

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

*Н.П. Шилкина, О.А. Молодкина, А.А. Виноградов
Ярославская государственная медицинская академия*

Резюме

Цель. Оценить с помощью неинвазивных методик степень, характер и связь нарушений структурного и функционального состояния эндотелия в различных звеньях сосудистого русла при системных васкулитах.

Материал и методы. Обследовано 65 больных системными васкулитами: 20 - геморрагическим васкулитом (ГВ), 20 - облитерирующим тромбангиитом (ОТ), 10 - узелковым полиартериитом (УП), 15 - неспецифическим аortoартериитом (НАА). Контрольная группа - 30 условно здоровых лиц. Проводили ангиосканирование каротидных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), функциональные пробы на плечевой артерии под контролем УЗИ на аппарате SONOS-1500 с определением эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации. Внутрикожный кровоток определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением функциональных проб на аппарате ЛАКК-01.

Результаты. При исследовании общих сонных артерий у пациентов с УП и НАА было выявлено достоверное увеличение ТИМ, а у больных с ОТ и ГВ различий относительно контроля не выявлено. Эндотелий-зависимая вазодилатация была снижена во всех группах больных, более выражено - в группах больных НАА и ОТ. Реакция на нитроглицерин была адекватной только в группе больных ОТ, в остальных - меньше контрольных значений. Выявлено снижение чувствительности эндотелия к реактивной гиперемии. В группах системных васкулитов преобладал гиперемический тип микроциркуляции, в группе ГВ он был чаще нормоциркуляторным. Показатель резерва капиллярного кровотока был достоверно ниже в группах больных УП и ОТ. Отмечены корреляционные связи между основными показателями ТИМ, реактивности плечевой артерии и кожной микроциркуляции.

Заключение. Выявленные при системных васкулитах структурные и функциональные нарушения на разных уровнях сосудистого русла взаимосвязаны, что свидетельствует о системном поражении эндотелия при этих заболеваниях.

Ключевые слова: *системные васкулиты, комплекс интима-медиа, эндотелий-зависимая вазодилатация, микроциркуляция*

Значение сосудистых нарушений в патогенезе и клинических проявлениях ревматических заболеваний (РЗ) велико. Поражение сосудистого русла при системных заболеваниях соединительной ткани имеет тотальный характер, включая как центральное, так и периферическое звенья, вплоть до микроциркуляторных структур [1,2].

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии сосудистых нарушений многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с процессами атерогенеза, тромбообразования, защиты

целостности сосудистой стенки [3]. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла [4]. Оценка структурного и функционального состояния эндотелия проводится с использованием различных методик, среди которых предпочтение в практике отдается неинвазивным подходам. Широкое применение имеют ультразвуковые методики (УЗИ) оценки толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий как предиктора атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудистого русла [5], а также исследование реактивности плечевой артерии (ПА) с использованием фармакологических и функциональных проб.

Адрес: 150046 г. Ярославль, Ярославская государственная медицинская академия, тел. (4852)421504

D.S. Celermajer и соавт. [6] была предложена неинвазивная методика определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в условиях реактивной гиперемии плечевой или бедренной артерий и определение эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД), индуцированной сублингвальным приемом нитроглицерина.

Ряд работ, посвященных изучению изменений в системе микроциркуляции при РЗ, включает использование методики лазерной Доплеровской флоуметрии (ЛДФ). У больных системной красной волчанкой (СКВ) с антифосфолипидным синдромом в сосудах конъюнктивы отмечались преимущественно внутрисосудистые микроциркуляторные изменения, а наличие высокого уровня аКЛ IgG рассматривалось как фактор высокого риска данных изменений [7].

Стойкие нарушения микроциркуляции характерны для системной склеродермии (ССД). Ряд авторов определяют исходно низкий кровоток в сосудах микроциркуляторного русла у больных ССД по сравнению со здоровыми лицами [8]. Другие авторы отмечают, что уровень базального кровотока тесно коррелировал с числом капилляров ногтевого ложа при капилляроскопии, причем изменения были более выражены при диффузных формах ССД по сравнению с лимитированными [9].

Цель работы - изучить ремоделирование и функциональное состояние сосудистого русла на разных уровнях при системных васкулитах и установить их связь между собой.

Материал и методы

Было обследовано 65 больных с системными васкулитами: 20 с геморрагическим васкулитом (ГВ), 20 - с облитерирующим тромбангиитом (ОТ), 10 - с узелковым полиартериитом (УП), 15 - с неспецифическим аortoартериитом (НАА). 53% больных получали поддерживающие дозы глюкокортикоидов (ГК) (не более 5-10 мг/сут). Курсы пульс-терапии ГК проводились за 1 год и более до обследования. Больные с артериальной гипертензией имели контролируемый уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. Контрольная группа состояла из 30 условно здоро-

вых лиц в возрасте от 21 до 57 лет ($36,8 \pm 1,6$), сопоставимых по полу и возрасту с основными группами больных (табл. 1).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование структурного и функционального состояния сосудистой системы. Для оценки состояния магистральных сосудов выполняли триплексное ангиосканирование каротидных артерий с качественной оценкой их структуры и с измерением величины комплекса интима-медиа в средней трети общих сонных артерий.

Реактивность сосудистого русла оценивали по результатам функциональных проб на ПА под контролем УЗИ с определением ЭЗВД (проба с реактивной гиперемией) и ЭНВД (нитроглицериновая проба). УЗИ проводилось на аппарате SONOS-1500 фирмы Hewlett Packard (США) с использованием датчиков с частотой 5,5-7,5 МГц.

Микроциркуляторные нарушения в коже выявлялись с помощью ЛДФ с проведением функциональных проб (дыхательная, постуральная, окклюзионная и нитроглицериновая). Измерения проводили на аппарате ЛАКК-01 (Россия). Зондой исследования была выбрана пальмарная поверхность дистальной фаланги 3 пальца рук с обеих сторон. Рассчитывались следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), стандартное отклонение (σ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), резерв капиллярного кровотока (РКК), спектральные характеристики ЛДФ-граммы (ALF, ACF, ANF), позволяющие оценить вклад различных механизмов модуляции кровотока.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами непараметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные представлены в формате $M \pm \sigma$.

Результаты

При исследовании общих сонных артерий у пациентов с УП и НАА было выявлено достоверное увеличение ТИМ относительно группы контроля ($0,84 \pm 0,32$ мм; $0,92 \pm 0,21$ мм и $0,56 \pm 0,3$ мм, $p < 0,05$). У пациентов с ОТ и ГВ различий величины ТИМ

Таблица 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО НОЗОЛОГИЧЕСКИМ ФОРМАМ, ПОЛУ, ВОЗРАСТУ И ДАВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Форма	Число больных, чел.	Возраст (годы) ($M \pm m$)	Длительность заболевания (годы) ($M \pm m$)	Пол	
				Мужчины абс. (%)	Женщины абс. (%)
Неспецифический аortoартериит	15	$35,5 \pm 1,2$	$9,1 \pm 1,3$	5 (33,3)	10 (66,7)
Облитерирующий тромбангиит	20	$36,8 \pm 1,7$	$8,3 \pm 1,4$	20 (100)	0 (0)
Узелковый полиартериит	10	$34,7 \pm 1,8$	$9,9 \pm 1,7$	8 (80)	2 (20)
Геморрагический васкулит	20	$36,0 \pm 1,4$	$2,7 \pm 1,2$	17 (85)	3 (15)
Общее количество больных	65				
Контроль	30	$36,8 \pm 1,6$		15 (50)	15 (50)

относительно контроля не обнаружено ($0,6 \pm 0,22$ мм; $0,59 \pm 0,31$ мм, $p > 0,05$). Атероматозные бляшки без значимых гемодинамических сдвигов как показатель атеросклеротического поражения сосудистого русла были выявлены у 3 (15%) больных УП, у 6 (40%) пациентов с НАА, у 2 (10%) с ОТ и 1 (5%) с ГВ. У 90% больных поражение было односторонним. Все больные с двусторонним поражением коротких артерий относились к группе НАА.

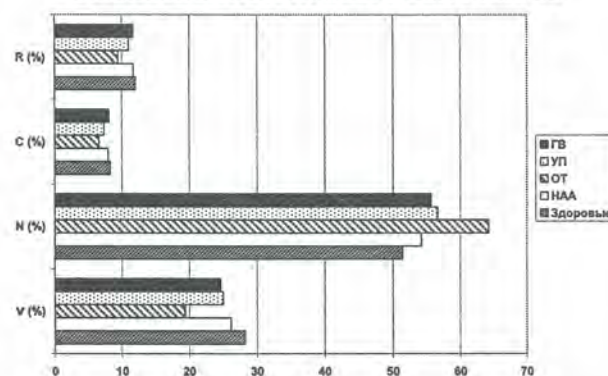
Реактивность ПА была изменена во всех группах системных васкулитов. ЭЗВД оказалась сниженной во всех группах больных (табл. 2). Наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов из группы НАА и ОТ. Реакция на нитроглицерин была адекватной только в группе ОТ, а в остальных была ниже контрольных значений. Во всех группах больных реактивная гиперемия вызывала один из 3^х вариантов ответа ПА: нормальный, выражающийся в адекватной вазодилатации (более 10%), недостаточный (вазодилатация менее 10%) и парадоксальный (вазоконстрикция). Адекватная вазодилатация встречалась у 4 (20%) пациентов с ГВ, у 6 (60%) с УП и 6 (30%) с ОТ. У пациентов из группы НАА нормальной реакции ПА не отмечено. В свою очередь, парадоксальная вазоконстрикторная реакция наблюдалась у 2 (10%) пациентов с ГВ, у 12 (80%) с НАА, у 3 (33%) с УП и 5 (25%) с ОТ. Парадоксальные гемодинамические изменения, выявленные у большинства больных НАА, можно объяснить поражением проксимальных отделов сосудистого русла, включая дугу аорты.

Изменения реактивности ПА касались не только индуцированной вазодилатации, но и выражались снижением чувствительности эндотелия к реактивной гиперемии. Коэффициент чувствительности (КЧ) в среднем был ниже во всех группах больных. Даже у пациентов с нормальными показателями вазодилатации КЧ оказался меньше контрольных значений (табл. 2).

Исследование базальной микроциркуляции показало достоверное увеличение уровня параметра микроциркуляции (ПМ) в группах НАА, УП и

ОТ [$7,22 \pm 0,14$, $9,23 \pm 1,27$ и $7,63 \pm 0,63$ перфузионные (пер.) ед; $p < 0,05$]. При проведении функциональных проб основные показатели микроциркуляции в группе больных ГВ достоверно не отличались от группы контроля. При проведении дыхательной пробы уровень ПМ в группах больных НАА, УП и ОТ был достоверно выше контрольных значений ($9,35 \pm 3,05$, $8,35 \pm 2,22$ и $7,37 \pm 0,13$ ед; $p < 0,05$). Уровень ПМ при проведении окклюзионной пробы превышал контрольные значения лишь в группах УП и ОТ ($13,18 \pm 0,78$ и $11,5 \pm 0,03$ ед; $p < 0,05$), а при постуральной пробе различия были выявлены только в группе ОТ ($7,93 \pm 0,13$ ед; $p < 0,05$). Функциональные пробы позволяют оценить основные механизмы модуляции кровотока, напряжение или декомпенсация которых приводили к нарушениям в системе микроциркуляции. Среди механизмов модуляции выделяют активные [вазомоторный (V) и нейрогенный (N)] и пассивные [сердечный (C) и респираторный (R)], причем последние имели меньшее значение при микроциркуляторных расстройствах (рис. 1).

Рисунок 1
ВКЛАД РАЗНЫХ МЕХАНИЗМОВ В МОДУЛЯЦИЮ
ТКАНЕВОГО КРОВОТОКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ОККЛЮЗИОННОЙ ПРОБЫ У БОЛЬНЫХ СВ



Примечание: Механизмы модуляции кровотока: R – респираторный, C – сердечный, N – нейрогенный, V – вазомоторный

Таблица 2
ПАРАМЕТРЫ ВАЗОРЕАКТИВНОСТИ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ ВАСКУЛИТАМИ (СВ)

Показатель	КОНТРОЛЬ	ГВ	НАА	УП	ОТ
ЭЗВД(%) 15-30"	10,02±8,4	2,63±1,9*	-6,68±3,16*	2,5±1,4*	2,7±1,7*
2'	11,09±5,2	7,28±3,3*	-3,12±2,3*	10,0±2,2*	6,46±3,9*
Мах	14,71±4,53	7,28±3,3*	-9,22±3,25*	10,81±2,73*	6,46±3,9*
ЭНВД(%)	19,05±6,2	13,96±5,5*	2,86±1,5*	2,5±1,46*	15,59±4,4
КЧ	12,9±11,6	9,55±10,0*	-9,0±28,4*	5,69±1,5*	5,67±3,6*

Примечания: ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация

КЧ – коэффициент чувствительности

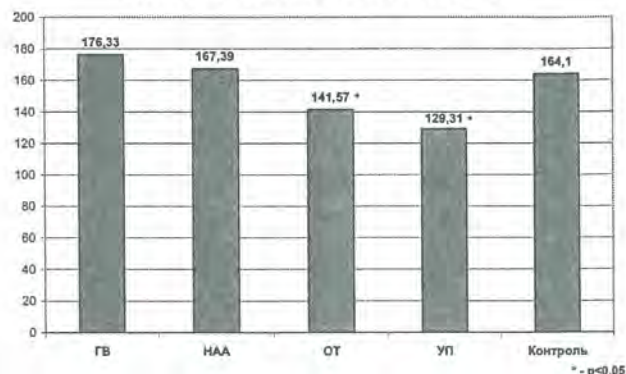
* $p < 0,05$

У больных системными васкулитами выявлены разноплановые изменения в системе механизмов модуляции кровотока. Так, в группе ГВ у большинства пациентов (95%) показатели микроциркуляции при проведении функциональных проб не отличались от группы контроля и лишь у 1 пациента превышали (5%) контрольные значения за счет напряжения активных механизмов модуляции кровотока. Наиболее разнообразные и значимые нарушения микроциркуляции наблюдались у пациентов с ОТ и УП. У 35% и 70% больных соответственно отмечено снижение вазомоторного и усиление нейrogenного механизмов модуляции. В группе НАА у 53,3% показатели микроциркуляции и напряжения различных механизмов модуляции кровотока находились в пределах контрольных значений. У 33,4% отмечалась активация основных показателей, у 13,3% - снижение или парадоксальная реакция на проведение функциональных проб.

При комплексной оценке исходного состояния микроциркуляции и реактивности дистального звена сосудистого русла становится возможным определить гемодинамический тип микроциркуляции у конкретного больного. По данным различных авторов [9], в том числе - собственным, выделяют 4 гемодинамических типа: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойно-статический. Вышеизложенные нарушения в системе модуляции кровотока играют непосредственную роль в формировании того или иного гемодинамического типа микроциркуляции. В группах системных васкулитов наиболее часто встречался гиперемический тип. Исключение составляла группа ГВ, где преобладал нормоциркуляторный тип микрогемодинамики. Наиболее тяжелые расстройства микроциркуляции были связаны со спастическим и застойно-статическим типом гемодинамики как наименее эффективными. Функциональное состояние эндотелия микроциркуляторного русла можно оценить по резерву капиллярного кровотока (РКК) при окклюзионной пробе. Показатель РКК был достоверно ниже в группах УП и ОТ (рис. 2).

Изменения ТИМ были связаны с длительностью течения болезни и степенью активности ($r=0,54$ и $r=0,42$, $p<0,05$), а также средним артериальным давлением ($r=0,61$, $p<0,05$). Выявленные взаимосвязи показали, что на ЭЗВД негативно влияют такие факторы, как длительность заболевания ($r=-0,56$), уровень систолического АД ($r=-0,89$), индекс клинической активности ($r=-0,68$), общевоспалительный синдром: лихорадка ($r=-0,44$) и СОЭ ($r=-0,7$), повы-

Рисунок 2
ПОКАЗАТЕЛЬ РЕЗЕРВА КАПИЛЛЯРНОГО КРОВОТОКА ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ



шение уровня циркулирующих иммунных комплексов ($r=-0,51$). Корреляционный анализ показал, что изменения сосудистого русла на различных уровнях взаимосвязаны. Так, ТИМ сонных артерий отрицательно коррелировал с ЭЗВД ПА ($r=-0,54$, $p=0,023$), ЭЗВД ПА с РКК по данным окклюзионной пробы ($r=0,49$, $p=0,019$), ЭНВД ПА с РКК по данным нитроглицериновой пробы ($r=0,58$, $p=0,03$).

Заключение

ЭЗВД была снижена при всех формах системных васкулитов, а наиболее выраженные нарушения определились в группах больных НАА и УП. ЭНВД также снижалась во всех группах больных за исключением группы ОТ. Снижение КЧ к реактивной гиперемии может расцениваться как один из вариантов эндотелиальной дисфункции. Наиболее тяжелые изменения реактивности ПА, проявляющиеся парадоксальным вазоконстрикторным ответом на реактивную гиперемию, обнаружены во всех группах больных, но преобладали у больных НАА.

В системе микроциркуляции выделены преобладающие гемодинамические типы микроциркуляции: при ГВ - нормоциркуляторный, при НАА - нормоциркуляторный и гиперемический, при ОТ и УП - гиперемический. Наиболее существенное снижение функционального состояния микроциркуляторного русла отмечалось у больных ОТ и УП.

Показатели ремоделирования и нарушения функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях во всех группах больных имели общие корреляционные связи с основными клиническими проявлениями и между собой, указывая на общность патогенетических механизмов, которые связаны с поражением эндотелия сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда М.В., Тлепушков И.К. О диагностике претромботического состояния системы гемостаза. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2001, 5, 19-21.
2. Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов Е.Л. и соавт. Антиген фактора Виллебранда при системных васкулитах. *Тер.архив*, 1993, 5, 15-19.
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2004, 44 (11), 55-60.
4. Dzau V., Bernstein K., Celermajer D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am.J.Cardiol.*, 2001, 88, suppl. L, 1-20.
5. Bots M.L. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr.Med.Res.Opin.*, 2006, 22(11), 2181-2190.
6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340, 1111-1115.
7. Dragagna G., Saponaro A., Valentini F. et al. Cutaneous microcirculation in systemic sclerosis. Morpho-functional research using capillaroscopy and laser-Doppler. *Minerva Cardioangiol.*, 1993, 4(11), 493-499.
8. Seifalian A.M., Syansby G., Jackson A. et al. Comparison of laser Doppler perfusion imaging for assessment of blood flow in human skin. *Eur. J.Vasc.Surg.*, 1994, 8 (1), 65-69.
9. Алекперов Р.Т., Мач Э.С. Капилляроскопическая оценка нарушений микроциркуляции при системной склеродермии. *Научно-практич.ревматол.*, 2001, 3, 6.

Поступила 25.12.06

Abstract

N.P. Shilkina, O.A. Molodkina, A.A. Vinogradov

Vascular system changes and functional state of endothelium in systemic vasculitides.

Objective. To assess by noninvasive methods degree, character and relationship of structural and functional endothelium state disturbances in different regions of vascular bed in systemic vasculitides.

Material and methods. 65 pts with systemic vasculitides were examined: 20 with hemorrhagic vasculitis (HV), 20 – with thromboangitis obliterans (TO), 10 – with polyarteritis nodosa (PN), 15 – with Takayasu arteritis (TA). 30 conditionally healthy persons were included in the control group. Carotid angioscanning with intima-media complex thickness (IMT) measurement and functional tests on brachial artery under sonographic control using SONOS-1500 apparatus with assessment of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation were performed. Intracutaneous blood flow was examined by laser Doppler flowmetry with functional tests using LAKK-01 apparatus.

Results. Examination of common carotid arteries showed significant increase of IMP in pts with PN and TA. Pts with HV and TO did not differ from control. Endothelium-dependent vasodilatation was decreased in all groups of pts. The most prominent changes were revealed in TA and TO. Response to nitroglycerine was normal only in pts with TO. In other groups it was decreased. Endothelium sensitivity to reactive hyperemia was decreased. Hyperemic type of microcirculation prevailed in groups with systemic vasculitides but in HV group microcirculation was mainly normal. Capillary blood flow reserve was significantly lower in PN and TO. Correlation relationship was revealed between main IMP, brachial artery reactivity measures and skin microcirculation.

Conclusion. Structural and functional endothelium state disturbances of different regions of vascular bed revealed in systemic vasculitides are interconnected what proves their participation in endothelium damage in these diseases.

Key words: *systemic vasculitides, intima-media complex, endothelium-dependent vasodilatation, microcirculation*