

ВЛИЯНИЕ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Н. Шилкина, доктор медицинских наук, профессор,
Ж. Савина, И. Юнонин, кандидат медицинских наук,
И. Масина, кандидат медицинских наук
Ярославская государственная медицинская академия
E-mail: shilkin39@mail.ru

Сравнивали состояние сосудистой стенки артерий у больных системной красной волчанкой (СКВ) и гипертонической болезнью (ГБ). Активность системного воспаления в группе больных СКВ оценивали по шкалам SLEDAI и ECLAM. Всем пациентам выполняли суточное мониторирование АД с расчетом показателей ригидности сосудистой стенки в дневные и ночные часы, подсчет десквамированных эндотелиоцитов в камере Горяева, определение эндотелина-1 в плазме крови, ультразвуковую доплерографию с дуплексным сканированием сосудов шеи.

Обнаружена взаимосвязь между снижением эластичности артерий и возрастанием эндотелиальной дисфункции у больных СКВ. Полученные данные свидетельствуют о влиянии хронического аутоиммунного воспаления на увеличение параметров жесткости сосудистой стенки.

Ключевые слова: атеросклероз, жесткость сосудистой стенки, системная красная волчанка.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о высокой частоте развития атеросклероза у пациентов с ревматическими заболеваниями. При системной красной волчанке (СКВ) сердечно-сосудистые осложнения занимают ведущее место среди причин летальности [3]. Установлено, что воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов [7]. У больных СКВ вследствие аутоиммунного воспаления наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов и угнетение синтеза противовоспалительных факторов, что приводит к повреждению сосудистого эндотелия и нарушению его регуляторной функции [5]. Снижение выработки эндотелиоцитами оксида азота (главного сосудистого вазодилататора) стимулирует повышенное образование молекул адгезии VCAM на поверхности эндотелиоцитов, а также увеличение выделения E-селектина, что вызывает дифференцированную миграцию моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов крови в субэндотелиальное пространство. В условиях воспаления проницаемость эндотелия для липопротеидов повышается, в результате чего происходит накопление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальном пространстве с дальнейшим их окислением и образованием атеросклеротической бляшки. Под действием моноцитарного и гранулоцитарного колониестимулирующих факторов моноциты в субэндотелиальном простран-

стве преобразуются в макрофаги, часть которых начинает локально секретировать провоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ1b, фактор некроза опухоли- α), а оставшиеся, захватывая избыток модифицированных липопротеидов, превращаются в пенные клетки. Макрофаги и тучные клетки секретируют митогены и тромбоцитарный фактор роста, вызывающие миграцию гладкомышечных клеток из меди и интима сосудов и их пролиферацию, в результате чего происходит утолщение стенки сосуда [1]. Цикл накопления мононуклеаров, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток постоянно повторяется, что приводит к расширению и перестройке атеросклеротической бляшки. Над бляшкой формируется фиброзная крышка, которая имеет ядро, состоящее из лейкоцитов, липидов и остатков органических веществ. Матричные металлопротеазы, синтезируемые макрофагами и тучными клетками, способствуют дестабилизации атеросклеротической бляшки, а также разрушают эластин, что увеличивает жесткость сосудистой стенки. В результате воздействия металлопротеаз фиброзная крышка некротизируется, липидное ядро контактирует с тромбоцитами крови, что инициирует образование тромба, приводя к развитию сердечно-сосудистого осложнения [8].

Дисфункция эндотелия и увеличение жесткости сосудистой стенки являются первыми ступенями развития атеросклероза еще на доклинической стадии. Так как данные нарушения обратимы, их ранняя диагностика позволяет наиболее эффективно воздействовать на патологический процесс, значительно улучшая прогноз заболевания. Ультразвуковое сканирование дает возможность неинвазивно выявить минимальные изменения артериальной стенки в виде утолщения комплекса интима–медиа. Поскольку атеросклероз – системное заболевание, наличие атеросклеротических изменений в сонных артериях дает возможность косвенно судить о состоянии коронарных сосудов пациентов, а значит, точнее рассчитывать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и назначать необходимую терапию.

Функцию эндотелия можно оценивать по уровню биоактивных веществ, выделяемых эндотелиоцитами в ответ на повреждение, например по уровню эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора, стимулирующего тромбообразование и пролиферацию гладких мышц меди. Степень повреждения эндотелиоцитов отражает число циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови.

В настоящее время предлагаются разные методы изучения эластических свойств стенки артерий, каждый из которых обладает определенными преимуществами и недостатками. На данный момент «золотым стандартом» оценки жесткости сосудистой стенки является определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте с помощью каротидно-фemorальной сфигмометрии [4]. Однако следует учитывать, что СРПВ – динамичная величина, на нее оказывает влияние уровень АД. СРПВ может изменяться в зависимости от дыхательных циклов, после физической нагрузки, психоэмоционального напряжения, приема пищи. В связи с этим по одномоментному измерению СРПВ не всегда можно точно оценить упругоэластические свойства артерий. Альтернативный метод оценки эластичности сосудов – измерение времени распространения пульсовой волны (РТТ) на основе анализа осциллометрической кривой пульсации, получаемой при суточном мониторировании АД (СМАД). Данный метод позволяет определять среднесуточ-

ное значение РТТ и производить коррекцию полученных данных согласно дневнику активности пациента, уровню АД и частоты пульса. Метод не требует специальной подготовки исследователя и пациента, удобен в амбулаторной практике врача и обеспечивает одновременное получение данных о состоянии сосудистой стенки пациента и средних значениях АД в течение суток.

Целью исследования явилось сравнение состояния сосудистой стенки артерий у больных СКВ и гипертонической болезнью (ГБ). Обследованы 62 пациента, их них 32 – с СКВ и 30 – с ГБ (табл. 1). Группу контроля составили 20 здоровых лиц (средний возраст – $48,8 \pm 8,4$ года), сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии 11.12.2010.

Пациенты с СКВ и ГБ прошли общеклиническое обследование. Активность системного воспаления в группе СКВ оценивалась по шкалам SLEDAI и ECLAM. У пациентов с ГБ определяли стадию заболевания согласно классификации Всероссийского научного общества кардиологов (2010).

Всем пациентам выполнялось СМАД с расчетом показателей ригидности сосудистой стенки в дневные и ночные часы. СМАД проводили на аппарате VPLab (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Анализировали следующие показатели: пульсовое артериальное давление (ПАД), мм рт. ст. – разность между САД и ДАД; РТТ (мс) оценивали на основе данных анализа сфигмограммы отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны – ПВ (длина пути отраженной волны отличается от длины пути основной волны на удвоенную длину ствола аорты; за измеряемую величину принимали время запаздывания отраженной волны); ASI – индекс ригидности стенки артерий – определялся по ширине вершины «колокола» на уровне 80% от максимума; AIx – индекс аугментации – IA (%) рассчитывался по соотношению амплитуды отраженной от бифуркации аорты ПВ и амплитуды основной ПВ.

Дисфункция эндотелия оценивалась по методу J. Hladovec (1978) путем подсчета в камере Горяева десквамированных эндотелиоцитов (количество клеток в 100 мкл плазмы крови). Уровень эндотелина-1 в плазме крови определялся иммуноферментным методом.

Всем пациентам проводилась доплерография с дуплексным сканированием общих и внутренних сонных артерий на ультразвуковом аппарате Philips En Visor C HD с использованием датчика 7,5 мГц.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS. Данные представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей $M [Q_{25}; Q_{75}]$. Для оценки достоверности различий показателей в группах использовали метод Колмогорова–Смирнова, корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена.

Согласно полученным данным, у пациентов с СКВ и ГБ были значительно изменены показатели эластических свойств артерий. В частности, в обеих группах выявлен более высокий уровень ПАД в дневные и ночные часы (табл. 2). По последним рекомендациям ВОЗ, повышение ПАД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. ПАД складывается из 2 компонентов: прямого и непрямого. Прямой компонент является результатом взаимодействия между сократительной функцией левого желудочка и растяжимостью магистральных ар-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с СКВ и ГБ

Параметр	СКВ (n=32)	ГБ (n=30)	Группа контроля (n=20)
Возраст, годы	49,8±11,6	51,77±12,4	49,5±18,6
Пол (женщины), %	96,8	86,7	85
Длительность заболевания, годы	15,97±16,6	10,3±9,54	–
Больные с активностью системного воспаления, %:			
I степени	59,4	–	–
II степени	40,6	–	–
Стадия ГБ:			
I	–	37,5	–
II	–	47	–
III	–	15,5	–
Среднее САД, мм рт. ст.	130,27±13,58	138,3±15,25	120,8±14,2
Среднее ДАД, мм рт. ст.	80,4±9,87	89±10,26	76,4±4,9

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2

Параметры жесткости артериальной стенки у пациентов с СКВ и ГБ

Показатель	Контроль	СКВ	p	ГБ	p
ПАД днем, мм рт. ст.	39,1 [36,3;39,6]	52,1 [46,5;61,7]	<0,001	48,9 [45;56,4]	<0,001
ПАД ночью, мм рт. ст.	38,8 [34,9; 41,1]	54,1 [45,3; 62,2]	<0,001	48,3 [43,3; 55,9]	<0,001
РТТ среднее, м/с	127,4 [105,5; 127,8]	91,9 [83,1; 98,1]	<0,001	102,2 [97; 111,4]	<0,001
IA средний	-19,1 [-31,6; 0,8]	-1,5 [-15; 8,3]	<0,001	7,8 [-9,8; 20,7]	0,001
IA днем	-10,5 [-32,5; 1]	3,1 [-16; 7,9]	0,04	11,5 [-12,4; 20,5]	0,04
IA ночью	-36,5 [-64,5; -17]	13,6 [-10,9; 17,5]	0,002	18,5 [-4,8; 21,9]	<0,001
ASI средний	115 [112,5; 119,8]	161,6 [138,6; 178,5]	<0,001	140,6 [132,9; 168,9]	<0,001

терий. Непрямым компонентом является величина отраженной волны. При увеличении жесткости сосудистой стенки способность артерий гасить ПВ утрачивается, в результате возрастает амплитуда волны отражения, которая из диастолы перемещается в систолу, приводя к значительному увеличению САД и ПАД.

Отношение амплитуды отраженной ПВ к основной ПВ можно оценить с помощью ИА. В норме ИА должен находиться в пределах от -10 до -30%. В данном исследовании ИА был стабильно высоким в группе ГБ, а у пациентов с СКВ изменялся в течение суток, достигая максимума в ночные часы.

РТТ в основных группах было меньше, чем в контроле (рис. 1). Так, в группе больных СКВ РТТ было снижено на 27,9% ($p=0,001$), а в группе пациентов с ГБ уменьшение данного показателя составило 19,7% ($p=0,001$). РТТ зависит от толщины сосудистой стенки и ее растяжимости. Чем сосуд эластичнее, тем медленнее распространяется и быстрее гасится ПВ [2].

Полученные данные согласуются с данными литературы. Так, А. Суриене и М. Yildiz [6, 9] отмечали значительное повышение СРПВ и ИА у пациентов с СКВ по сравнению с таковыми у здоровых лиц.

У больных СКВ выявлена положительная взаимосвязь между увеличением количества десквамированных эндоте-

лиоцитов в периферической крови и значением ИА ($r=0,52$; $p=0,04$), а также его вариабельностью ($r=0,52$; $p=0,04$). С возрастанием ИА достоверно увеличивалась толщина комплекса интима-медиа в общих и внутренних сонных артериях (соответственно $r=0,65$, $p=0,003$ и $r=0,49$, $p=0,003$). Толщина комплекса интима-медиа в общих и внутренних сонных артериях также положительно коррелировала с уровнем ПАД (рис. 2).

С увеличением степени эндотелиальной дисфункции достоверно снижалось РТТ ($r=-0,48$; $p=0,02$) и возрастал индекс ригидности артерий ($r=0,45$; $p=0,03$).

Содержание эндотелина-1 в плазме крови больных СКВ значительно превышало данный показатель в группе контроля ($6,1 \pm 0,47$ против $0,46 \pm 0,12$ фмоль/мл; $p<0,001$). Отмечалась взаимосвязь между активностью СКВ и уровнем эндотелина-1 в плазме крови: уровень эндотелина-1 положительно коррелировал с количеством LE-клеток ($r=0,36$; $p<0,05$). Установлены достоверные положительные корреляции уровня эндотелина-1 с количеством десквамированных эндотелиоцитов.

Выявлена положительная взаимосвязь степени эндотелиальной дисфункции и индексов периферического сосудистого сопротивления в бассейне внутренней сонной артерии ($r=0,58$; $p<0,05$) и отрицательная – с линейной скоростью кровотока по ней ($r=-0,68$; $p<0,01$). При повышении активности СКВ снижалась линейная скорость кровотока по общей сонной артерии и увеличивалась толщина комплекса интима-медиа общей и внутренней сонных артерий.

Следовательно, можно предположить, что при гипертензии на ремоделирование сосудов больше влияет хронический спазм артериол вследствие высокого АД, в то время как при СКВ возрастание параметров ригидности больше связано с нарушением регуляторной функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция в последнее время рассматривается как самая ранняя доклиническая стадия атеросклероза. Таким образом, изменения показателей жесткости сосудистой стенки артерий у больных СКВ можно считать маркером атеросклеротического поражения сосудистой стенки и предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сравнение показателей жесткости артерий у пациентов с хроническим системным воспалением и без такового выявило более выраженные изменения сосудистой стенки у пациентов с СКВ. Так, РТТ в группе больных СКВ было достоверно меньше, чем у пациентов с ГБ ($p=0,0005$), а индекс ригидности стенки артерий ($p=0,02$) оказался самым высоким у больных СКВ. ИА в дневные часы был достоверно выше в группе ГБ ($p=0,009$), в ночные часы достоверных различий не наблюдалось.

Нарушение упругоэластических свойств артерий выявлено у пациентов как с СКВ, так и с ГБ, но в группе СКВ увеличение параметров жесткости артерий было более выраженным. Безусловно, хроническое аутоиммунное воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза у данной категории больных, что подтверждается увеличением уровня эндотелина-1 и количества десквамированных эндотелиоцитов при активности СКВ. Обнаружена взаимосвязь между возрастанием эндотелиальной дисфункции и снижением эластичности артерий у больных СКВ. Таким образом, изменение показателей жесткости артерий можно рассматривать как фактор риска развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

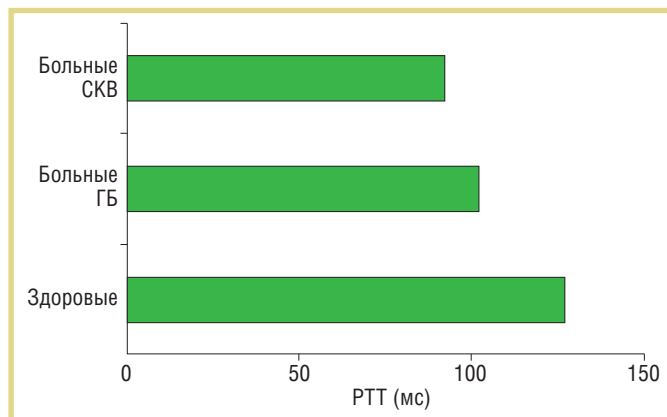


Рис. 1. РТТ (мс) у больных СКВ и ГБ; *здесь и на рис. 2: различия достоверны при $p=0,001$

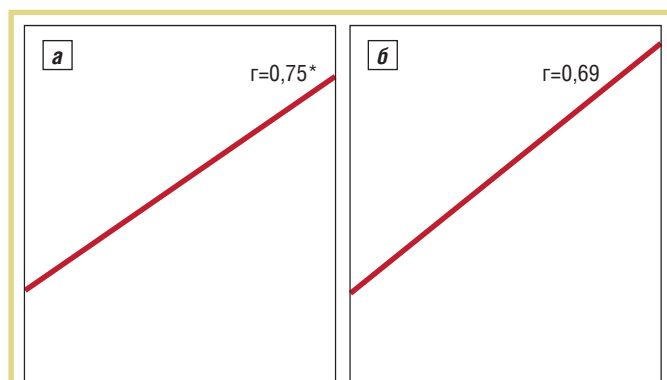


Рис. 2. Корреляционная зависимость между возрастанием среднего ПАД и увеличением толщины комплекса интима-медиа общих (а) и внутренних (б) сонных артерий у пациентов с СКВ

Литература

1. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // Украинский кардиол. журн. – 2007; 5: 37–47.
2. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Сергацкая Н.В. Артериальная ригидность у лиц пожилого возраста: причины возникновения и методы коррекции // Международн. мед. журн. – 2011; 1: 41–8.
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением // Болезни сердца и сосудов. – 2010; 2: 46–53.
4. Рогоза А.Н. Неинвазивные методы определения эластичности свойств сосудистой стенки // Кардиология. – 2010; 3 (54): 23–9.
5. Agarwal S., Elliott J., Manzi S. Atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus // Curr. Rheum. Reports. – 2009; 11: 241–7.
6. Cypiene A., Kovaite M. et al. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2009; 18: 522–9.
7. Full L., Monaco C. Targeting inflammation as a therapeutic strategy in accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Cardiovasc. Ther. – 2011; 29: 231–42.
8. Khan F. Assessment of endothelial function as a marker of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis // Int. J. Rheumat. dis. – 2010; 13: 189–95.

9. Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders // Cardiovasc. Med. J. – 2010; 4: 83–88.

IMPACT OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION ON THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
Professor **N. Shilkina**, MD; **Zh. Savina**; **I. Yunonin**, Candidate of Medical Sciences;
I. Masina, Candidate of Medical Sciences
Yaroslav State Medical Academy

The arterial wall was compared in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) or in those with hypertensive disease. In the SLE group, systemic inflammatory activity was rated using the SLEDAI and ECLAM scales. All the patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, by calculating the values of vascular wall rigidity during daylight and nocturnal hours, by estimating desquamated endotheliocytes in the Goryaev chamber, by determining plasma endothelin-1, and by performing duplex Doppler ultrasound of the cervical vessels.

There was a relationship between decreased arterial elasticity and increased endothelial dysfunction in patients with SLE. The findings suggest that chronic autoimmune inflammation affects the higher values of vascular wall rigidity.

Key words: atherosclerosis, vascular wall rigidity, systemic lupus erythematosus.