

Ключевые слова:ревматоидный артрит,
микроциркуляция,
биомикроскопия
бульбарной конъюнктивы,
капилляроскопия.**ПОРАЖЕНИЕ СИСТЕМЫ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ**

Резюме. *Обследованы 53 пациента с ревматоидным артритом (РА) в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст — 42,5±1,6 года), продолжительность заболевания от 3,5 до 12 лет (средняя — 7,4±1,1 года). Изучены особенности состояния микроциркуляторного (МЦ) русла у больных РА в зависимости от степени активности воспалительного процесса. Их результаты по данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (ББК) у больных РА свидетельствуют о нарушении по общему конъюнктивальному (ОКИ) и по всем парциальным индексам. Определены корреляции между изменениями показателей капилляроскопии и данным клинико-лабораторной активности РА. Изучена взаимосвязь капилляроскопических характеристик и величин ОКИ и парциальных индексов, которые подтверждают системность нарушений МЦ у больных РА. Установлены прямые корреляции между ОБК (по данным ББК) и маркерами активности воспалительного процесса у пациентов с РА. Усилению корреляционных связей способствует повышение активности воспалительного процесса.*

ВВЕДЕНИЕ

Десятилетие 2000–2010 гг. объявлено Всемирной организацией здравоохранения Международной декадой по заболеваниям костей и суставов, которая должна способствовать углублению понимания патологии опорно-двигательного аппарата и ее связи с другими заболеваниями, прежде всего патологией сердечно-сосудистой системы (Насонова В.А., Эрдес Ш., 2000; Насонова В.А., 2003). За последние годы в Украине отмечают рост заболеваемости ревматоидным артритом (РА). Ежегодная заболеваемость составляет около 0,02%, а после 10 лет болезни 50% пациентов теряют трудоспособность, из них 20% прикованы к постели и нуждаются в постоянном уходе (Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.), 2004; Коваленко В.М. (ред.), 2005).

Одним из патогенетически обусловленных компонентов генерализованного ревматоидного воспаления является нарушение состояния микроциркуляторного (МЦ) русла, характерное практически для всех ревматических заболеваний (Возіанова С.В., Верещака В.В. 2004; Сучков и соавт., 2004). Выявление степени и характера изменений показателей МЦ помогают в диагностике, достоверной оценке активности воспалительного процесса (АВП) и его тяжести, способствуют оценке прогноза и эффективности лечения заболевания (Гусева Н.Г., 1986; Майданник В.Г. и соавт., 1996). Исследование взаимосвязи этих изменений с тяжестью течения РА позволит выявить закономерности нарушений в системе МЦ в зависимости от АВП, что будет способствовать их своевременной

коррекции и позволит улучшить прогноз заболевания. В клинической практике наиболее доступным объектом для исследования МЦ нарушений является сосудистая сеть конъюнктивы глазного яблока. Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы (ББК) характеризует качественные и количественные показатели состояния МЦ русла (артериол, венул, капилляров, окружающей ткани) (Селезнёв С.А. и соавт., 1985; Майданник В.Г. и соавт., 1996; Бенедиктов И.И. и соавт., 1999). Капилляроскопию применяют для оценки структурных изменений капилляров ногтевого ложа. Несмотря на недостатки (количество получаемой информации не дает полного представления о состоянии всех звеньев системы МЦ), ее использование целесообразно и апробировано в клинической практике как дополнительный метод комплексной оценки МЦ сочетанно с ББК (Лук'янова І.С. та співавт., 2005).

Цель работы — изучить особенности состояния МЦ русла у больных РА в зависимости от степени АВП.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 53 больных РА (42 женщины и 11 мужчин) в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст — 42,5±1,6 года), проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении Луганской областной клинической больницы. Длительность заболевания — от 3,5 до 12 лет (средняя — 7,4±1,1 года). Все они были обследованы при поступлении в стационар (до проведения медикаментозной терапии), дали информирован-

ное согласие на участие в исследовании. С целью исключения влияния лекарственных препаратов на состояние МЦ русла за 3 сут до обследования отменили нестероидные противовоспалительные препараты, дезагреганты и вазодилататоры.

Диагноз РА и степень АВП устанавливали на основании критериев, рекомендованных Американской ассоциацией ревматологов (1987) (Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.), 2004; Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., 2005). У большинства обследованных (42 (79,24%)) отмечали серопозитивный вариант заболевания. У больных проводили рентгенографию пораженных суставов с оценкой изменений по классификации N. Steinbrocker. Преобладали больные со II — 23 (43,4%) и III — 20 (37,7%) рентгенологической стадией изменений, в 18,9% случаев выявлена I стадия. Внесуставные проявления заболевания выявлены у 1/3 обследуемых. Наиболее часто отмечали межкостную атрофию мышц кистей (76,5%), анемию (32,8%), лимфаденопатию (28,9%), полинейропатию (23,1%), уменьшение массы тела (7,4%). Пациентов распределили по группам в зависимости от степени АВП. Диагностировали I (минимальную) степень АВП у 11 (20,7%) — 1-я группа, II (умеренную) — у 25 (47,2%) — 2-я группа, III (высокую) — у 17 (30,3%) пациентов — 3-я группа (табл. 1). У 34 больных выявлена функциональная недостаточность суставов II, у 14 — III, у 5 — I степени. Исследовали маркеры АВП: концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и уровень ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови высокочувствительным иммуноферментным методом, а также показатели СОЭ, сиаловых кислот, серомукоида. Подсчет DAS28 проводили по формуле:

$$DAS\ 28 = 0,56 \sqrt[4]{ЧБС} + 0,28 \sqrt[4]{ЧПС} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014(CЗП),$$

где ЧБС и ЧПС — число припухших и болезненных суставов (из 28), а ЧЗП — состояние здоровья пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Большим основных и контрольной (КГ) группы, в которую вошли 35 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными РА, проводили исследование состояния МЦ методами ББК и капилляроскопии с количественно-качественной оценкой периферического кровотока. Состояние МЦ русла бульбарной конъюнктивы изучали с помощью щелевой лампы ШЛ-2Б (Красногорск, Россия) с увеличением в 40 раз в течение 8–10 мин при соблюдении стандартных условий обследования. Диаметр микрососудов, расстояние между ними и количество сосудов на единицу площади определяли при помощи объективного микрометра и калибровочной сетки. Полученные путем морфометрического анализа показатели состояния МЦ обрабатывали по балльной шкале на основе системы десятичных индексов (Селезнёв С.А. и соавт., 1985). Количественные изменения оценивали, вычисляя парциальные — индекс сосудистых (СИ), внесосудистых (периваскулярных) (ПИ), внутрисосудистых изменений (ВИ) и общий конъюнктивальный индекс (ОКИ). Капилляроскопию проводили в течение 15 мин после адаптации к комнатной температуре (20–22 °С) капилляроскопом М-70А при увеличении в 18–70 раз

на ногтевом ложе IV пальца обеих кистей. Характеристика капилляроскопической картины включала морфологические и функциональные показатели МЦ, которые оценивали в соответствии с общепринятыми рекомендациями (Лук'янова І.С. та співавт., 2005).

Таблица 1

Распределение больных по степени АВП РА (M±m)

Показатель	Степень АВП		
	I (n=11)	II (n=25)	III (n=17)
Утренняя скованность, мин	39,2±2,05	72,2±2,38	107,2±3,81
DAS28	3,2±0,11	5±0,08	6,12±0,13
Индекс Ричи, баллов	14,3±2,2	24,7±1,07	29,87±1,46
Оценка по HAQ, баллов	14,4±2,29	23,8±3,47	29,9±7,37
Количество воспаленных суставов	3,3±1,6	9,0±3,1	11,3±2,9
СОЭ, мм/ч	16,5±2,9	36,5±4,1	53,5±2,8
α ₂ -Глобулин, %	10,5±1,5	13,8±2,8	14,9±1,9
СРБ, МЕ/мл	4,86±0,44	9,73±0,45	12,8±0,37
РФ, МЕ/мл	40,1±6,47	136,6±18,2	178,6±21,8
Серомукоид, усл. ед.	0,3±0,03	0,54±0,07	0,69±0,08
Сиаловые кислоты, усл. ед.	218,0±5,23	242,9±5,96	312,5±5,98

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Microsoft Excel, Statistica версии 6.0 с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона (при распределении значений переменных, отличным от нормального). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи переменных рассчитывали коэффициент корреляции r .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследования качественных показателей ББК у больных РА выявили сосудистые нарушения: неравномерность калибра сосудов, снижение артериоловеноулярного коэффициента (АВК) до 1:4—1:6 во всех 3 группах больных по сравнению с КГ ($p < 0,05$). Извитость венул и капилляров выявлена у большинства больных всех 3 групп, данные достоверны во всех группах по сравнению с КГ ($p < 0,05$). Дилатация венул, спазм капилляров, появление микроаневризм, выраженное нарушение тонуса сосудов конъюнктивы чаще выявляли во 2-й и 3-й группах и практически не регистрировали в КГ ($p > 0,05$). Уменьшено количество функционирующих капилляров у 36,3% больных 1-й и у 64 и 65% — во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$ по сравнению с КГ). Появление артериовенозного анастомоза свидетельствует о наличии препятствий току крови по капиллярам из-за спазма микрососудов, повышения агрегации эритроцитов или периваскулярного отека. Периваскулярные изменения проявлялись в основном мутностью конъюнктивального фона (признак периваскулярного отека) — выявлен в 73,6% наблюдений, что соответствовало 7 (63,6%) случаям в 1-й, 19 (76%) — во 2-й и 13 (73,6%) в 3-й группах. Геморрагии определяли во 2-й группе — у 24%, в 3-й — у 35,3%; в 1-й группе — у 2 больных. Во внутрисосудистом отделе отмечены замедление кровотока с развитием стаза, агрегация форменных элементов крови (сладж-феномен) I–II степени. В 1-й группе замедление скорости кровотока отмечали у 45% больных, в основном в веноулярном отделе, во 2-й и 3-й группах — у 76 и 82,3% в венах и капиллярах. Агрегацию эритроцитов в 1-й группе выявляли в основном в веноулярном отделе, по мере повышения степени АВП — в веноулярном и капиллярном. Анализ количественных показателей

целом свідетельствовав о порушенні стану МЦ по общему КИ и по всем парціальним индексам по сравнению с больными КГ ($p < 0,001$) (табл. 2). У пацієнтів со II и III, по сравнению с I ступенню АВП, отмечали достоверный рост парціальних индексів и ОКИ ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о повышении ОКИ у всех больных РА в основном за счет внутри- и внесосудистого компонентів, а сосудистые изменения были наиболее выражены в группе больных с максимальной АВП.

Таблица 2

Количественные показатели состояния МЦ (по данным ББК) у больных РА в зависимости от степени АВП

Показатель, баллы	КГ (n=35)	I (n=11)	II (n=25)	III (n=17)
СИ	3,0±0,18	5,6±0,2*	8,4±0,24***	9,3±0,22***
ВИ	0,62±0,08	3,7±0,09**	4,9±0,1***	5,7±0,12***
ПИ	0,14±0,02	1,3±0,03*	1,8±0,07**	2,2±0,08***
ОКИ	3,75±0,19	10,6±0,24**	15,1±0,29***	17,2±0,32***

* $p < 0,05$ и ** $p < 0,001$ по сравнению с КГ; * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с АВП I степени.

Для капилляроскопической картины больных РА было характерным изменение окраски и прозрачности (бледность и помутнение) капилляроскопического фона, обусловленное повышением проницаемости капиллярной мембраны к белкам плазмы крови. У 94,3% больных по сравнению с КГ — 3 (17,6%) ($p < 0,001$), кровоток замедлен, его характер изменен: гомогенно-зернистый у 15 (28,3%) больных, зернистый — у 18 (33,9%), с развитием стаза и сладж-феномена — у 17 (32,1%). У большинства (79,2%) пациентов выявлено расширение венозной бранши и сужение артериальной, полиморфность капиллярных петель — в виде восьмерок (>1 на 5 нормальных петель), точек, спиралей. У 34 (64%) обследованных ($p < 0,05$ в сравнении с КГ) отмечено умеренное уменьшение количества капиллярных петель в поле зрения (до 4–5 на 1 мм). В 9,4% случаях определяли очаги экстравазатов, состоящие из группы мелких геморрагий. У 28 (52,8%) больных количество межкапиллярных анастомозов увеличено, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на уменьшение количества функционирующих капилляров (в КГ не выявляли $p < 0,05$). Данный признак распределялся по группам следующим образом: в 1-й группе — 4 (36,2%), во 2-й и 3-й — 14 (56%) и 10 (58,8%) случая соответственно. Изменения во 2-й и 3-й группах достоверны по сравнению с 1-й ($p < 0,05$). При сопоставлении количественных изменений с клинико-лабораторными показателями АВП у больных РА выявлено, что количество капилляров со спазмированной артериальной и расширенной венозной браншами достоверно выше во 2-й и 3-й группах (в сравнении с 1-й; $p < 0,05$) и коррелирует с повышением уровня СРБ — $r = 0,36$ и $r = 0,44$ соответственно. Выявлена положительная корреляционная зависимость между уменьшением количества функционирующих капилляров и СОЭ во 2-й ($r = 0,54$) и 3-й ($r = 0,6$) группах; а также с уровнем РФ — во 2-й ($r = 0,4$) и 3-й ($r = 0,52$) группах. Также выявлены корреляции между данными показателями и увеличением количества артериовенозных анастомозов, увеличивающимся по мере повышения степени АВП.

При сопоставлении показателей разных отделов МЦ русла определяется корреляционная связь между выяв-

ленными изменениями капилляроскопической картины и величинами парціальних индексів: ВИ ($r = 0,46$), СИ ($r = 0,5$), ПИ ($r = 0,38$) и ОКИ ($r = 0,54$), подтверждающая системный характер нарушений МЦ у больных РА. Определены прямые корреляции между ОКИ и показателями АВП (СОЭ, СРБ, РФ) во всех 3 группах больных. Наиболее сильные взаимосвязи отмечены в 3-й группе — при максимальной АВП, где корреляции между ОКИ и маркерами АВП (СОЭ, СРБ, РФ) составили $r = 0,58$; $r = 0,64$ и $r = 0,56$ соответственно.

ВЫВОДЫ

У больных РА степень патологических изменений МЦ (по данным ББК и капилляроскопии) положительно коррелирует с маркерами АВП, что позволяет сделать вывод об однонаправленности негативных изменений в состоянии микрогемодинамики у этой категории больных. Полученные результаты в дальнейшем можно использовать для разработки дифференцированного подхода к коррекции МЦ нарушений у больных РА с учетом степени АВП.

ЛИТЕРАТУРА

- Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А., Цура Г.А.** (1999) Основные методы исследования системы микроциркуляции. Акушерство и гинекология, 5: 8–11.
- Возіанова С.В., Верещака В.В.** (2004) Патологіологічні механізми змін мікроциркуляторного русла при передчасній інволюції шкіри. Укр. мед. часопис, 3 (41): 108–111.
- Гусева Н.Г.** (1986) Значение нарушения микроциркуляции при некоторых ревматических заболеваниях. Ревматология, 2: 66–69.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Зовнішторгвидав України, Київ, 156 с.
- Коваленко В.М. (ред.)** (2005) Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні. Київ, 140 с.
- Лук'янова І.С., Тарасюк Б.А., Гончаренко Н.І., Динник О.Б.** (2005) Сучасний погляд на інструментальні методи дослідження мікроциркуляції. Здоровье женщины, 2(22): 218–221.
- Майданник В.Г., Жванія М.А., Дгебуадзе Х.Г.** (1996) Порушення мікроциркуляції у хворих з ювенільним ревматоїдним артритом. Педіатрія, акушерство та гінекологія, 1: 14–16.
- Насонова В.А., Эрдес Ш.** (2000) О Всемирной декаде костно-суставных заболеваний 2000–2010. Науч.-практ. ревматология, 4: 14–16.
- Насонова В.А.** (2003) Ревматология: взгляд в XXI век. Вест. РАМН, 7: 3–6.
- Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М.** (2005) Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике. Тер. архив, 5: 23–26.
- Селезнёв С.А., Назаренко Т.И., Зайцев В.С.** (1985) Клинические аспекты микрогемодициркуляции. Медицина, Ленинград, 208 с.
- Сучков С.В., Хитров А.Н., Наумова Т.Е.** (2004) Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике. Тер. архив, 12: 83–87.

УРАЖЕННЯ СИСТЕМИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

І.І. Благініна

Резюме. Обстежені 53 хворих на ревматоїдний артрит (РА) віком від 20 до 57 років (середній вік — 42,5±1,6 року), тривалість захворювання — від 3,5 до 12 років (середня —

7,4±1,1 року). Досліджено особливості стану мікроциркуляторного (МЦ) русла у хворих на РА залежно від ступеня активності запального процесу. Їх результати за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (ББК) у хворих на РА свідчать про порушення за загальним кон'юнктивальним (ЗКІ) і за всіма парціальними індексами. Виявлено кореляцію між змінами показників капіляроскопії та даними клініко-лабораторної активності РА. Вивчено взаємозв'язок капіляроскопічних характеристик і величин ЗКІ та парціальних індексів, що підтверджує системність порушень МЦ у хворих на РА. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ЗКІ (за даними ББК) і маркерами активності запального процесу у хворих на РА. Посилення кореляційних зв'язків зумовлює підвищення активності запального процесу.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, мікроциркуляція, біомікроскопія бульбарної кон'юнктиви, капіляроскопія.

DEPENDENCE OF MICROCIRCULATION SYSTEM AFFECTION ON OF INFLAMMATORY PROCESS ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I.I. Blaginina

Summary. We observed 53 patients with rheumatoid arthritis (RA), age from 20 to 57 years (mean age — 42,5±1,6), disease duration — from 3,5 to 12 years (mean — 7,4±1,1). The features of the mi-

crocirculation state are explored in patients with RA depending on the degree of inflammatory process activity. Results of microcirculation research on the base of bulbar conjunctiva biomicroscopy data in patients with RA showed its abnormalities on a total conjunctival (TCI) and particular conjunctival indexes. We defined the correlations between the changes of capillaroscopic picture separate indexes and clinic-laboratory activity of RA. We studied intercommunications between capillaroscopic descriptions and sizes TCI and particular conjunctival indexes, which confirm the systemic character of microcirculation abnormalities in patients with RA. Direct correlation is set between TCI and particular indexes of inflammatory process activity for all patients. The increasing of inflammatory process activity assist the strengthening of the exposed correlation connections.

Key words: rheumatoid arthritis, microcirculation, biomicroscopy of bulbar conjunctiva, capillaroscopy.

Адрес для переписки:

Благинина Ирина Ивановна
91045, Луганск
квартал 50-летия Оборона Луганска, 1
Луганский государственный
медицинский университет
Тел.: (0642) 57-04-58
E-mail: barry@net.lg.ua

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Высокие уровни NK клеток у периферической крови пациентов с антифосфолипидным синдромом и рецидивирующими спонтанными абортми: потенциально новая гипотеза

Perricone C., de Carolis C., Giacomelli R., Zaccari G., Cipriani P., Bizzi E., Perricone R. (2007)

High levels of NK cells in the peripheral blood of patients affected with anti-phospholipid syndrome and recurrent spontaneous abortion: a potential new hypothesis.

Rheumatology, 46(10): 1574–1578.

В литературе нет данных, рассматривающих фенотипические классы циркулирующих лимфоцитов при антифосфолипидном синдроме (АФС). Роль антифосфолипидных антител (аФЛ) в развитии рецидивирующих спонтанных абортми (РСА) остается неопределенной, тогда как известным является факт, что натуральные киллеры (NK)-клеток вовлечены в патогенез развития РСА. В данном исследовании пациенток с АФС без РСА, АФС с РСА и РСА без аФЛ обследовали для определения субпопуляций NK-клеток для оценки их роли в возникновении выкидышей, типичных для АФС.

Уровни NK-клеток в периферической крови у пациенток с АФС без РСА (n=28) и АФС с РСА (n=25) определяли с помощью проточной цитофлуорометрии.

Установлены уровни NK-клеток при РСА без аФЛ, связанные с эндокринными (n=86), анатомическими (n=30) или идиопатическими (n=72) состояниями, а также у 42 здоровых женщин.

Высокие уровни NK-клеток отмечены у 14/25 (56%) пациенток с АФС и РСА. В данной группе у всех пациенток в анамнезе был один аборт в сроке до 10 нед гестации, тогда как у оставшейся части пациенток аборт происходил после 10-й недели гестации. Средние уровни NK-клеток были достоверно выше АФС-РСА по сравнению с другими изученными состояниями, включая группу здоровых добровольцев, за исключением идиопатического РСА.

Результаты исследования демонстрируют, что количество и соотношение NK-клеток достоверно выше у пациенток с РСА и АФС, чем в группе АФС без РСА. Повышенное число NK-клеток коррелирует со снижением гестационного возраста во время аборта у пациенток с АФС и РСА. Эти данные позволяют выдвинуть гипотезу, что NK-клетки способствуют развитию РСА при АФС. NK-клетки могут способствовать повреждению, инициированному аФЛ, или возникновению патологии при РСА независимо от аФЛ.