

Е.Н. Амосова¹
О.Б. Яременко¹
И.Г. Матиящук²
В.И. Захарова²

¹Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Киев

²Александровская клиническая
больница, Киев

Ключевые слова:

системная красная волчанка,
эндотелийзависимая
и эндотелийнезависимая
вазодилатация, атеросклероз.

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ И ЭНДОТЕЛИЙНЕЗАВИСИМОЙ ВАЗОРЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Резюме. Цель. Оценить состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой регуляции сосудистого тонуса у больных системной красной волчанкой (СКВ) по данным проб с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация — ЭНВД) и изучить взаимосвязь между выраженностью дисфункции эндотелия и наличием потенциальных специфических для СКВ факторов риска развития атеросклероза.

Методы исследования. Оценку ЭЗВД и ЭНВД проводили методом ультразвукового сканирования плечевой артерии у 82 больных (72 женщины и 10 мужчин) с достоверным диагнозом СКВ. Возраст больных составлял от 19 до 63 лет, средняя продолжительность заболевания — $9,98 \pm 1,36$ года. В контрольную группу вошли 28 практически здоровых лиц.

Результаты. В исходном состоянии диаметр плечевой артерии в основной и контрольной группах существенно не отличался. У больных СКВ выявлено достоверное снижение ЭЗВД на 31%, величины ЭНВД в двух группах были одинаковыми. Наиболее выраженное снижение ЭЗВД отмечали при наличии нефрита и особенно нефротического синдрома (на 42,2 и 64,7% соответственно), синдрома Рейно (в 2,8 раза; также была снижена ЭНВД в 1,5 раза) и при продолжительности болезни >10 лет. Выявлено корреляционную связь между продолжительностью болезни и состоянием ЭЗВД ($r=-0,4$). Средние значения ЭЗВД были достоверно снижены у больных с повышенным уровнем С-реактивного белка — СРБ (на 35,3%), антинуклеарного фактора — АНФ (на 34,5%) и антитела к нативной ДНК — АТ-нДНК (на 25,9%).

Выводы. Для больных СКВ свойственно нарушение преимущественно ЭЗВД. Наиболее выраженное ее нарушение отмечают у пациентов с нефритом, особенно с нефротическим синдромом, и синдромом Рейно, при наличии которого выявляют также значительное снижение ЭНВД. Отмечена обратная корреляционная связь между продолжительностью заболевания и состоянием ЭЗВД. Повышение уровня СРБ, АНФ и АТ-нДНК ассоциируется с ухудшением ЭЗВД.

ВСТУПЛЕНИЕ

Высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в результате атеросклеротического поражения сосудов продолжает вызывать пристальный интерес ученых различных специальностей. В свете воспалительной теории атеросклероза представляется особенно актуальным изучение его взаимосвязи с аутоиммунными заболеваниями, таким как системная красная волчанка (СКВ).

СКВ — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компо-

нентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов. Успехи терапии за последние десятилетия способствовали увеличению продолжительности жизни больных СКВ. Одной из ведущих причин смерти пациентов с СКВ в настоящее время является кардиоваскулярная патология, обусловленная преждевременным развитием атеросклеротического поражения сосудов. Сердечно-сосудистые заболевания как причина летальности больных СКВ составляют по данным разных авторов от 4 до 76%. Клинические проявления атеросклероза (стенокардия, инфаркт миокарда, поражение мозговых и периферических артерий) выяв-

ляют примерно у 20% пациентов. Средний возраст больных СКВ, при котором развивается ИМ, составляет 49 лет, что на 20 лет меньше, чем в популяции (Bruce I.N. et al., 2000). Субклинические формы заболевания регистрируют значительно чаще — у 35–40% пациентов.

Задолго до клинических проявлений атеросклероза в интимае и субэндотелиальном слое артерий запускается сложный патогенетический механизм формирования атеромы, многие звенья которого неясны до сих пор. Остановка или замедление атерогенеза именно на доклинической стадии считается чрезвычайно перспективным способом снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Хотя механизмы раннего атерогенеза у больных СКВ окончательно не установлены, однако считается, что важная роль принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции в условиях постоянной стимуляции эндотелиальных клеток провоспалительными факторами (цитокинами, аутоантителами, активированными лимфоидными клетками) (Bijl M., 2003).

Дисфункция эндотелия — это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, антипролиферативных факторов (простациклин, тканевый активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных агентов (эндотелин, супероксид-анион, тромбосан А, ингибитор тканевого активатора плазминогена).

Для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса D.S. Celermajer и соавторы (1994) предложили метод, предусматривающий оценку эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по степени расширения плечевой или бедренной артерии в условиях реактивной гиперемии (потокзависимая вазодилатация). Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии. Реактивная гиперемия моделируется манжеточной окклюзией плечевой артерии на 4–5 мин. Оценка вазодилатации проводят ультразвуковым (УЗ) сосудистым датчиком высокого разрешения по изменению диаметра сосуда. В норме плечевая артерия расширяется на 0,2–0,5 мм. Средняя ошибка метода составляет 0,04 мм, а максимальная не превышает 0,1 мм. Для изучения эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) авторы предложили проводить аналогичные измерения в условиях пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина.

Если частоту выявления различных факторов риска развития атеросклероза, частоту выявления поздних стадий атеросклеротического поражения сосудов и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при СКВ изучали многие авторы, то дисфункции эндотелия как наиболее раннему маркеру атерогенеза посвящены единичные исследования. При этом одни авторы (Lima D.S. et al., 2002; Rajagopalan S. et al., 2003) отмечали существенное снижение ЭЗВД у больных СКВ по сравнению

с контрольной группой, другие (De Leeuw K. et al., 2006) не выявили подобных изменений. Получены также противоречивые результаты зависимости развития эндотелиальной дисфункции от клинических особенностей, иммунологической активности заболевания.

Цель настоящего исследования — оценка состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой регуляции сосудистого тонуса у больных СКВ по данным проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином, а также изучение взаимосвязи между выраженностью дисфункции эндотелия и наличием потенциальных специфических для СКВ факторов риска развития атеросклероза.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 82 больных с достоверным диагнозом СКВ по критериям Американской коллегии ревматологов (1982; 1997), находившихся на стационарном лечении в Городском ревматологическом центре на базе Александровской клинической больницы г. Киева. Критериями включения в исследование были I и II степень активности СКВ. Критериями исключения являлись III степень активности СКВ, хроническая почечная недостаточность II–IV стадии. Среди обследованных пациентов были 72 (87,8%) женщины и 10 (12,2%) мужчин. Возраст пациентов колебался от 19 до 63 лет (в среднем — $42,4 \pm 2,2$ года), продолжительность заболевания — от 2 до 35 лет (в среднем — $9,98 \pm 1,36$ года). Длительность терапии глюкокортикоидами (ГК) составляла от 1 года до 27 лет, в среднем — $7,88 \pm 1,09$ года. Суточная доза ГК по преднизолону на время обследования составляла от 2,5 до 22,5 мг (в среднем — $12,93 \pm 0,89$ мг). В контрольную группу вошли 28 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Оценку функции эндотелия проводили по модифицированной методике, предложенной D.S. Celermajer и соавторами (1994), на УЗ-сканере Aloka 5000 Pro Sound (Япония) линейным датчиком с рабочей частотой 13 МГц. Сканирование правой плечевой артерии проводили на 2–10 см выше локтевого сгиба, манжету тонометра накладывали на плечо выше места локализации артерии. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока. Диаметр плечевой артерии определяли как расстояние между передней и задней стенками артерии на границе интима сосуда/поток. Измерение диаметра проводили в конечно-диастолической фазе кровотока, которую определяли в момент появления зубца R на ЭКГ, синхронизированной с УЗ-изображением. ЭЗВД определяли на 90-й секунде после 5 мин компрессии плечевой артерии давлением на 50 мм рт. ст. выше уровня систолического артериального давления у этого больного путем расчета процента изменения диаметра артерии в сравнении с исходным. ЭНВД определяли как процент максимального расширения артерии в течение 5 мин после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли полуколичественным агглюти-

национным тестом, антинуклеарный фактор (АНФ) и антитела к нативной ДНК (АТ-нДНК) — иммуноферментным методом. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel для Windows с расчетом средних значений, стандартного отклонения, корреляционного анализа по Пирсону. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам в исходном состоянии диаметр плечевой артерии в группе больных СКВ ($3,2 \pm 0,1$ мм) и контрольной группе ($3,4 \pm 0,1$ мм) существенно не различался. В пробе с реактивной гиперемией выявлено достоверное нарушение вазорегулирующей функции эндотелия в основной группе: ЭЗВД была снижена на 31% по сравнению со здоровыми лицами (соответственно $8,0 \pm 1,0$ и $11,6 \pm 0,3\%$; $p < 0,001$) (рисунок). В то же время средние величины ЭНВД в двух группах были практически одинаковыми ($20,8 \pm 1,9$ и $21,4 \pm 0,7\%$; $p > 0,05$) (Lima D.S. et al., 2002; El-Magadmi M. et al., 2004; Kiss E. et al., 2006; Wright S.A. et al., 2006; Piper M.K. et al., 2007).

Полученные нами данные согласуются с результатами нескольких других исследований (Lima D.S. et al., 2002; El-Magadmi M. et al., 2004; Kiss E. et al., 2006; Wright S.A. et al., 2006; Piper M.K. et al., 2007), в которых также отмечено снижение ЭЗВД у больных СКВ. Полагают, что развитие эндотелиальной дисфункции при СКВ связано с иммунными сдвигами, в частности с повышением уровня цитокинов, аутоантител, иммунных комплексов, крипреципитинов, повышением концентрации ряда маркеров гиперкоагуляции (фибриноген, тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1, D-димер, фактор Виллебранда) (Bruce I.N. et al., 2000). Так, провоспалительные цитокины (особенно ФНО- α) угнетают способность эндотелиоцитов продуцировать NO и простаглицлин, нарушая дилататорную, антиагрегантную и антитромбогенную функции эндотелия. Они оказывают воздействие на эндотелий посредством активации ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который регулирует экспрессию генов, ответственных за воспалительный и иммунный ответы, и продукцию молекул адгезии, моноцитарного хемотаксического фактора, интерлейкина-6. Отмечаемые в условиях острого воспаления нарушения ЭЗВД трактуются как следствие либо угнетения способности эндотелия продуцировать оксид азота, либо снижения его биодоступности в результате инактивации свободными радикалами. В отдельных работах (Busse R. et al., 1995) показано, что при этом изменяются функциональные свойства не только эндотелия, но и гладкомышечных клеток, прежде всего снижается их чувствительность к эндотелиальному фактору расслабления — NO. Вероятно, отсутствие в нашей когорте больных изменений средних величин ЭНВД связано с тем, что оценку вазорегуляции проводили в условиях хронического, в целом медикаментозно компенсированного, а не острого воспаления, как в указанных исследованиях.

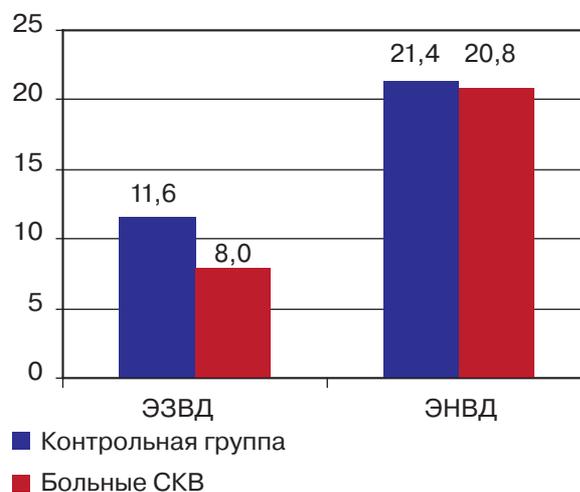


Рисунок. Средние величины ЭЗВД и ЭНВД у больных СКВ и в контрольной группе

Результат анализа состояния ЭЗВД и ЭНВД в зависимости от клинико-лабораторных особенностей СКВ (таблица) свидетельствует, что наиболее выраженное ухудшение вазорегулирующей функции эндотелия отмечали при большой длительности заболевания, наличии нефрита и синдрома Рейно. Так, у больных с длительностью СКВ > 10 лет величины ЭЗВД были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой (на 54,6%) и по сравнению с подгруппой больных с длительностью заболевания от 6 до 10 лет (на 50,9%). При корреляционном анализе выявлена средней силы обратная корреляционная связь между длительностью заболевания и состоянием ЭЗВД ($r = -0,4$; $p < 0,0005$).

Наличие люпус-нефрита также ассоциировалось со значительным ухудшением ЭЗВД (на 42,2% по сравнению с контролем). В подгруппе больных с нефротическим синдромом этот показатель был снижен в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и в 2,2 раза по сравнению с больными без нефрита ($p < 0,05$). Поражение почек, в том числе при СКВ, является хорошо известным фактором риска развития дисфункции эндотелия и атеросклероза и реализует свое действие посредством повышения артериального давления, уровней фибриногена, иммунных комплексов, антифосфолипидных антител, гиперлипидемии, включая раннее накопление в крови окисленных форм липопротеинов низкой плотности (Font J. et al., 1999; Falaschi F. et al., 2001; Frostegard J. et al., 2005). Наблюдающееся при этом повреждение эндотелиоцитов сопровождается снижением секреции NO и относительным или абсолютным увеличением синтеза сосудосуживающих, агрегационных и пролиферативных факторов.

Наиболее демонстративные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия отмечали у больных с синдромом Рейно: средние величины ЭЗВД были снижены в 2,8 и 2,3 раза по сравнению с контролем и альтернативной подгруппой соответственно. В отличие от других категорий больных СКВ, при наличии синдрома Рейно в пробе с нитроглицерином выявлено достоверное снижение и ЭНВД (в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами и в 1,6 раза по сравнению

Состояние ЭЗВД и ЭНВД в зависимости от клинико-лабораторных особенностей СКВ

Клинические и лабораторные параметры	ЭЗВД, %	p ₁	p ₂		ЭНВД, %	p ₁	p ₂	
Контроль (n=28)	11,6±0,3	p<0,001			21,4±0,7	нд		
Все больные СКВ (n=82)	8,0±1,1				20,8±1,9			
Длительность заболевания 1 год–5 лет (n=35)	9,2±2,2	нд	нд		21,2±3,0	нд	нд	
Длительность заболевания 6–10 лет (n=18)	10,8±1,9	нд			21,0±4,4	нд		
Длительность заболевания >10 лет (n=29)	5,3±1,2	p<0,001		p<0,05	нд	20,2±3,4	нд	нд
Люпус-нефрит (n=32)	6,7±1,3	p<0,001			19,2±2,6	нд		
в том числе с нефротическим синдромом (n=6)	4,1±1,3	p<0,001			21,8±6,3	нд		
Без поражения почек (n=50)	8,9±1,7	нд	нд	p<0,05	нд	21,8±2,7	нд	нд
С синдромом Рейно (n=25)	4,2±0,8	p<0,001			14,3±2,3	p<0,05		
Без синдрома Рейно (n=57)	9,7±1,5	нд			23,5±2,4	нд	p<0,05	
I степень активности (n=56)	6,1±0,9	p<0,001			18,4±1,8	нд		
II степень активности (n=26)	9,0±1,7	нд			21,6±3,1	нд	нд	
СРБ = 12–384 мг/л (n=62)	7,5±1,4	p<0,05			18,9±1,7	нд		
СРБ = 0–6 мг/л (n=20)	9,6±1,8	нд			21,2±3,7	нд	нд	
АНФ позит. (n=54)	7,6±1,1	p<0,001			21,0±2,4	нд	нд	
АНФ отриц. (n=14)	9,9±5,0	нд			20,3±5,0	нд	нд	
АТ-нДНК позит. (n=42)	8,6±1,3	p<0,05			25,4±3,1	нд	нд	
АТ-нДНК отриц. (n=30)	9,7±3,6	нд			22,7±5,3	нд	нд	

p₁ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – достоверность различий между подгруппами больных СКВ; нд – недостоверно.

с больными без синдрома Рейно). Это свидетельствует о патологических изменениях вазорегулирующей функции не только эндотелия, но и гладкомышечных клеток. Полагают, что ответственные за развитие синдрома Рейно физические и химические стимулы вызывают эндотелийзависимый вазоконстрикторный эффект путем высвобождения эндотелина. Эндотелин взаимодействует со специфическими рецепторами на гладкомышечных клетках и индуцирует повышение содержания ионов кальция, ведущих к вазоконстрикции. Важным патофизиологическим фактором регуляции кровотока является также снижение выработки эндотелийзависимого NO. Повреждение эндотелия сопровождается выделением фактора Виллебранда, который воздействует на тромбоциты, участвует в коагуляционном каскаде и рассматривается в качестве маркера сосудистого поражения. По-видимому, важная роль в генезе дисфункции гладкомышечных клеток принадлежит нарушениям нейропептидных механизмов вазомоции и хроническому реперфузионному повреждению тканей.

Известно, что повышение уровня СРБ является важным независимым фактором развития дисфункции эндотелия и атеросклероза. Некоторые авторы (Wright S.A. et al., 2006; Karadag O. et al., 2007) отмечали у больных СКВ обратную зависимость между уровнями СРБ и величинами потокзависимой вазодилатации. Полученные нами данные в целом подтверждают указанную закономерность: средние значения ЭЗВД у больных с повышенным уровнем СРБ были снижены на 35,3% по сравнению с контролем (p<0,05), в то время как у больных с нормальным уровнем СРБ различия по сравнению со здоровыми лицами были недостоверными. Однако значимая корреляционная зависимость между величинами СРБ и ЭЗВД не выявлена (r=0,10; p>0,05). Возможно, текущие значения СРБ у получающих лечение больных недостаточно четко отражают влияние хронического воспалительного процесса на формирование дисфункции эндотелия или же это влияние маскируется другими факторами.

Согласно полученным нами данным наличие маркеров иммунологической активности СКВ ассо-

цируется с развитием эндотелиальной дисфункции: у больных, позитивных по АНФ и АТ-нДНК, значения ЭЗВД соответственно на 34,5 и 25,9% ниже, чем в контрольной группе. Эти результаты согласуются с представлениями о важной патогенетической роли аутоантител в атерогенезе при СКВ. Вместе с тем корреляционная связь между титрами АНФ, АТ-нДНК и величинами ЭЗВД была несущественной (соответственно r=0,10 и r=0,19; p>0,05).

Выявленное нами снижение ЭЗВД у больных СКВ I степени активности, в отличие от пациентов со II степенью, может быть связано с тем, что подгруппу больных с низкой активностью СКВ составили лица, у которых чаще диагностировали поражение почек (46,4% по сравнению с 23,1% при II степени активности; p<0,05), в том числе с нефротическим синдромом (соответственно 7,1 и 0%; p<0,05), у пациентов был несколько выше уровень АТ-нДНК (соответственно 22,4±11,8 и 2,1±0,9 ед./л; p>0,05).

ВЫВОДЫ

1. У больных СКВ нарушена вазорегулирующая функция эндотелия, что проявляется снижением ЭЗВД в среднем на 31% по сравнению со здоровыми лицами.

2. Ухудшение ЭЗВД наиболее выражено у больных с поражением почек, особенно с нефротическим синдромом, и наличием синдрома Рейно, а также нарастает по мере увеличения продолжительности заболевания.

3. Повышение уровней СРБ, АТ-нДНК и АНФ ассоциируется с более выраженными нарушениями вазорегулирующей функции эндотелия, хотя значимая корреляционная связь между параметрами воспалительной и иммунологической активности СКВ и величинами ЭЗВД отсутствует.

4. Больным СКВ в целом несвойственны нарушения вазорегулирующей функции гладкомышечных клеток, за исключением пациентов с синдромом Рейно, у которых ЭНВД снижена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами.

ЛИТЕРАТУРА

- Bijl M.** (2003) Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in autoimmune diseases. *Neth. J. Med.*, 61: 273–277.
- Bruce I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B.** (2000) Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.*, 26: 257–278.
- Busse R., Fleming J.** (1995) Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation. *Amer. Med.*, 27: 331–340.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al.** (1994) Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Amer. Coll. Cardiology*, 24: 1468–1474.
- De Leeuw K., Freire B., Smit A.J. et al.** (2006) Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 15: 675–682.
- El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y. et al.** (2004) Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation.*, 110: 399–404.
- Falaschi F., Ravelli A., Martingnon A. et al.** (2001) Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 43: 1405–1409.
- Font J., Ramos-Casals, Cervera R. et al.** (1999) Cardiovascular risk factors and long-term outcome of lupus nephritis. *Q. J. Med.*, 92: 211–218.
- Frostegard J., Svenungsson E., Wu R. et al.** (2005) Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum.*, 52: 192–200.
- Karadag O., Calguneri M., Atalar E. et al.** (2007) Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Rheumatol.*, 26: 695–699.
- Kiss E., Soltesz P., Der H. et al.** (2006) Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J. Autoimmun.*, 27: 211–217.
- Lima D.S., Lima V.C., Miranda F.Jr et al.** (2002) Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 29: 292–297.
- Piper M.K., Raza K., Nuttall S.L. et al.** (2007) Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 16: 84–88.
- Rajagopalan S., Somers E.C., Brook R.D. et al.** (2003) Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood.*, 103: 3677–3683.
- Wright S.A., O'Prey F.M., Rea D.J. et al.** (2006) Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*, 26: 2281–2287.

СТАН ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ТА ЕНДОТЕЛІЙНЕЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОРЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

К.М. Амосова, О.Б. Яременко, І.Г. Матіяшчук, В.І. Захарова

Реферат. Мета. Оцінити стан ендотеліязалежної та ендотелієнезалежної регуляції судинного тону у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) за даними проб з реактивною гіперемією (ендотеліязалежна вазодилатація — ЕЗВД) та нітрогліцерином (ендотелієнезалежна вазодилатація — ЕНВД) та вивчити взаємозв'язок між вираженістю дисфункції ендотелію та наявністю потенційних специфічних для СЧВ факторів ризику розвитку атеросклерозу.

Методи дослідження. Оцінку ЕЗВД і ЕНВД проводили методом ультразвукового скану-

вання плечової артерії у 82 хворих (72 жінки та 10 чоловіків) з достовірним діагнозом СЧВ. Вік хворих становив від 19 до 63 років, середня тривалість захворювання — $9,98 \pm 1,36$ року. До контрольної групи увійшли 28 практично здорових осіб.

Результати. У вихідному стані діаметр плечової артерії в основній та контрольній групах суттєво не відрізнявся. У хворих на СЧВ виявлено достовірне зниження ЕЗВД на 31%, величини ЕНВД у двох групах були однаковими. Найбільш виражене зниження ЕЗВД відзначали за наявності нефриту і особливо нефротичного синдрому (на 42,2 і 64,7% відповідно), синдрому Рейно (у 2,8 раза; також була зниженою ЕНВД у 1,5 раза) і за тривалості хвороби >10 років. Виявлено кореляційний зв'язок між тривалістю хвороби та станом ЕЗВД ($r = -0,4$). Середні значення ЕЗВД були достовірно знижені у хворих з підвищеним рівнем С-реактивного білка — СРБ (на 35,3%), антинуклеарного фактора — АНФ (на 34,5%) та антитіла до нативної ДНК — АТ-нДНК (на 25,9%).

Висновки. Для хворих на СЧВ властиве порушення переважно ЕЗВД. Найбільш виражене її погіршення відзначають у пацієнтів з нефритом, особливо з нефротичним синдромом, і синдромом Рейно, за наявності якого виявляють також значне зниження ЕНВД. Відзначено зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю хвороби та станом ЕЗВД. Підвищення рівня СРБ, АНФ та АТ-нДНК асоціюється з погіршенням ЕЗВД.

Ключові слова: системний червоний вовчак, ендотеліязалежна та ендотелієнезалежна вазодилатація, атеросклероз.

ENDOTHELIUM-DEPENDENT AND ENDOTHELIUM-INDEPENDENT VASOREGULATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

K.N. Amosova, O.B. Iaremenko, I.G. Matiashchuk, V.I. Zaharova

Summary. Objective. To estimate state of endothelium-dependent and endothelium-independent regulation of vascular tone in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) according to reactive hyperemia test (endothelium-dependent vasodilation — EDVD) and with nitroglycerine (endothelium-independent dilation — EIVD) and to study interrelation between intensity of endothelium dysfunction and presence of potential specific SLE risk factors of atherosclerosis development.

Methods. 82 patients with valid SLE diagnosis I and II activity of the disease were examined with ultrasonographic scan of brachial artery to estimate EDVD and EIVD. There were 72 (87,8%) women and 10 (12,2%) men in the age from 19 to 63 years. Average disease duration was $9,98 \pm 1,36$ yrs. A control group was 28 healthy persons, sex and age comparable with the basic group.

Results. There was not significant difference in initial diameter of brachial artery between SLE patients group ($3,2 \pm 0,1$ mm) and the control group ($3,4 \pm 0,1$ mm). In the test with reactive hyperemia significant impaired endothelial function was exposed in the basic group: EDVD was reduced on 31% as compared to healthy persons. At the same time average EVD in two groups did not differ significantly ($p > 0,05$). Analysis of EDVD and EVD subject to clinical-laboratory features of SLE showed that the most expressed worsening of vascular-regulated function of endothelium has been observed in case of presence nephrite and, especially, nephrotic syndrome (EDVD decreased accordingly in 42,2% and 64,7% as compared to control), syndrome Raynaud's (EDVD decreased in 2,8, and also worsening of ENVD in 1,5 as compared to healthy persons) and the disease durations more than 10 years. Invert correlation between disease duration and state of EDVD ($r = -0,4$) was found. Mean values of EDVD in patients with increased level of CRP were significant reduced on 35,3%, in patients that ANA and ds-DNS positive value

of EDVD — on 34,5% and 25,9% below accordingly, than in a control group.

Conclusion. Decreased EDVD is peculiar to patients with SLE, exposed through ultrasonographic scan of brachial artery in a test with reactive hyperemia. The most expressed worsening of EDVD was observed in a case of nephrite presence, especially in the patients sub-group with nephrotic syndrome. Both EDVD and EVD declined significantly in patients with SLE and syndrome Raynaud's. There is invert correlation between disease duration and state of EDVD.

Key words: systemic lupus erythematosus, endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation, atherosclerosis.

Адрес для переписки:

Амосова Екатерина Николаевна
01001, Киев, ул. Шелковичная, 39/1, корп. 10
Александровская клиническая больница Киева, кафедра внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Повышенный риск развития рака легких у пациентов с ревматоидным артритом: результаты крупного случай-контролируемого исследования среди ветеранов США

Khurana R., Wolf R., Berney S., Caltido G., Hayat S., Berney S.M. (2008) Risk of Development of Lung Cancer Is Increased in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Case Control Study in US Veterans. *J. Rheumatol.*, 35: 1704–1708.

Цель исследования — оценить частоту возникновения рака легких у больных ревматоидным артритом (РА) в популяции ветеранов США. Известно, что у пациентов с ревматическими заболеваниями отмечают повышенный риск развития как лимфопролиферативных заболеваний, так и малигнизации некоторых внутренних органов. Нами проведено ретроспективное случай-контролируемое исследование с использованием проспективно собранных данных из сети Veterans Integrated Service (VISN) в 1988–2004 гг. Для анализа взаимосвязи рака легких и РА нами были обработаны данные 483 721 пациентов. Поиск пациентов проводили по диагнозам РА и рак легких, основанным на международных классификационных кодах заболеваний (МКЗ). При этом выявлено 8768 (1,81%) пациентов с диагнозом РА (МКЗ код 714.0), 7280 (1,5%), пациентов с раком легких (МКЗ код 162.0), 247 пациентов с наличием как РА, так и рака легких, 7033 — рака легких, но без РА. С целью выравнивания пациентов по полу, возрасту, расе, курению табака и воздействию асбеста применяли логистический регрессионный анализ. Статистическая обработка предусматривала определение 5% уровня достоверности.

По нашим данным наличие диагноза РА определяло достоверную взаимосвязь этого диагноза и рака легких в исследуемой нами популяции. Больные РА имеют на 43% (соотношении odds — 1,43) выше риск развития рака легких по сравнению с популяцией пациентов без РА, после выравнивания по ковариантам.

Результаты нашего исследования продемонстрировали достоверно положительную взаимосвязь между РА и развитием рака легких в популяции ветеранов США. Ветераны с РА имеют повышенный риск развития рака легких по сравнению с пациентами без РА.

Гиперурикемия — где нефрология пересекается с ревматологией

Avram Z., Krishnan E. (2008) Hyperuricaemia — where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology*, 47(7): 960–964.

Под наблюдением ревматологов находятся пациенты с подагрическим артритом — состоянием, вызываемым хронической и неконтролируемой гиперурикемией. Гиперурикемия, подагра и нарушение функции почек часто являются взаимосвязанными состояниями. Цель обзора — поиск ответа на вопрос «Может ли гиперурикемия у пациентов с нормальным уровнем клубочковой фильтрации прогнозировать развитие заболевания почек в будущем?». Авторами выявили исследования за последние 20 лет с помощью поисковых систем MEDLINE, Cochrane Library и EMBASE, которые оценивали взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и функцией почек. В результате поиска выявлено 9 когортных исследований, которые соответствовали критериям включения. Ввиду выраженной гетерогенности, статистический метаанализ не проводили. В большинстве (8 из 9) исследований определили независимый риск для ухудшения функции почек. Практически все опубликованные проспективные исследования отмечали роль гиперурикемии как независимого фактора риска развития дисфункции почек. В условиях отсутствия крупных рандомизированных контрольных исследований по снижению уровня мочевой кислоты остается непонятным, является ли эта связь причинной или случайной. В результате проведенного обзора был сделан вывод, что гиперурикемия является полезным, приемлемым по методике определения, широкодоступным ранним маркером развития хронического заболевания почек.