается в среднем на 60% меньше, чем в группе контроля. Таким образом, у больных РА установлено снижение потокзависимой вазодилатации, что свидетельствует о нарушении вазорегулирующей активности эндотелия.

При анализе изменений показателей вазорегулирующей функции эндотелия при различной активности РА выявлено снижение начальной скорости кровотока, достигающей своих минимальных значений при III степени активности ревматоидного воспаления ($p<0,05$). Выявлено также снижение потокзависимой дилатации на 60-й сек у больных РА с минимальной степенью активности процесса ($p<0,05$) (табл. 4). Достоверного прогрессирования нарушения эндотелийзависимой вазодилатации при II степени активности не отмечено (рис.2). При максимальной степени активности РА потокзависимая вазодилатация была минимальной ($p<0,05$).

тивности РА по сравнению с пациентами с минимальной активностью патологического процесса ($p<0,01$).

Изучены взаимосвязи развития системных проявлений РА и исследуемых показателей вазорегулирующей функции эндотелия. Так, в группах пациентов, сопоставимых по индексу активности, на фоне развития системных проявлений отмечается снижение начальной скорости кровотока по сравнению с группой больных, имеющих только суставные проявления ($p<0,05$), и по сравнению с лицами контрольной группы ($p<0,05$). Выявлена положительная корреляционная связь между развитием системных проявлений и диаметром ПА ($r=0,38$, $p=0,003$). В группе с системными проявлениями РА отмечено увеличение доли пациентов с вазоконстрикцией на 60-ой сек по сравнению с группой с изолированным суставным синдромом. У больных РА с преимущественно суставным синдромом снижение эндотелийзависимой вазодилатации отмечено в 37,8% случаев, а в группе с системными проявлениями - у 62,5% ($\chi^2=5,64$, $p<0,01$). В то же время уровни НТГ-индуцированной вазодилатации и увеличение скорости после проведения пробы с реактивной гиперемией достоверно не различались ($p>0,05$). Таким образом, при развитии системных проявлений нарушается именно эндотелийзависимая дилатация сосудов (табл. 5).

Проанализировано влияние длительности РА на вазорегулирующую функцию сосудистой стенки. У пациентов с длительностью РА более 3 лет отмечалось достоверное снижение потокзависимой дилатации на 60-ой сек ($p<0,05$). В дальнейшем сохранялась тенденция к снижению эндотелийзависимой вазодилатации по мере увеличения продолжительности болезни. Имелась положительная корреляционная связь между рентгенологической стадией РА и эндотелийзависимой дилатацией на 60-ой сек ($r=0,37$, $p=0,003$). Остальные параметры исследования ПА при разных рентгенологических стадиях достоверно не различались ($p>0,05$).

Обсуждение

Нами продемонстрировано, что развитие РА как системного процесса тесно связано с выраженностью повреждения эндотелия, одним из признанных маркеров которого являются ЦЭК. У больных РА установлено увеличение количества ЦЭК, при этом выраженность повреждения эндо-

Таблица 4
Параметры исследования плечевой артерии у больных РА с разной активностью процесса (M±m)

Показатели	Контроль	Степень активность процесса		
		I	II	III
Начальная скорость кровотока, м/с	0,7±0,03	0,76±0,06	0,64±0,03	0,62±0,07*
Исходный диаметр ПА, мм	3,50±0,06	3,49±0,16	3,79±0,15*	3,9±0,17*#
Потокзависимая дилатация на 30 сек, %	10,52±1,07	9,18±2,96	11,28±1,67	5,31±2,96*** #
Потокзависимая дилатация на 60 сек, %	14,85±0,72	10,85±2,64*	11,58±1,84*	9,65±2,08*
НТГ-индуцированная дилатация, %	17,42±0,82	26,57±1,99**	24,26±1,83**	15,94±3,15##
Реактивная гиперемия, % увеличения скорости	153,69±4,01	142,89±10,29	140,04±8,48	143,15±14,71

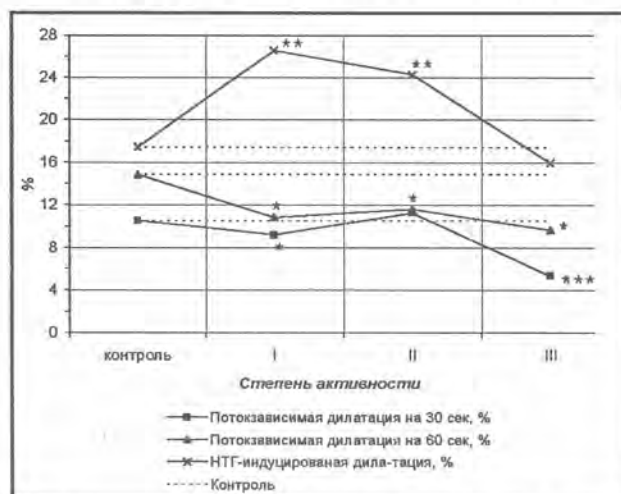
Примечание. Достоверность различий показателей с лицами группы контроля: * - $p<0,05$ ** - $p<0,01$ *** - $p<0,001$
Достоверность различий показателей с пациентами с I степенью активности: # - $p<0,05$ ## - $p<0,01$

Хотя при II степени активности РА потокзависимая вазодилатация на 30-ой сек достоверно не отличался от таковой у здоровых пациентов, прирост дальнейшей дилатации сосуда на 60-ой сек был значительно меньшим по сравнению с вазодилатацией у лиц группы контроля ($p<0,01$). Этот факт подтверждает снижение регуляторных возможностей сосудистой стенки.

В целом, уровень НТГ-индуцированной вазодилатации у больных РА соответствует аналогичному показателю у здоровых лиц. Однако отмечено снижение эндотелийзависимой вазодилатации у больных с высокой степенью ак-

тивности РА, что зависело от активности процесса, наличия системных проявлений, рентгенологической стадии артрита. Полученные данные согласуются с результатами других авторов, которые также выявляли повышение количества ЦЭК по мере увеличения активности РА [32]. На фоне развития системных проявлений РА, по сравнению с пациентами только с суставным синдромом, отмечено более выраженное повреждение эндотелия, что находит свое отражение в увеличении количества ЦЭК. Однако наиболее значительные изменения числа ЦЭК происходило при наличии у пациентов синдрома Рейно.

Рис. 2
Изменение параметров исследования плечевой артерии у больных РА в зависимости от активности процесса



Примечание. Достоверность различий показателей с лицами группы контроля: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

Таблица 5
Параметры исследования плечевой артерии у больных РА в зависимости от развития системных проявлений ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Наличие системных проявлений	
		Есть	Нет
Начальная скорость кровотока, м/с	$0,7 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,05^*$	$0,69 \pm 0,03$
Исходный диаметр ПА, мм	$3,50 \pm 0,06$	$3,79 \pm 0,19^*$	$3,68 \pm 0,13$
Потокзависимая дилатация на 30 сек, %	$10,52 \pm 1,07$	$10,14 \pm 1,76$	$12,64 \pm 1,49$
Потокзависимая дилатация на 60 сек, %	$14,85 \pm 0,72$	$11,53 \pm 1,40^*$	$13,18 \pm 1,29$
НТГ-индуцированная дилатация, %	$17,42 \pm 0,82$	$23,68 \pm 1,72^{**}$	$24,49 \pm 1,62^{**}$
Реактивная гиперемия, % увеличения скорости	$153,69 \pm 4,01$	$149,05 \pm 13,89$	$145,65 \pm 6,69$

Примечание. Достоверность различий показателей с лицами группы контроля: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

Повышение содержания ЦЭК периферической крови больных РА является маркером повреждения эндотелия, что было подтверждено при сравнительном анализе уровня фактора Виллебранда и количества ЦЭК у больных ИБС и гипертонической болезнью [25]. Следовательно, высокий уровень ЦЭК может оцениваться не только как диагностический критерий активности РА, но и как неблагоприятный прогностический фактор в плане развития клинической картины васкулитов. На фоне развития системных проявлений РА, включая синдром Рейно, отмечено наиболее выраженное повреждение эндотелия, что находит свое отражение в увеличении количества ЦЭК. Таким образом, можно говорить о генерализованном характере ревматоидного воспаления с самого начала патологического процесса. Особое значение в этой связи приобретает выявленное нами увеличение ЦЭК у больных с ранним РА (до 3 лет) и при I степени активности патологического процесса.

Проведенное исследование выявило увеличение диаметра ПА по сравнению со здоровыми лицами у пациентов РА уже при минимальной активности заболевания, достигающее максимальных значений при III степени активности процесса. Исследованиями доказано, что при РА отмечается повышение вязкости крови [16]. Таким образом, расширение ПА, выявленное нами у больных с высокой активностью РА, может быть связано с развитием диспротеинемии на фоне активного воспалительного процесса, что доказывает выраженная гиперфибриногенемия, также отмеченная нами в обследованной группе пациентов. Это предположение подтверждается установленной взаимосвязью между выраженностью суставного синдрома (индекс Ричи), индексом активности и исходным диаметром ПА, возможно реализующейся через изменение вязкости крови.

В ходе работы обнаружено отрицательное влияние активности РА на вазорегулирующую функцию эндотелия. Наиболее значительные изменения отмечены у больных с высокой степенью активности заболевания. Если при минимальной и умеренной активности РА была нарушена только эндотелийзависимая вазодилатация, то у пациентов с III степенью активности снижалась потокзависимая и НТГ-индуцированная вазодилатация. Увеличение активности РА вызывает более сильное нарушение потокзависимой вазодилатации, чем НТГ-индуцированной дилатации. При этом обнаружено снижение эндотелийнезависимой вазодилатации у больных с высокой степенью активности РА по сравнению с пациентами с минимальной активностью патологического процесса. Среди больных с системными проявлениями оказалось больше пациентов с вазоконстрикцией на 60-ой сек, чем в группе суставного РА. НТГ-индуцированная вазодилатация достоверно не отличалась у больных с и без системных проявлений.

Итак, установлена связь между состоянием вазорегулирующей функции сосудистой стенки и активностью РА, развитием системных проявлений и длительностью заболевания. При этом происходит нарушение потокзависимой вазодилатации. В первую очередь, это может быть связано с нарушением реакции эндотелия на выработку такого вазодилатора как оксид азота (NO). Выявленное снижение эндотелийзависимой вазодилатации является следствием снижения у больных РА чувствительности эндотелия к действию вазодилаторов или ускоренной инактивацией NO под воздействием свободных радикалов кислорода, уровень которых при РА повышен [18]. Это согласуется с данными литературы, в соответствии с которыми при РА действует целый ряд факторов, связанных с нарушением вазорегулирующей функции эндотелия: активация процессов перекисного окисления липидов и цитохромной цепи, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, наличие у больных гипергомоцистемии и синдрома гипервязкости, который через напряжение сдвига оказывает значительное влияние на эндотелиоциты, что через рецепторный аппарат этих клеток провоцирует активацию эндотелия с повышением синтеза вазодилаторов, особенно, NO [7, 10, 14, 18, 29, 39]. Учитывая сохранение НТГ-зависимой вазодилатации, можно отметить, что на экзогенный NO сосудистая стенка реагирует адекватно. Следовательно, нарушен именно синтез эндогенного NO. Однако это расходится с данными литературы об обнаружении высоких уровней NO в плазме, синовиальной жидкости и моче у больных РА [21, 33, 41]. Но необходимо учесть, что определение уровня NO с помощью современных методов происходит косвенно - через его метаболиты. Если принять во внимание данные о возможном синтезе NO хондроцитами, синовиоцитами, макрофагами и фибробластами, то нельзя исключить, что в случае развития дисфункции эндотелия с угнетением процессов обмена основным источником эндогенного NO становятся именно воспаленные суставы, вызывающие повышение его определяемых метаболитов [21, 23, 33, 41, 45]. Используя методику оценки вазорегулирующей активности сосудистой стенки с пробой реактивной гиперемии, мы, хоть и косвенно (через

реакцию сосуда), но оцениваем содержание непосредственно эндотелиального NO. Именно этим можно объяснить, что показатели потокзависимой вазодилатации у пациентов с преобладанием в клинической картине суставного синдрома выше, чем у пациентов с системными проявлениями (среди которых преобладают васкулиты). Ведь по морфологическим данным, подтверждаемым результатами нашей работы, на фоне развития системных проявлений происходит более выраженное повреждение эндотелия, а, следовательно, можно ожидать и развития его более значимой дисфункции.

Таким образом, выявленные нарушения у больных РА

указывают на повреждение эндотелия с изменением его функционального состояния уже на ранних стадиях заболевания и при минимальной активности патологического процесса. Эти нарушения усугубляются при повышении активности РА и развитии системных проявлений, а также с увеличением продолжительности процесса. Можно представить, что при отсутствии адекватной терапии и, следовательно, при сохранении активности ревматоидного воспаления, создаются благоприятные условия для развития атеросклеротического процесса и артериальной гипертензии, в патогенезе которых важную роль играет эндотелиальная дисфункция [5, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н., Порошенко М.А. Показатели свертывающей и фибринолитической активности тромбоцитов у больных ревматоидным артритом. *Врач. дело*, 1992, 3, 23-26.
2. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит с системными проявлениями. Автореф. дисс. д. м. н., Москва., 1990.
3. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. М., 1995, 243.
4. Белицкая Г.А., Палиенко И.А., Шевченко Л.И., Фелорова Н.Е. Система фибриноген-фибрин-фибринолиз при ревматоидном артрите. *Врач. дело*, 1989, 1, 47-50.
5. Винник Т.А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Автореф. дисс. к. м. н., С.-Петербург, 2002, 21.
6. Грицюк А.И. Практическая гемостазология. (А.И. Грицюк, Е.Н. Амосова, И.А. Грицюк), Киев, Здоров'я, 1994, 255.
7. Гусева Н.Г., Грицман Н.Н., Сысоев В.Ф. Патогенетические механизмы нарушений микроциркуляции при ревматических заболеваниях. *Тер. архив*, 1983, 7, 7-11.
8. Демин А.С. Плазменный гемостаз и фактор Виллебранда при ревматоидном артрите. Автореф. дисс. к. м. н. М., 1991.
9. Еров Н.К. Фибринолитическая активность крови и синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями. *Тер. архив*, 1988, 4, 94-100.
10. Затеищикова А.А., Затеишников Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология*, 1998, 9, 68-78.
11. Зверева К.В., Грунина Е.А., Надинова Н.Н. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 1997, 5, 26-7.
12. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (Обзор литературы). *Тер. архив*, 1997, 6, 75-78.
13. Казначеев Л.Н., Перова Н.В., Александрова Е.Н. и др. С-реактивный белок и нарушения липид-транспортной системы крови у больных ревматоидным артритом. *Клин. мед.*, 2001, 4, 48-50.
14. Картамышев С.П. Антikonстрикторное действие механической чувствительности эндотелия. Автореф. дисс. к. м. н., М., 1996, 17.
15. Копьева Т.Н. Патология ревматоидного артрита. М., 1980, 208.
16. Кузнецов Ю.А. Реологические изменения крови и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) при системных васкулитах. *Тер. архив*, 1985, 8, 139-143.
17. Лаврова Т.Р., Косицкая Л.С., Попова О.Я. и др. Роль циркулирующих иммунных комплексов различного состава в патогенезе ревматоидных висцеритов. *Тер. архив*, 1980, 6, 46-32.
18. Лисицына Т.А., Иванова М.М., Дурнев А.Д. Активные формы кислорода и патогенез ревматоидного артрита и системной красной волчанки. *Вестн. РАМН*, 1996, 12, 15-19.
19. Мач Э.С. Особенности поражения сосудов при РА: влияние возраста, течения. *Клин. ревматол.*, 1994, 2, 19-21.
20. Мач Э.С., Насонова В.А., Уметова М.Д. и др. Состояние тканевой микроциркуляции при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 1982, 6, 78-82.
21. Мясоедова С.Е., Кожевникова Е.А., Назаров С.Б. Сравнительная характеристика продукции оксида азота при остеоартрозе и ревматоидном артрите. *Научно-практич. ревматол.*, 2002, 4, 11.
22. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Карпов Ю.А. и др. Поражение сосудов при ревматических заболеваниях: связь с атеросклерозом. (Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др. Васкулиты и васкулопатии). Ярославль, "Верхняя Волга", 1999, 574-592.
23. Немцов Б.Ф., Постникова Г.А. Изучение содержания стабильных метаболитов оксида азота у больных ревматоидным артритом, имеющих внутриклубочковую гипертензию. *Научно-практич. ревматол.*, 2002, 4, 111-116.
24. Парнес Е.Я., Ермоленко Е.А. Артериальная гипертензия и центральная гемодинамика у больных ревматоидным артритом пожилого возраста. *Клин. геронтол.*, 2000, 3-4, 4-27.
25. Петришев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагност.*, 2001, 1, 50-52.
26. Саидов Е.У. Клиническое значение молекул средней массы и продуктов деградации фибрина/фибриногена у больных РА. Автореф. дисс. к. м. н., Душанбе, 1999, 25.
27. Сайковская Т.В. Хроническое внутрисосудистое свертывание крови у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. Автореф. дисс. к. м. н., М., 1985, 24.
28. Саморядова О.С., Жарова Е.А., Масенко В.П. и др. Система ренин-ангиотензин-альдостерон и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. *Клин. мед.*, 1991, 2, 69-71.
29. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Мюллер Г. и др. Динамическое натяжение крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 1998, 1, 46-49.
30. Талыбов Ф.Ю., Кубанцева И.В., Дубровина Н.А., Левина А.А. Лабораторная диагностика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных ревматоидным артритом. *Клин. мед.*, 1994, 4, 25-28.
31. Уметова М.Д. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного васкулита. Автореф. дисс. к. м. н., М., 1985.
32. Цыганова Л.А., Данилова А.В., Бородулина И.М. и др. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток и их прооксидантная активность у больных ревматоидным артритом. *Мед. иммунол.*, 2001, 2, 190-195.
33. Chiriac R., Chiriac C. Nitric oxide in rheumatoid inflammation. *Rheumatol. in Europe*, 1997, 2, 26.(suppl.), 25.
34. Cines D. B., Pollak E. S., Buck C. A. et al. Endothelial

- cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 1998, 91, 10, 3527-3561.
35. Fassbender H.G. Neue morfologische Rheumatoider Arthritis. *Rheumamedizin*, 1983, 5, 4, 96-101.
 36. Filipowicz-Sosnovska A., Gaswolinska H., Stanislawski-Biernat E. et al. Clinical, immunological and immunofluorescent studies in rheumatoid vasculitis patients. *Clin. Rheumatol.*, 1994, 13, 372-378.
 37. Ginsberg M.H. Role of platelets in inflammatory and rheumatic disease. *Adv. Immun. Res.*, 1986, 2, 53-71.
 38. Haraoui B., Pelletier J.P., Cloutier J.M. et al. Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 153-163.
 39. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J.Clin. Invest.*, 1997, 100, 9, 2153-2157.
 40. Hemanz A., Plaza M.A., Mayordomo L. et al. High plasma homocysteine levels in rheumatoid arthritis. A cause of the high incidence of ischemic heart in these patients. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39(suppl.), 242.
 41. Henrotin Y., Zheng X., Deby G. et al. Modulation of chondrocyte cytokines synthesis by endogeneously produced nitric oxide. *Rheumatol. in Europe*, 1997, 2, 26 (suppl.), 21.
 42. Mielke H., Daniel W., Deicher H. et al. The importance of skin vessel wall immune deposits in the course of the systemic and articular features of rheumatoid arthritis. A prospective study. *Scand. J. Rheumatol.*, 1987, 16, 15, 319-330.
 43. Paimela L., Helve T., Leirisalo-Repo M. et al. Clinical significance of antibodies against oxidized low density lipoprotein in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 558-559.
 44. Situnayaka R.D., Kitas G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1996, 14, 593-599.
 45. Stefanovic-Racic M., Stadler J., Evans C.H. Nitric oxide and arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1993, 36, 1380-1388.

Abstract

Endothelium damage and vasoregulating activity of vascular wall in patients with rheumatoid arthritis
O.V. Inamova

Objective. To study vasoregulating function circulating endothelial cells (CEC) number in blood of patients with rheumatoid arthritis (RA) with different activity and clinical features.

Material and methods. 102 pts with RA aged 17 to 55 years were examined. RA was diagnosed according to ACR criteria. Mean disease duration was $7,2 \pm 0,6$ years. 29 pts had I, 59 - II and 17 - III activity degree. 17 pts had Raynaud's syndrome. Control group consisted of 26 healthy volunteers. Endothelium damage was assessed by CEC content in peripheral blood according J. Hladovec method. Vasoregulating function of vascular wall was assessed by flow-dependent and nitroglycerine-induced dilatation.

Results. Flow-dependent vasodilatation was decreased ($p < 0,02$) and CEC number was increased ($p < 0,01$) in RA pts comparing with control group. Endothelium damage degree and vascular tone regulation disturbances depended on activity, presence of systemic features and duration of RA.

Conclusion. Blood CEC number measurement can be used for assessment of endothelium damage in RA. Pts with RA have disturbance of vasoregulating function of endothelium and its degree depends on activity and duration of the disease.

Key words: *rheumatoid arthritis, vasoregulation, endothelium*

Поступила 10.04.03