Государственное образовательное учреждение Высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

'04.20 0.7 1 004^\* На правах рукописи

**Виноградов Алексей Алексеевич Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани**

. . .,^31 *т.* ...

14.00.39 - ревматология щшшм

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

***Y***

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Н.П. Шилкина

C:\Users\Pavel\AppData\Local\Temp\Rar$DIa0.450\media\image1.png

**Ярославль - 2007**

АК - антагонисты кальция

aKJI - антитела к кардиолипину

АКР - Американская Коллегия Ревматологов

а-нДНК - антитела к нативной ДНК

АНФ - антинуклеарный фактор

АО - аорта

АРА - Американская ревматологическая ассоциация АС - атеросклероз

АФС - антифосфолипидный синдром

ГВ - геморрагический васкулит

ГКС - глюкокортикостероиды

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИКАВ - индекс клинической активности васкулита

ИЭМ - индекс эффективности микроциркуляции

КДОЛЖ - конечно-диастолический объем левого желудочка

КДРЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка

КЗ - коэффициент замедления

КИМ - комплекс интима-медиа

КМА - клеточные молекулы адгезии

КСОЛЖ - конечно- систолический объем левого желудочка КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка КУ - коэффициент ускорения

КЧ - коэффициент чувствительности к реактивной гиперемии

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

ЛП - левое предсердие

JICK - линейная скорость кровотока

МЖП - межжелудочковая перегородка

**з**

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка НАА - неспецифический аортоартериит ОСА - общая сонная артерия ОТ - облитерирующий тромбангиит ОХС - общий холестерин ПА - плечевая артерия

ПРГ - постишемическая реактивная гиперемия

РА - ревматоидный артрит

РЗ - ревматические заболевания

РКК - резерв капиллярного кровотока

СИ - сердечный индекс

СКВ - системная красная волчанка

СРБ - С-реактивный белок

ССД - системная склеродермия

ССС - сердечно-сосудистая система

У О - ударный объем

УП - узелковый полиартериит

ФВ - фракция выброса

ФВАг - антиген фактора Виллебранда

ФНО - фактор некроза опухоли

ХС\_ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС\_ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС - центральная нервная система

ЦЭК - циркулирующие эндотелиальные клетки

ЭЗВД - эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭК - эндотелиальные клетки

ЭНВД - эндотелий-независимая вазодилатация

D\_0 - исходный диаметр плечевой артерии

D\_1 - диаметр плечевой артерии на 15-30 сек реактивной гиперемии

PI - индекс пульсационности PI - индекс пульсационности RI - индекс резистентности RI - индекс резистентности

VI - линейная скорость кровотока на высоте систолической волны V3 и V5 - линейная скорость кровотока в диастолических волнах Vmax - максимальная линейная скорость кровотока Vmean - средняя линейная скорость кровотока Vmin - минимальная линейная скорость кровотока

PI - индекс пульсационности PI - индекс пульсационности RI - индекс резистентности RI - индекс резистентности

VI - линейная скорость кровотока на высоте систолической волны V3 и V5 - линейная скорость кровотока в диастолических волнах Vmax - максимальная линейная скорость кровотока Vmean — средняя линейная скорость кровотока Vmin - минимальная линейная скорость кровотока

**Оглавление**

Введение 6

Глава I. Обзор литературы 12

Глава П. Клиническая характеристика больных и методы исследования .. .32

П.1. Клиническая характеристика больных 33

П.2. Методы исследования 53

Глава Ш. Исходное состояние сосудистого русла 61

1. 1. Состояние комплекса интима-медиа общих сонных артерий по

данных ультразвукового ангиосканирования 61

Ш.2. Состояние центрального звена сердечно-сосудистой системы и

его основные гемодинамические показатели 67

[ПІ.З. Исходное состояние гемодинамики на плечевой артерии 73](#bookmark8)

Глава IV. Реактивность плечевой артерии при проведении функциональных проб 88

1. 1. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатацни 88

IV.2. Состояние эндотелий-независимой вазодилатацни по данным

пробы с нитроглицерином 111

IV.3. Клинические примеры больных системными васкулитами 118

Глава V. Микроциркуляторный кровоток и реактивность плечевой артерии у больных системными васкулитами и системными заболеваниями

соединительной ткани 129

Глава VI. Взаимосвязи между показателями реактивности плечевой артерии, структурно-функциональными характеристиками сердечно­сосудистого русла и клинико-лабораторными показателями 139

Глава VH. Обсуждение полученных результатов 148

[Выводы 162](#bookmark13)

Практические рекомендации 165

[Список литературы 166](#bookmark14)

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность проблемы**

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целости сосудистой стенки [5, 44, 45]. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [119].

Фундаментальные открытия последней четверти XX века доказали активную роль периферической регуляции кровообращения эндотелием, когда в опытах с удалением эндотелия было установлено, что тонусом сосуда управляет не рефлекторный механизм, а эндотелиальные клетки [122].

Эндотелиальные клетки участвуют во всех фазах острого и хронического воспаления, таких как начальная вазодилатация, увеличение сосудистой проницаемости, адгезия.

Эндотелий играет важную роль в системе гемостаза за счет своих антитромбогенных свойств, а также является важным модулятором многих биологических и физиологических свойств сосудистой стенки [30,58,109].

Маркерами состояния эндотелия можно считать антиэндотелиальные антитела [205], фактор фон Виллебранда [44, 45, 50, 94, 112], циркулирующие эндотелиоциты [101], тромбомодулин, и ангиотензинпревращающий фермент [46], величину комплекса интима- медиа [ 136] и растворимые клеточные молекулы адгезии [50].

Дисфункция эндотелия характеризуется дисбалансом вазодилатирующих (NO, простациклин) и вазоконстрикторных (эндотелии-1, ангиотензин II) субстанций [64].

Состояние эндотелия определяет течение сосудистых поражений при различных заболеваниях как ревматического [25, 149, 186, 58], так и неревматического профиля [118,171,182].

Длительно текущие ревматические заболевания отрицательно влияют на функциональное состояние эндотелия, что подтверждается исследованиями кожного кровотока методом лазерной допплерфлоуметрии и УЗ исследованием изменения диаметра брахиальной артерии в ответ на механическую стимуляцию [16,17,18,19,209,210].

Системная вазомоторная эндотелиальная дисфункция является показателем степени риска развития сердечно-сосудистых катастроф при различных заболеваниях, включая системные ревматические процессы. При этом отмечается устойчивая взаимосвязь показателей повреждения эндотелия с нарушением свертывания крови, процессами атерогенеза и уровнем провоспалительных цитокинов [4,88,89,96,98,120,142].

Имеются данные, что эндотелиальная дисфункция служит ранним предвестником тромботических кардиоваскулярных нарушений [33, 82]. Вазомоторную форму эндотелиальной дисфункции, также как увеличение комплекса интима-медиа, считают предиктором развития сердечно­сосудистой патологии [54].

Сосудистая патология во многом определяет прогноз ревматических заболеваний, что подтверждает значимость выявления нарушений микроциркуляции у больных ревматического профиля [13,45,48,49].

Система микроциркуляции характеризуется высокой реактивностью и быстро отвечает неспецифической реакцией на различные функциональные и патологические процессы [56,61].

В то же время остаются невыясненными вопросы диагностики эндотелиальной дисфункции, ее роли в патогенезе диффузных болезней соединительной ткани и системных васкулитов и ее взаимоотношения с состоянием системы микроциркуляции, что и послужило предпосылкой для проведения настоящей работы.

**Цель настоящего исследовании:**

Изучить состояние вазорегулирующей функции эндотелия периферических сосудов, его резервные возможности и характерные типы реактивности периферического сосудистого русла у больных системными васкулитами и системными заболеваниями соединительной ткани.

**Задачи исследования**

1. Установить эцдотелий-зависимую реакцию сосудистого русла на реактивную гиперемию и особенности периода восстановления кровотока у больных системными васкулитами и системными заболеваниями соединительной ткани.
2. Изучить уровень и характер ответа периферических артерий на эндотелий-независимые влияния у больных системными ревматическими заболеваниями.
3. Выявить взаимосвязь нарушений реактивности периферического сосудистого русла с характером и топикой поражения сосудов у больных системными васкулитами и системными заболеваниями соединительной ткани.
4. Определить взаимосвязь факторов ремоделирования и функционального состояния различных отделов сердечно-сосудистой системы (сердце, сонные артерии, микроциркуляторное звено) н изменений реактивности периферического сосудистого русла у изучаемого контингента больных.
5. Оценить характер изменений спектра допплерографической кривой и их взаимосвязь с нарушениями реактивности периферического сосудистого русла и клиническими особенностями системных васкулитов.
6. Дать характеристику типам реактивности периферического русла и степени ее нарушения у больных системными васкулитами и системными заболеваниями соединительной ткани.

**Научная новизна**

В настоящей работе впервые проведено комплексное исследование особенностей эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реактивности периферического сосудистого русла с оценкой показателей центрального звена сердечно-сосудистой системы (ССС) и показателей микроциркуляторной гемодинамики у больных системными ревматическими заболеваниями. Были выявлены характерные спектродопплерографические особенности кровотока в покое и при проведении функциональных проб, характеризующиеся в изменении диастолической части потока. Были определены типичные варианты нарушений вазорегуляции и их нозологическая принадлежность, изучены взаимосвязи между основными гемодинамическими и функциональными особенностями периферического сосудистого русла, клинико-лабораторными показателями и структурно­функциональным состоянием разных отделов сердечно-сосудистой системы.

Полученные результаты позволили установить эндотелий-зависимый характер нарушения реактивности периферических сосудов, что непосредственно связано с нарушениями на проксимальном и дистальном уровнях кровообращения. Комплексный подход к оценке сосудистой реактивности на разных уровнях кровеносного русла позволил оценить степень сохранности компенсаторных механизмов вазорегуляции и косвенно оценить выраженность процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Функциональное состояние периферического сосудистого русла при системных ревматических заболеваниях характеризуется помимо нарушения общей вазорегулирующей реактивности, снижением сосудодвигательных влияний сосудистого эндотелия, приводящим к нарушению гемодинамики по периферическим сосудам, что сопровождается включением и последующим истощением компенсаторных механизмов.
2. Характерные типы нарушения реактивности периферического

сосудистого русла у больных системными васкулитами и

системными заболеваниями соединительной ткани зависят от

нозологической принадлежности васкулита, специфических особенностей патологического процесса, активности воспалительного процесса и длительности заболевания.

1. Изменения реактивности периферического сосудистого русла являются отражением процессов ремоделирования сердечно­сосудистой системы на всех ее уровнях и первоначально носят компенсаторный характер.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 5 в центральной печати. Основные положения диссертации представлены на ежегодной научно-практической конференции «проблема тромбозов в ревматологии» (Москва, 2004), на 5 научно-практической конференции «Методы исследования регионального кровообращения и микроциркуляции в клинике» (Санкт-Петербург, 2005), на 2 Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно­сосудистой хирургии» (Москва, 2005), на международной конференции «Гемореология в макро- и микроциркуляции» (Ярославль, 2005), на II Всероссийской научной конференции «Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2006).

Практическая значимость

Проведенное исследование продемонстрировало значимость и ценность комплексного подхода к оценке структурно-функционального состояния различных отделов сердечно-сосудистой системы у больных

**и**

системными ревматическими заболеваниями» который позволяет оценить и динамически наблюдать за развитием процессов ремоделирования сердечно­сосудистой системы. Методика определения реактивности плечевой артерии с использованием ультразвукового исследования как отдельно, так и в сочетании с исследованием микроциркуляции методом лазерной допплеровской флоуметрии, позволила оценить состояние вазомоторной функции эндотелия и его резервных возможностей на всем протяжении периферического сосудистого русла.

Проведение комплекса функциональных проб позволило объективно оценить резервные возможности сосудистой вазорегуляции и степень компенсации имеющихся нарушений, выявить наименее адекватные сосудистые реакции и контролировать динамику сосудистых нарушений на фоне течения болезни.

Введение результатов исследования в практику

Метод исследования эндотелий-завнсимой и эндотелий-независимой вазодилатацни плечевой артерии внедрен в работу терапевтического отделения, отделения функциональной диагностики, сосудистой хирургии и профпатологии МКУЗ МСЧ НЯ НПЗ г. Ярославля. Результаты исследования используются при чтении лекций для интернов, ординаторов, слушателей факультета повышения квалификации преподавателей медицинских училищ ЯГМА.

Выводы

1. Функциональное состояние вазомоторной функции эндотелия

периферических сосудов при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани характеризуется снижением реактивности и резервных возможностей сосудистого русла и

сопровождается снижением эндотелий-зависимой, эндотелий- независимой вазодилатации, уменьшением коэффициента чувствительности эндотелия к реактивной гиперемии, а также

изменениями скоростных характеристик кровотока.

1. Изменения эндотелий-зависимой реактивности наиболее выражены у больных облитерирующим тромбангиитом, узелковым полиартериитом, что сопровождалось низким уровнем постишемической вазодилатации (ЭЭВД<3%), большой частотой вазоконстрикторного ответа плечевой артерии (более 30% случаев), выраженным снижением коэффициента чувствительности эндотелия к реактивной гиперемии.
2. Уровень ЭЗВД у больных неспецифическим аортоартериитом взаимосвязан с длительностью заболевания (г=0,58), ИКАВ (г=0,81), уровнем ЦИК (г=0,77), у больных облитерирующим тромбангиитом с длительностью заболевания г=-0,47). Вазоспастическая реакция плечевой артерии у больных неспецифическим аортоартериитом коррелирует с общевоспалительными проявлениями в клинике заболевания, увеличением СОЭ (г=0,72), а также с поражением дуги аорты (I и III анатомические типы заболевания) (г=0,89), у больных узелковым полиартериитом - с уровнем ЦИК (г=0,76) и поражением ЦНС (г=0,42), у больных облитерирующим тромбангиитом - с наличием в клинике заболевания поражения сосудов верхних конечностей (г=0,8).
3. У больных системной красной волчанкой ЭЗВД коррелирует с уровнем антител к нативной ДНК (г=-0,42), а вазоспастическая реакция ПА связана с антифосфолипидным синдромом (г=0,74) и уровнем антител к кардиолипинам, что указывает на влияние аутоиммунных процессов на реактивность эндотелия ПА. Изменения реактивности ПА у больных СКВ может рассматриваться как дополнительный признак активности патологического процесса.
4. Снижение уровня эндотелий-независимой вазодилатации наиболее характерно для больных неспецифическим аортоартериитом (4,31 ±4,0%), узелковым полиартериитом (2,50±1,46%), системной красной волчанкой (13,33±7,22%) и системной склеродермией (6,82±3,6%). Показатель ЭНВД взаимосвязан с уровнем эндотелий- зависимой вазодилатации, вазоспастическими реакциями сосудистого русла (характерно для больных системной красной волчанкой (г=-0,69) и системной склеродермией), длительностью заболевания (для больных неспецифическим аортоартериитом (г=-0,58), узелковым полиартериитом (г=-0,63) и системной красной волчанкой (г=-0,42).
5. Нарушение реактивности плечевой артерии необходимо оценивать комплексно: по уровню эндотелий-зависимой вазодилатации и характеру ответа ПА на реактивную гиперемию (адекватный, сниженный, парадоксальный), по уровню ЭНВД (адекватный, сниженный, ареактивный), по изменению формы допплерограммы (сохраненная, измененная) и периоду восстановления кровотока (постепенный, быстрый, двухфазный) и по чувствительности артерии к реактивной гиперемии (понижена, нормальная, повышенная).
6. Снижение коэффициента чувствительности плечевой артерии к реактивной гиперемии менее 10 может служить самостоятельным критерием нарушения вазорегулирующей функции эндотелия даже при нормальном уровне ЭЗВД. Снижение КЧ выявляется у пациентов вне зависимости от клинической картины и нозологической принадлежности системных васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани.
7. Изменения реактивности плечевой артерии взаимосвязаны с процессами ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Наиболее выраженные признаки ремоделирования выявлены у больных неспецифическим аортоартериитом, узелковым полиартериитом, системной красной волчанкой, которые характеризуются утолщением КИМ общих сонных артерий (0,92±0,21 мм, 0,84±0,32 мм, 0,86±0,29 мм, соответственно; р<0,05), гипертрофическими изменениями сердца по данным Эхо-КС. У больных неспецифическим аортоартериитом толщина КИМ связана с уровнем ЭЗВД (г=-0,46), величиной МЖП сердца (г=0,67), у больных узелковым полиартериитом - с уровнем среднего артериального давления (г=0,38), толщиной МЖП сердца (г=0,46) и уровнем ЭЗВД (г=- 0,55). У больных СКВ величина КИМ связана с показателем ЭЗВД (г=- 0,77). \*
8. Изменения реактивности плечевой артерии взаимосвязаны с изменениями микроциркуляции в более дистальных отделах сосудистого русла. Г емодинамически неблагоприятные микроциркуляторные

- нарушения отражаются на характере спектродопплерограммы кровотока

по плечевой артерии (изменение показателей V1/V3, V3/V5). Реакция плечевой артерии и микроциркуляторного русла на постишемическую гиперемию носит согласованный характер, что позволяет поддерживать адекватный уровень перфузии и компенсировать нарушения микроциркуляции у больных неспецифическим аортоартериитом, облитерирующим тромбангиитом, узелковым полиартериитом, системной красной волчанкой.

Практические рекомендации

Исследование реактивности плечевой артерии с использованием ультразвуковых методик рекомендуется использовать для обследования больных с различными формами системных васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани как отдельно, так и в сочетании с исследованием микроциркуляции методом лазерной допплеровской флоуметрии, для оценки состояния вазомоторной функции эндотелия и его резервных возможностей на разных уровнях сосудистого русла.

Проведение комплекса функциональных проб позволяет объективно оценить резервные возможности сосудистой вазорегуляции и степень компенсации имеющихся нарушений, выявить наименее адекватные сосудистые реакции и контролировать динамику сосудистых нарушений на фоне течения болезни. s

Комплексная диагностика центральных и периферических звеньев кровообращения в сочетании с исследованием реактивности периферических сосудов должна использоваться для оценки и динамического наблюдения за развитием процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

166

Список литературы:

1. Алекперов Р.Т. Классификация микроангиопатии при системной склеродермии. Тер.арх. 2005; 5: 52-56.
2. Алекперов Р.Т., Вышлова М.А., Балабанова P.M., Фирсов Н.Н. Нарушения реологических свойств крови при системной склеродермии. Тер.арх. 2002; 5: 43-47.
3. Алекперов Р.Т., Мач Э.С., Вышлова М.А., Ирсов Н.Н. Корреляции

гемореологическитх нарушений с функциональными изменениями микроциркуляторных сосудов при системной склеродермии. Всероссийская научная конф. «Микроциркуляция в клинической практике». Москва, 2004. Ангиология и сосудистая хирургия. 2004; 10(3): 7-8. t

1. Алекперов Р.Т., Тимченко А.В., Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли

альфа при системной склеродермии. Клин.мед. 2003; 81 (12): 4-7­5. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина JI.B. Эндотелий как мишень

терапевтического воздействия гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2004; 44 (11): 55-60.

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. С-П.: Фолиант; 2000.
2. Балуда М.В., Тлепушков И.К. О диагностике претромботического состояния системы гемостаза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2001; 5:19-21.
3. Баранов А.А., Шилкина Н.П., Насонов E.JI. и др. Антиген фактора Виллебранда при системных васкулитах. Тер.арх. 1993; 5: 15-19.
4. Баркаган З.С. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. М.: «Ньюдиамед»; 2003.
5. Баете З.А., Елисеева Л.Н., Хуако М.Х., Оранский С.П. Диагностические возможности лазерной допплерографии в оценке эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005; 4 (1): 26-28.
6. Васина Е.Ю., Меншутина М.А., Нефедьев С.Н. Реактивность сосудов и дисфункция эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Всероссийская научная конф. «Микроциркуляция в клинической практике». Москва, 2004. Ангиология и сосудистая хирургия. 2004; 10 (3): 9.
7. Викентьев В.В., Фомина В.М., Савенко О.А. Дисфункция эндотелия у больных сахарным диабетом второго типа по данным ультразвукового исследования артерий: структурные и функциональные особенности. Мат.5-ой научно-практ.конф.»Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». Москва; 2003.
8. Гусева Н.Г., Алекперов Р.Т., Невская Т.А., Раденска-Лоповок С.Г.

Патология сосудов при системной склеродермии. Вестн. РАМН. 2003; 7:34-38. . s

1. Демина А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Причины смерти больных с ревматическими заболеваниями в Москве. Тер.арх. 2005; 4: 77-82.
2. Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Мусселиус и др. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почеченой недостаточности. Новые подходы к патогенетической терапии. Тер.арх. 2005; 6: 35-39.
3. Запрягаева М.Е., Мач Э.С. Влияние функции эндотелия на состояние микроциркуляции при некоторых ревматических заболеваниях. Научно-практ.ревматол. 2003; 2: 40.