

АНТИГЕН ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

М.Е. Запругаева, Э.С. Мач, А.А. Баранов¹
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва
¹Ярославская государственная медицинская академия

Резюме

Цель. Определить значимость антигена фактора фон Виллебранда (аг:ФВ) как маркера повреждения эндотелия у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. Обследовано 30 женщин с достоверной СКВ согласно критериям АКР, в возрасте от 20 до 45 лет ($23,4 \pm 2,7$ лет), с длительностью заболевания от 6 мес. до 5 лет ($2,8 \pm 1,2$ лет). Более половины обследованных женщин имели хроническое течение и 2 степень активности заболевания. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту. Функциональное состояние эндотелия оценивали посредством потоковзависимой вазодилатации. Концентрацию аг:ФВ в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У больных СКВ концентрация аг:ФВ достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Высокая концентрация аг:ФВ коррелирует с длительностью заболевания, воспалительной активностью, патологией почек, эндотелий-зависимой вазодилатацией.

Выводы. Высокая концентрация аг:ФВ в сыворотке крови может служить маркером почечной патологии и дисфункции эндотелия у больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антиген фактора фон Виллебранда, эндотелий

Введение

В основе патогенеза ревматических заболеваний ярким представителем которых является системная красная волчанка (СКВ), лежит иммунокомплексное поражение сосудов.

В настоящее время не вызывает сомнений значение роли нарушения функционального состояния эндотелия в развитии сосудистой патологии при целом ряде заболеваний, включая ревматические [6,8,9,10,15,19]. Одним из наиболее информативных методов определения функционального состояния эндотелия является изменение диаметра плечевой артерии в ответ на механическую стимуляцию (постокклюзионное повышение скорости кровотока) с помощью УЗ высокого разрешения (D.S. Gelemajer, 1992 г.).

Стимуляция эндотелия (гипоксия, механическая травма, ЦИК и др.) сопровождается повышением синтеза аг:ФВ и его высвобождением из телец Weibel-Palade тромбоцитов, что позволяет считать этот гликопротеид одним из маркеров активации/повреждения эндотелия [3,12,16]. Есть мнение, что локальный воспалительный процесс в сосудистой стенке возможен даже при клинической ремиссии васкулита, отражением которого является повышение концентрации аг:ФВ [16].

Целью настоящего исследования является оценка клинико-диагностического значения аг:ФВ как маркера повреждения эндотелия при СКВ.

Материал и методы

Обследовано 30 жен с достоверной СКВ по критериям АКР, в возрасте от 20 до 45 лет ($23,4 \pm 2,7$), с длительностью заболевания от 6 мес. до 5 лет ($2,8 \pm 1,2$). Острое по началу течение заболевания отмечено у 4, подострое - у 10, хроническое - у 16 больных СКВ. 1 степень активности заболевания имели 8, 2 - 17, 3 - 5 пациенток. Одним из наиболее часто встречаемых клинических проявлений болезни было

поражение кожи в виде эритемы на скуловых дугах (60 %). Признаки сосудистой патологии имелись у 20 больных (66%) в виде капилляритов кистей и стоп (15), синдрома Рейно (9) и сетчатого ливедо (5). Мигрирующие артралгии отмечены у 6 (20%) больных. Люпус нефрит в виде мочевого синдрома (6) и диффузный гломерулонефрит с суточной протеинурией > 1 г/сут (4) диагностирован у 10 (33%) больных. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту. Функциональное состояние эндотелия оценивали посредством эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) на УЗ-сканере Combizon - 530 (линейный датчик 7,5 МГц). Концентрацию аг:ФВ в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6,0.

Результаты

При исследовании вазорегулирующей функции эндотелия исходный диаметр плечевой артерии у больных СКВ практически не отличался от группы контроля и варьировал в пределах 2,8-3,6 мм (табл. 1). У больных СКВ ЭЗВД на 60 сек после снятия окклюзии была достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

По данным других исследователей, при сохранной вазо-

Таблица 1
ПАРАМЕТРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ
У БОЛЬНЫХ СКВ

Показатели	СКВ n=30	Контроль n=20
Исходный диаметр (мм)	$3,1 \pm 0,11$	$3,4 \pm 0,05$
ЭЗВД (%) 30 сек	$9,04 \pm 2,08^*$	$10,5 \pm 1,5$
60 сек	$9,11 \pm 3,2^*$	$15,01 \pm 1,03$

* $p < 0,05$ с группой контроля

моторной активности эндотелия прирост диаметра плечевой артерии в ответ на постокклюзионную гиперемию должен быть не менее 10% [7, 11, 23]. Оценивая прирост диаметра плечевой артерии на 60 сек после снятия окклюзии, снижение ЭЗВД выявили у 13 (44%) из 30 больных СКВ, что позволило выделить 2 группы обследованных. В I группу вошли 17 (56%) пациенток с сохраненной ЭЗВД ($14,35 \pm 4,02$), а во II-III (44%) со сниженной ЭЗВД ($4,15 \pm 3,2$).

По данным А.А. Баранова, в норме концентрация аг:ФВ колебалась от 0,54 до 2,1 Ме/мл, что в среднем составляло $1,06 \pm 0,34$ Ме/мл [3].

Концентрация аг:ФВ в сыворотке крови обследованных больных СКВ была в пределах 0,43- 4,43 Ме/мл ($2,25 \pm 0,72$ Ме/мл), что достоверно выше, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). аг:ФВ в значениях $> 2,1$ Ме/мл определялся у 13 (43%) из 30 больных СКВ, причем у 10 из них (77%) отмечалось также и снижение ЭЗВД $< 10\%$.

Концентрация аг:ФВ в группе больных СКВ с дисфункцией эндотелия (ДФЭ) (сниженной ЭЗВД) составляла $2,9 \pm 0,7$ Ме/мл, а в группе больных с сохранной ЭЗВД- $1,7 \pm 0,64$ Ме/мл ($p < 0,002$) (рис. 1). Корреляционный анализ выявил достоверную связь аг:ФВ с вазодвигательной активностью эндотелия ($r = -0,50$, $p = 0,009$).

Распределив больных СКВ на группы в зависимости от концентрации аг:ФВ, мы получили I группу с аг:ФВ $< 2,1$ Ме/мл ($n = 17$) и II группу с аг:ФВ $> 2,1$ Ме/мл ($n = 13$). Анализ клинико-лабораторных проявлений СКВ в исследуемых группах выявил, что длительность заболевания в I группе ($2,1 \pm 0,9$ лет) была достоверно ниже, чем во II группе ($4,5 \pm 1,4$) ($p < 0,05$). Анализ зависимости концентрации

аг:ФВ от активности заболевания показал, что 3 степень активности отмечалась только в группе с более высокой концентрацией аг:ФВ при этом высокая концентрация аг:ФВ достоверно чаще сопровождалась эритемой в зоне "бабочки" ($\chi^2 = 6,84$, $p < 0,001$) и клиникой ладонными капилляритами ($\chi^2 = 4,91$, $p < 0,05$). Все 10 случаев выявленной почечной патологии также сопровождалась повышенными титрами аг:ФВ.

Проведенный нами корреляционный анализ по Спирмену выявил прямую статистически достоверную связь концентрации аг:ФВ в сыворотке больных СКВ с криоглобулинемией ($r = 0,47$, $p = 0,003$), АНФ ($r = 0,53$, $p = 0,006$), СОЭ ($r = 0,56$, $p = 0,009$).

Обсуждение

Одним из маркеров повреждения эндотелия, по мнению ряда авторов, является аг:ФВ [1, 4, 15, 19]. В нашем исследовании имело место достоверное повышение по сравнению с группой здоровых доноров концентрации ФВ:Аг в сыворотке крови больных СКВ, что согласуется с данными других авторов [3, 4, 5]. Концентрация аг:ФВ $> 2,1$ Ме/мл у больных СКВ достоверно положительно коррелировала с поражением почек, АНФ и врожденной глобулинемией. Сходные результаты получены другими исследователями [3]. Выявленная нами статистически достоверная корреляционная связь высокой концентрации аг:ФВ со сниженной ЭЗВД подтверждает предположение о связи продукции аг:ФВ с хронической стимуляцией или повреждением эндотелия. Высокая концентрация аг:ФВ также может являться маркером почечной патологии при СКВ.

Рисунок 1



ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Ковалев В.Ю., Гайнутдинов И.К., Насонов Е.Л. Антиген фактора Виллебранда (ФВ:аг) и антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке. II Всероссийский съезд ревматологов. Тез. докл. Тула 16-18 июня 1997, 14-15
2. Баранов А.А., Артеменко Н.В., Сизякина Л.П., Насонов Е.Л. ФВ:аг при ревматоидном артрите. Там же, с9
3. Баранов А.А. Клинико-иммунологические аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях. Дисс. д-мн, Ярославль, 2000, 236 с.
4. Воскобой И.В., Семенов А.В., Мазуров А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных нестабильной стенокардией. Кардиол., 2002, 9, 4-9
5. Демин А.С. Плазменный гемостаз и фактор Виллебранда при ревматоидном артрите. Автореф. дисс. к-мн, М., 1991
6. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Русс. мед. журнал, 2002, 10, 1, с11-15
7. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиол., 1998, 9, 68-78
8. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Дисфункция эндотелия - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. Тер. архив, 1997, 6, 75-78
9. Коломиец И.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение. Воен. мед. журнал, 2001, 5, 29-35
10. Лобанок Л.М., Лукина Л.С. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты. Мед. новости, 1999, 4, 21-23
11. Марущинкевич Г.И., Ким В.Н., Ковалев Н.А. Эндотелий-зависимые вазомоторные реакции и их неинвазивная оценка с использованием функциональных проб у

- лиц с факторами риска развития атеросклероза. Кардиол., 2000, 40, 12, 56-58
12. Насонов Е.Л., Сперанский А.И., Кашникова Л.Н.: Лабораторные методы диагностики ревматических заболеваний. Ревмат. болезни, М, Медицина, 1997, 67-80
 13. Петрищев Н.М., Власов Т.Д., Дубинина П.В. Дисфункция эндотелия- ключевой фактор нарушения микроциркуляции. Вестник ВМА, 1999, 2, 41-42
 14. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Кремл. медицина, 1999, 2, 51-54
 15. Bacon P.A., Luqmani R.A., Scott D.G. Rheumatoid vasculitis. The vasculitis. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T. London, 1996, 267-276
 16. Blake G. J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ. Res., 2001, 89, 763-771
 17. Celermajer D.S.: Endothelial function: Does it matter? Is it reversible? J. Am. Coll. Cardiol., 1997, 30, 325-333
 18. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. J Am Coll Cardiol., 2002, 39, 257-265
 19. Drencard C., Villa A.R., Reyes E. et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. Lupus, 1997, 6 235-242
 20. Douglas B. Cines, Eleanor S. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood, 1998, 91, 10, 3527-3561
 21. Harrison D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction. J. Clin. Invest., 1997, 100, 9, 2153-2157
 22. Hingorani A.D., Cross J., Kharbanda R.K. et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. Circulation, 2000, 102, 994-999
 23. Lima D.S., Sato E. I., Lima V.C et al. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol., 2002, 29, 292-297
 24. Lind L., Granstam S.O., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review. Blood Pressure, 2000, 9, 4-5
 25. Mannion T.C., Vita J.A., Keaney J.F. et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. Vasc. Med., 1998, 3(4), 263-267
 26. Mulder P., Festar G. Peripheral artery structure and endothelial function in heart failure: effect of ACE inhibition. Am. J. Physiol., 1996, 271, 469-477
 27. Neunteufl t., Katzenschlager R., Hassan A et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis, 1997, 129, 111-118
 28. Puddu P., Puddu G., Zaca F. Endothelial dysfunction in hypertension. Acta Cardiol., 2000, 55, 221-232
 29. Raza K., Thambyrajah J. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function. Circulation, 2000, 102, 1470-1472

Поступила 22.04.04

Abstract

M.E. Zapryagaeva, E.S. Mach, A.A. Baranov
Factor von Willebrand antigen in endothelium functional state assessment in patients with systemic lupus erythematosus

Objective. To determine the importance of von Willebrand factor antigen as marker of endothelial damage at the patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. 30 women from authentic SLE by criteria ACR, in the age of 20-45 years, with duration of disease not exceeding 5 years are surveyed. More than half of surveyed women had chronic current and 2 degree of activity of disease. Control group have made 20 practically healthy, comparable on age. A functional condition of endothelium estimated by means of brachial artery dilatation. Concentration of von Willebrand factor antigen in blood was determined with IFA.

Results. At the pts with SLE the concentration of von Willebrand factor antigen authentically is higher, than in group of the control. The high concentration of von Willebrand factor antigen correlates with duration of disease, inflammation activity, pathology of kidneys and functional condition of endothelium.

Conclusions. The high concentration of von Willebrand factor antigen in blood can serve as a marker of a kidney pathology and dysfunction of endothelium at the pts of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, von Willebrand factor antigen, endothelium