

НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Мясоедова Е.Е., Мясоедова С.Е., Обжерина С.В., Святова Н.Д., Пахрова О.А.,
Гринева М.Р., Томилова И.К., Акайзин Э.С.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра терапии и эндокринологии ФДППО

Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней

РЕЗЮМЕ Для оценки роли нарушений макрореологии и процессов свободнорадикального окисления в развитии сосудистых поражений у 90 больных ревматоидным артритом (РА) изучали вязкость плазмы (ВП), удельную вязкость крови (УВК); концентрацию L-аргинина, суммарное содержание нитритов и нитратов (NO_x), малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, уровень общей антиоксидантной активности плазмы; эндотелий-зависимую (ЭЗВД) и эндотелий-независимую (ЭНЗВД) вазодилатацию; толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТКИМ). Показано, что изменения ВП и УВК, нарушения в системе L-аргинин—NO_x при РА разнонаправлены и ассоциированы с активностью основного заболевания. Для РА характерен синдром гипервязкости, который связан с нарушениями в системе L-аргинин—NO на фоне активации перекисного окисления липидов, что сопряжено с изменением ЭЗВД и увеличением ТКИМ сонных артерий. Сопутствующая РА артериальная гипертония в исследованной группе больных не оказывает существенного влияния на гемореологические параметры при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гемореология, эндотелиальная дисфункция.

Известно, что на некотором этапе развития аутоиммунного заболевания тяжесть состояния больного определяется не основным заболеванием, а выраженностью гемореологической патологии [4, 16]. Несмотря на то что проблема реологических нарушений при РА [9] и других ревматических заболеваниях (РЗ) [7, 8] интересует ученых уже более 20 лет, связь изменений гемореологии со структурно-функциональным состоянием сосудистой

стенки при РА до сих пор до конца не определена. Цель исследования — изучить состояние макрореологических показателей, оксидантного статуса и структурно-функционального состояния сосудистой стенки у больных РА, определить их взаимосвязь с уровнем активности РА, а также выяснить роль макрореологических изменений для формирования эндотелиальной дисфункции при РА.

Myasoedova E.E., Myasoedova S.E., Obzherina S.V., Svyatova N.D., Pakhrova O.A.,
Grinyova M.R., Tomilova I.K., Akayzin E.S.

RHEOLOGY DISORDERS AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF ARTERIAL WALL IN RHEUMATOID ARTHRITIS

ABSTRACT 90 patients with rheumatoid arthritis (RA) were observed during the study in order to evaluate the role of macrorheological impairments and free-radical oxidation in vascular disorders. We have assessed plasma viscosity (PV), specific blood viscosity (SBV); L-arginine, Nox, malondialdehyde plasma concentration rates, antioxidative plasma activity; endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent (EIVD) vasodilatation; carotid artery intima-media thickness (IMP). It was demonstrated that PV, SBV changes and L-arginine-Nox pathway impairments in RA patients are polar and associated with main disease activity. Hyperviscosity is typical for RA patients and connected with disease activity and L-arginine-NO pathway impairments against lipid peroxidation activation. These disturbances are associated with EDVD dysregulation and increased carotid IMT. Arterial hypertension which is concomitant of RA in patients examined does not exert significant influence upon hemorheological disorders in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, hemorheology, endothelial dysfunction.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках Программы ГУ НИИ ревматологии РАМН «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при РЗ» обследованы 90 пациентов с достоверным РА [5] (средний возраст — $43,15 \pm 7,51$ года). Группа контроля — 40 практически здоровых лиц (средний возраст — $41,5 \pm 7,11$ года). Критерии исключения: ассоциированные с артериальной гипертонией (АГ) клинические состояния, сахарный диабет, тяжелая сопутствующая патология, острые заболевания и обострения хронических. Среди больных РА 28 человек (31%) имели 1 степень активности заболевания, 43 пациента (47,8%) — 2-ю, 15 больных (16,7%) — 3-ю. У 77 пациентов (85,6% случаев) преобладало поражение суставов; 13 больных (14,4%) имели внесуставные (системные) проявления РА. У 18 человек (20%) диагностирован синдром Рейно. У 53 пациентов (58,8% случаев) наблюдали серопозитивный вариант течения РА. В 15 случаях (16,7%) зафиксирована 1 рентгенологическая стадия РА, в 26 (28,8%) — 2-я, в 23 (25,5%) — 3-я, в 14 (15,5%) — 4-я. У 12 пациентов (13,3%) с анамнезом менее 1 года не было характерных для РА рентгенологических изменений. У 29 пациентов (32,2%) наблюдалась АГ, развившаяся на фоне РА. Больные РА получали метотрексат в дозе 7,5—17,5 мг/нед. в сочетании с преднизолоном (10—20 мг/сут) и/или диклофенаком/нимесулидом. Группы больных РА с АГ и РА без АГ не различались по полу, возрасту, характеру противоревматической терапии.

Ультразвуковые (УЗ) исследования выполнялись на аппарате LOGIQ 500 (USA). Эхокардиография (эхоКГ) проводилась в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Методом УЗ-сканирования и доплерографии проводили исследование сонных и позвоночных артерий с определением ТКИМ сонных артерий; выполняли дуплексное сканирование плечевой артерии [6] в условиях ее реактивной гиперемии для оценки реакции ЭЗВД и ЭНЗВД, показателя дисфункции (ПД) [1]. При клинико-инструментальном исследовании, включающем эхоКГ и УЗ-доплерографию экстракраниальных артерий, признаков миокардита и аортоартериита не обнаружено.

Забор крови для исследования лабораторных показателей выполнялся из кубитальной вены в утренние часы, натощак, в состоянии покоя. Изучали макрореологические характеристики крови: ВП, вязкость крови при различных скоростях сдвига (200, 150, 100, 50, 20 и 10 с^{-1}); УВК рассчитывали как отношение вязкости крови при различных скоростях сдвига к уровню гематокрита [3], индекс эффективности доставки кислорода к тканям (ИЭДК) определяли отношением гематокрита исследуемого образца к вязкости крови при высоких скоростях сдвига (200 с^{-1}) [14]; оценивали гиперемическое диастолическое напряжение сдвига в плечевой артерии [13]. Изучали содержание десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в плазме [10], концентрацию L-аргинина хроматографическим методом и суммарное содержание NO_x в плазме крови [12], концентрацию МДА в плазме [17], уровень общей антиоксидантной активности (ОАА) плазмы [15].

Результаты обработаны в пакете программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA, 2001) с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и критериев корреляции Спирмена и Пирсона. Пороговый уровень статистической значимости — p , равный 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm \text{СКО}$, где M — среднее арифметическое значение, СКО — среднеквадратическое отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что наибольшее влияние на биохимические, реологические параметры и структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки имеет активность РА — клиническая и интегральная, оцененная по индексу DAS 28 [2] (табл. 1). Такие изменения закономерны, обусловлены влиянием хронического аутоиммунного воспаления и находят подтверждение в работах других авторов [7, 8, 9], изучавших реологические свойства крови при РЗ. При этом изменения вязкостных характеристик крови и плазмы и оксидантного статуса при РА разнонаправлены и ассоциированы с активностью основного заболевания. Так, уровни ВП и УВК при скоростях сдвига 200, 150, 100, 50 с^{-1} значимо возрастают по мере увеличения активности РА ($p < 0,05$), при достижении 3 степени активности РА достоверно отличаются от контроля ($p < 0,05$) и положительно коррелируют с

Таблица 1. Показатели реологии, оксидантного статуса, воспалительной активности и структурно-функциональные параметры сосудистой стенки у больных РА с разной степенью клинической активности заболевания

Показатель	Активность РА			
	1 степень (31%)	2 степень (47,8%)	3 степень (16,7%)	Контроль
NO _x , мкмоль/л	67,50 ± 37,26 [#]	47,47 ± 27,18	35,90 ± 16,45 [*]	37,3 ± 12,07
L-аргинин, мкмоль/л	35,23 ± 21,0	52,14 ± 56,16	18,63 ± 13,80 ^{*,**}	33,18 ± 26,34
МДА плазмы, ммоль/л	5,13 ± 1,79	7,56 ± 3,59 [#]	7,50 ± 2,24 ^{*,#}	4,77 ± 1,85
ОАА, %	70,26 ± 13,09 [#]	46,40 ± 25,15	40,21 ± 26,35 [*]	48,38 ± 19,76
ДЭ, 10 ⁵ /л	4,49 ± 1,66	6,84 ± 4,22 [#]	8,98 ± 7,61 ^{*,#}	4,07 ± 2,19
С-РБ, мкг/мл	3,33 ± 5,60 ^{***}	12,27 ± 13,41	25,20 ± 31,11 [*]	0
СОЭ, мм/ч	19,78 ± 8,0 ^{***}	29,34 ± 13,16	50,86 ± 8,90 ^{*,**}	9,50 ± 4,0
Гематокрит, %	40,84 ± 3,62	39,32 ± 4,33	32,77 ± 5,77 ^{*,**}	42,20 ± 3,68
ВП	1,85 ± 0,10	2,05 ± 0,31	2,30 ± 0,34 [*]	1,78 ± 0,27
ИЭДК	7,71 ± 0,72	7,44 ± 0,90	6,04 ± 1,40 ^{*,**,#}	7,84 ± 0,56
УВК 200 с ⁻¹	0,12 ± 0,009 ^{***}	0,12 ± 0,01	0,16 ± 0,04 ^{*,**,#}	0,12 ± 0,009
УВК 150 с ⁻¹	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,17 ± 0,04 ^{*,**,#}	0,12 ± 0,01
УВК 100 с ⁻¹	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,17 ± 0,04 ^{*,#}	0,13 ± 0,009
УВК 50 с ⁻¹	0,15 ± 0,017 ^{***}	0,15 ± 0,01	0,21 ± 0,06 ^{*,**,#}	0,15 ± 0,016
ЭЗВД, %	20,99 ± 10,15 ^{***}	12,03 ± 9,74 [#]	9,17 ± 12,85 ^{*,#}	22,18 ± 10,74
ПД, см	0,47 ± 0,45 [#]	0,41 ± 1,17 [#]	0,43 ± 0,56 [#]	0,07 ± 0,28
ТКИМ общих сонных артерий, мм	0,95 ± 0,13 [#]	1,04 ± 0,18 [#]	1,19 ± 0,05 ^{*,#}	0,75 ± 0,14

Примечание: * — отличия 3 группы от 1-й достоверны ($p < 0,05$); ** — отличия 3 группы от 2-й достоверны ($p < 0,05$); *** — различия между 1-й и 2-й группами достоверны ($p < 0,05$); # — отличия от контроля достоверны ($p < 0,05$); С-РБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; УВК 200, 150, 100, 50, 20 и 10 с⁻¹ — УВК при соответствующих скоростях сдвига.

клинической активностью РА ($r = 0,41$, $p = 0,017$ и $r = 0,47$, $p = 0,004$; $r = 0,43$, $p = 0,009$; $r = 0,45$, $p = 0,006$; $r = 0,37$, $p = 0,002$ соответственно) и с индексом DAS 28 ($r = 0,48$, $p = 0,006$ и $r = 0,56$, $p = 0,001$; $r = 0,59$, $p < 0,001$; $r = 0,55$, $p = 0,002$; $r = 0,49$, $p = 0,007$; $r = 0,47$, $p = 0,01$ и $r = 0,46$, $p = 0,03$). Значения ВП и УВК при скоростях сдвига 200, 150, 100, 50 и 20 с⁻¹ положительно коррелируют со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r = 0,49$, $p = 0,002$ и $r = 0,6$, $p < 0,001$; $r = 0,56$, $p < 0,001$; $r = 0,62$, $p < 0,001$; $r = 0,54$, $p < 0,001$ и $r = 0,38$, $p < 0,02$ соответственно). Концентрация С-реактивного белка (С-РБ) коррелирует с УВК при скоростях сдвига 200, 150 с⁻¹ ($r = 0,36$, $p = 0,03$; $r = 0,41$, $p = 0,01$ соответственно). ВП при РА ассоциирована с наличием синдрома Рейно ($r = 0,4$, $p = 0,01$). Эти реологические нарушения объясняются обилием иммуновоспалительных субстанций в крови больных РЗ [7].

Динамика биохимических показателей также ассоциирована со степенью активности

РА и лабораторными маркерами его воспалительной активности. Так, содержание NO_x и ОАА имеют отрицательную ($r = -0,46$, $p = 0,005$ и $r = -0,44$, $p = 0,005$ соответственно), а концентрация МДА и ДЭ ($r = 0,33$, $p = 0,01$ и $r = 0,3$, $p = 0,01$) — положительную корреляционную связь с уровнем клинической активности РА. Уровень СОЭ отрицательно коррелирует с концентрацией NO_x ($r = -0,54$, $p < 0,001$), содержанием L-аргинаина ($r = -0,34$, $p = 0,004$). Концентрация С-РБ и титр РФ отрицательно коррелируют с содержанием L-аргинаина ($r = -0,28$, $p = 0,03$; $r = -0,27$, $p = 0,03$, соответственно). Положительные корреляции выявлены между показателем СОЭ, С-РБ, DAS 28 и уровнем МДА ($r = 0,27$, $p = 0,04$, $r = 0,31$, $p = 0,01$ и $r = 0,35$, $p = 0,008$ соответственно). Концентрации МДА и ДЭ выше у пациентов с 3 степенью активности РА по сравнению с больными с 1 степенью в 1,5 и 2 раза соответственно ($p < 0,05$), и уже при 2 степени активности становятся достоверно выше контрольного уровня ($p < 0,05$). Уровни NO_x и ОАА, напротив, снижаются по мере увеличения клиниче-

ской активности РА и при 3 степени активности становятся соответственно в 1,88 и 1,74 раза ниже таковых при 1 степени ($p < 0,05$). Содержание L-аргинина при 1 и 2 степенях активности остается в пределах нормальных значений, а при 3 — достоверно ниже, чем при 1 степени ($p < 0,05$), и ниже нормального уровня ($p < 0,05$). Таким образом, изменения показателей оксидантного статуса свидетельствуют о снижении антиоксидантной защиты, интенсификации перекисного окисления липидов, повреждении морфологии сосудистой стенки с усилением десквамации эндотелиоцитов в условиях хронического аутоиммунного воспаления при РА, что сопровождается дисбалансом в системе L-аргинин—NO. Известен факт дефицита ферментов антиоксидантной системы при РА [11].

При этом нарушения оксидантных процессов не изолированы: нами установлена их взаимосвязь с изменениями реологических свойств крови. Показано, что синдром гипервязкости при РА обусловлен, помимо воспалительной активности, нарушениями в системе L-аргинин—NO: более низкий уровень NO_x ассоциировался с большей УБК при скоростях сдвига 200, 150, 100, 50 с⁻¹: $r = 0,47$, $p = 0,03$; $r = 0,46$, $p = 0,03$; $r = 0,57$, $p = 0,007$; $r = 0,54$, $p = 0,01$ соответственно. Изменения оксидантного статуса влияют и на значения показателя ИЭДК: более низкий уровень NO_x ассоциировался с низким ИЭДК ($r = 0,58$, $p = 0,006$). Отрицательные корреляции DAS 28, клинической активности РА и уровня СОЭ с ИЭДК ($r = -0,54$, $p = 0,003$; $r = -0,43$, $p = 0,01$ и $r = -0,63$, $p < 0,001$ соответственно) свидетельствуют о неблагоприятном влиянии воспаления на степень оксигенации тканей. ИЭДК при 3 степени активности РА в 1,3 раза ниже, чем при 1 степени ($p < 0,05$) и в контроле ($p < 0,05$).

Активность РА влияла и на изменения структуры стенки сонных артерий и сосудодвигательную функцию плечевой артерии. Так, выраженность ЭЗВД при 3 степени активности РА была в 2,3 раза ниже, чем у больных РА с 1 степенью активности заболевания ($p < 0,05$), и ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). При этом не выявлено достоверных отличий ПД в исследуемых группах, что свидетельствует об адекватной реакции эндотелия на экзогенные нитраты и, по-видимому, сохранности чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к NO. Выраженность ЭЗВД отрицательно коррелирует с уровнем клинической актив-

ности РА ($r = -0,37$, $p = 0,03$), серопозитивностью по РФ ($r = -0,29$, $p = 0,03$) и уровнем С-РБ ($r = -0,27$, $p = 0,04$). ТКИМ, напротив, увеличивается по мере возрастания активности РА: при 3 степени активности становится в 1,25 раза выше, чем при низкой активности РА ($p < 0,05$), и в 1,6 раз выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Увеличение ТКИМ положительно ассоциировано с активностью РА ($r = 0,3$, $p = 0,03$), серопозитивностью по РФ ($r = 0,34$, $p = 0,01$), титром РФ ($r = 0,4$, $p = 0,009$), уровнем гаммаглобулинов ($r = 0,85$, $p = 0,008$).

Интересно, что скорость кровотока в плечевой артерии в ответ на ЭЗВД и степень ее увеличения при ЭНЗВД положительно коррелируют с уровнем L-аргинина ($r = 0,43$, $p = 0,005$ и $r = 0,32$, $p = 0,04$ соответственно). Большее значение ВП ассоциируется с меньшим приростом диаметра плечевой артерии в реакциях ЭЗВД и ЭНЗВД ($r = -0,53$, $p = 0,005$ и $r = -0,42$, $p = 0,03$, соответственно), что предполагает взаимосвязь нарушений реологии и вазомоторной функции эндотелия. Напряжение сдвига в плечевой артерии при РА положительно коррелирует с ВП ($r = 0,39$, $p = 0,03$), уровнем L-аргинина ($r = 0,6$, $p = 0,001$), показателем ЭЗВД ($r = 0,45$, $p = 0,016$), а отрицательно — с ИЭДК ($r = -0,42$, $p = 0,02$) и серопозитивностью по РФ ($r = -0,41$, $p = 0,02$). Эти данные свидетельствуют о потребности в усилении напряжения сдвига в условиях воспаления при РА для синтеза NO и адекватной вазодилатации.

Нами не было выявлено значимых различий исследуемых параметров биохимии, реологии, вазомоторной активности эндотелия и ТКИМ сонных артерий между больными РА с АГ и РА без АГ. Это подтверждает доминирующую роль хронического аутоиммунного воспаления для развития реологических нарушений при РА.

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты позволяют констатировать наличие синдрома гипервязкости при РА, который ассоциирован с показателями лабораторной и клинической активности, а также с наличием синдрома Рейно.
2. У больных РА выявляется эндотелиальная дисфункция по результатам оценки сосудодвигательной функции эндотелия, нарушения в системе L-аргинин — NO, а также увеличение ТКИМ сонных артерий, ассоциированные с активностью основного процесса.

3. Нарушения в системе L-аргинин—NO связаны с активностью РА и опосредуют развитие синдрома гипервязкости.
4. Сопутствующая АГ в исследованной группе больных не оказывает существенного влияния на гемореологические нарушения при РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затеищиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 14—17.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова — М: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 25—71.
3. Парфенов А.С., Пешков А.В., Добровольский Н.А. Анализатор крови реологический АКР-2. Определение реологических свойств крови: Метод. рекомендации НИИ физико-химической медицины. — М., 1994. — С. 15.
4. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. — М.: Издательство ГОУ ВПО РГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2004. — С. 65.
5. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 315—324.
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. — Vol. 340. — P. 1111—1115.
7. Ernst E., Hein A., Meurer M., Ruzicka T. Blood rheology in lupus erythematosus // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 1991. — Vol. 50. — P. 710—712.
8. Ernst E., Roloff C., Magyarosy I., Matrai A. Hemorheological abnormalities in ankylosing spondylitis // *Clinics in Hemorheology.* — 1985. — Vol. 5. — P. 109—114.
9. Ernst E., Thies W., Matrii A. et al. Hemorheological abnormalities in rheumatoid arthritis // *Clinics in Hemorheolok.* — 1987. — Vol. 7. — P. 591—598.
10. Hladoveč J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* — 1978. — Vol. 27. — P. 140—144.
11. Imadaya A., Terasawa K., Tosa H., Okamoto M., Torizuka K. Erythrocyte antioxidant enzymes are reduced in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 15. — P. 1628—1631.
12. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D.A. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite // *Nitric oxide: biology and chemistry.* — 2001. — Vol. 5 (1). — P. 62—71.
13. Silvestro A., Scpacasa F., Ruocco A. et al. Inflammatory status and endothelial function in asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease // *Vasc. Med.* — 2003. — Vol. 8. (4). — P. 225—232.
14. Stoltz J.F., Donner M., Muller S., Larcan A. Hemorheology in clinical practice. Introduction to the notion of hemorheologic profile // *J. Mal. Vasc.* — 1991. — Vol. 16 (3). — P. 261—270.
15. Timimi D.J., Dormandy T.L. The inhibition of lipid autoxidation by human caeruloplasmin // *Biochem J.* — 1977. — Vol. 168 (2). — P. 283—288.
16. Wright S.A., O'Prey F.M., Rea D.J. et al. Microcirculatory Hemodynamics and Endothelial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* — 2006. — Vol. 26. — P. 2281.
17. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma // *Biochem. Med.* — 1976. — Vol. 15 (2). — P. 212—216.

Поступила 19.09.2007 г.