

Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой как ранний маркер атеросклероза

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0005

© Н.В. Лазарева¹, О.В. Бугрова¹, Н.Э. Артемова¹, Р.И. Сайфутдинов¹, К.М. Иванов¹, К.А. Нагорнова², И.В. Мирошниченко¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург;

² «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Для цитирования: Наталья Викторовна Лазарева – ORCID 0000-0001-8090-7064; Ольга Викторовна Бугрова – ORCID 0000-0001-9478-8916; Наталья Эдуардовна Артемова – ORCID 0000-0001-6030-9083; Рустам Ильхамович Сайфутдинов – ORCID 0000-0001-6504-8900; Константин Михайлович Иванов – ORCID 0000-0002-7614-337X; Ксения Александровна Нагорнова – ORCID 0000-0002-9224-6643; Игорь Васильевич Мирошниченко – ORCID 0000-0002-7934-8784. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой как ранний маркер атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):46–53. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0005

Абстракт

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости и выраженность эндотелиальной дисфункции, как маркера раннего атеросклероза, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и течения системной красной волчанки, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией.

Материалы и методы. Обследованы 72 больных системной красной волчанкой (СКВ), преимущественно женщин молодого возраста 36 (26; 47) лет без клинических признаков атеросклероза. Оценивали популяционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наличие критериев антифосфолипидного синдрома (АФС). Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) определяли ультразвуковым методом путем определения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации на плечевой артерии.

Результаты. У больных СКВ достоверно чаще встречались артериальная гипертония (74%), отягощенная наследственность по ССЗ (12%), курение (7%), дислипидемия (64%). ЭД выявлена у 51 (71%) пациента, в основном средней и тяжелой степени (57%). Наличие ЭД коррелировало с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и уровнем атерогенных липопротеидов, а также характеризовалось более высокой активностью СКВ, чаще отмечался АФС. Корреляционный анализ показал достоверные взаимосвязи показателей ЭЗВД и ЭНВД с ИМТ, наличием артериальной гипертонии, уровнем атерогенных липопротеидов и фактора Виллебранда. Скорость кровотока в плечевой артерии коррелировала с индексами SLEDAI-K2 и SLICC/ACR, уровнем вч-СРБ и фибриногена.

Заключение. Признаки ЭД, как раннего маркера атеросклероза, имеются у большинства больных СКВ. Наличие и тяжесть ЭД ассоциируется с такими факторами риска как ИМТ и гиперхолестеринемия. Отмечается значимая взаимосвязь ЭД с активностью СКВ и наличием АФС.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, системная красная волчанка, факторы риска, атеросклероз.

Endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus as an early marker of atherosclerosis

N.V. Lazareva¹, O.V. Bugrova¹, N.E. Artemova¹, R.I. Saifutdinov¹, K.M. Ivanov¹, K.A. Nagornova², I.V. Miroshnichenko¹.

¹The Orenburg State Medical University. Orenburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Objective. In patients with systemic lupus erythematosus (SLE) evaluate the incidence and severity of endothelial dysfunction (ED) as a marker of early atherosclerosis, risk factors for cardiovascular diseases (CVD) and SLE course related with ED.

Methods. 72 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), mainly young women aged 36 (26; 47) years without clinical signs of atherosclerosis, were examined. Traditional risk factors for cardiovascular diseases and indicators of antiphospholipid syndrome (APS) have been studied. Endothelium-dependent and – independent vasodilation of the brachial artery were determined by ultrasound to evaluate ED.

Results. Patients with SLE were more likely to have arterial hypertension (74%), burdened heredity for CVD (12%), smoking (7%), dyslipidemia (64%). ED was detected in 51 (71%) patients, most of them (57%) had moderate and severe ED. The presence of endothelial dysfunction correlated with elevated body mass index (BMI) and increased levels of atherogenic lipoproteins. In the presence of ED, a higher activity of SLE was noted, lupus nephritis and antiphospholipid syndrome were more common. The correlation analysis showed reliable correlations of the indicators of EDV and EIDV with BMI, the presence of arterial hypertension, the level of atherogenic lipoproteins and the Willebrand factor. Blood flow velocity correlated with SLEDAI-K2 and SLICC/ACR indexes, levels of hs-CRP and fibrinogen.

Conclusion. The endothelial dysfunction, as an early marker of atherosclerosis is present in better part of patients with SLE. The presence and severity of ED is associated with risk factors such as BMI and hypercholesterolemia. There is a significant relationship between the endothelial dysfunction and the activity of the disease and the presence of APS.

Keywords: endothelial dysfunction, systemic lupus erythematosus, risk factors, atherosclerosis.

Введение

Одной из актуальных проблем современной ревматологии остается сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с системной красной волчанкой (СКВ), что в последние годы часто связано с ранним развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. Так, риск развития инфаркта миокарда при СКВ в 5–9 раз выше, чем в популяции, а у молодых женщин – более чем в 50 раз [3, 4]. При этом в основе раннего атеросклероза лежит влияние не только популяционных факторов риска ССЗ, но и аутоиммунного воспаления, свойственного СКВ, а также побочных эффектов противовоспалительной глюкокортикоидной терапии [5–7]. В условиях аутоиммунного воспаления инициируются ряд сосудистых нарушений в виде вазоконстрикции, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и, как следствие, развитие атеротромбоза [8–10]. Убедительно показано, что возникновение ЭД, как отражение низкой растяжимости сосудов вследствие более высокой жесткости сосудистой стенки, знаменует раннюю стадию атерогенеза [11,

12]. В единичных работах показана тесная взаимосвязь нарушения функции эндотелия с дислипидемией (ДЛП) и некоторыми параметрами течения СКВ: активностью, уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) [8]. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос наиболее значимых факторов, способствующих развитию ЭД у больных СКВ.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости и выраженность эндотелиальной дисфункции, как маркера раннего атеросклероза, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и течения системной красной волчанки, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией.

Материалы и методы

Обследованы 72 больных с достоверным диагнозом СКВ без клинических признаков атеросклероза любой локализации. Диагноз верифицировали на основании критериев EULAR/ACR, 2019 года [13]. Среди обследованных больных преобладали женщины (94%), в молодом возрасте

36 (26; 47) лет, давностью болезни – 72 (36; 144) месяцев; среднее значение индекса SLEDAI-K2 составило 9 (6; 16) баллов, повреждения – SLICC/ACR – 1 (1; 2) балл. У всех отмечалось характерное для СКВ полиорганное поражение (таблица 1).

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013).

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 55 от 22.01.22 г). Необходимым условием для включения пациента в исследование было подписанное информированное согласие.

Помимо общепринятого лабораторного, инструментального обследования для больных СКВ [14]

Таблица 1. Общая характеристика пациентов СКВ в зависимости от наличия ЭД

Показатель	Количество больных, n		
	Больные СКВ (n = 72)	Больные СКВ с ЭД (n = 51)	Больные СКВ без ЭД (n = 21)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	36 (26; 47)	37 (29; 47)	36 (30; 42)
Давность СКВ, мес, Ме (ИИ)	72 (36; 144)	96 (78; 121)	65 (58; 71)
Активность по SLEDAI-K2, баллы, Ме (ИИ)	9 (6; 16)	10 (7; 16)	6 (4; 9)
Индекс повреждения SLICC/ACR, баллы, Ме (ИИ)	1 (1; 2)	2 (1; 3)	2 (1; 2)
dsDNA, n/%	36/50	26/51	10/48
Артериальная гипертензия, n/%	53/74	38/74	15/71
Курение, n/%	5/7	4/8	1/5
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	29 (24; 34)	34 (32; 38) *	30 (26; 32)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n/%	9/12	6/12	3/14
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	6 (5; 6)	6 (4; 7) *	4 (4; 5)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,3 (1; 2)	1,4 (1; 2)	1,3 (1; 2)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,5 (1; 2)	1,3 (1; 2)	1,5 (1; 2)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	5 (4; 6)	5,3 (4; 6) *	3 (2; 4)
КА, усл. ед, Ме (ИИ)	3 (2; 4)	3,2 (2; 4) *	2 (1; 2)
ТИМ	0,6 (0,5; 0,9)	0,5 (0,4; 0,7)	0,4 (0,2; 0,6)
Антифосфолипидный синдром, n/%	25/35	23/45 ^	2/9
АТ к β 2 ГП1	22 (8; 31)	11 (8; 14) *	7 (4; 9)
АТ к кардиолипину(А; М; G)	8 (4; 10)	7 (3; 10) *	4 (1; 6)
PPT-LA	42 (31; 48)	41 (27; 48) *	31 (25; 33)
Доза ГК, Ме (ИИ)	15 (10; 20)	12 (7; 17)	10 (5; 15)
вч-СРБ, мг/л Ме (ИИ)	2 (1; 6)	2 (1; 4)	3 (1; 7)
Фибриноген, мг/дл, Ме (ИИ)	301 (246; 373)	285 (246; 370)	300 (231; 333)
ФВ, %	174 (132; 234)	169 (124; 221)	175 (117; 236)

Примечания: * – достоверность различия по U-критерию Манна-Уитни при сравнении с подгруппой больных СКВ без ЭД, ^ – достоверность различия по критерию Хи – квадрат при сравнении с подгруппой больных СКВ без ЭД.

АТ к β 2 ГП1 – антитела к β 2 гликопротеину 1, вч-СРБ – высокочувствительный С реактивный белок, ГК – глюкокортикоиды, ИМТ – индекс массы тела, КА – коэффициент атерогенности, Ме (ИИ) – медиана (интерквартильный интервал), ОХС – общий холестерин, СКВ – системная красная волчанка, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ФВ – фактор Виллебранда, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД – эндотелиальная дисфункция, dsDNA – антитела к нативной ДНК, PPT-LA – чувствительный к волчаночному антикоагулянту.



проводилась диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС), в сыворотке крови определяли фактор Виллебранда (ФВ) (иммунотурбидиметрическим методом). Оценивали популяционные факторы риска ССЗ [15]: наличие артериальной гипертензии (АГ), курение, индекс массы тела (ИМТ), отягощенный семейный анамнез по ССЗ, липидный профиль, включавший определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) биохимическим способом по стандартной методике. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова: $КА = (ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП$. ИМТ, как фактор риска ССЗ, оценивали исходя из современных зарубежных и отечественных рекомендаций подтверждающих, что значения (объема талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) у лиц европеоидной расы с ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² соответствует диагностическим критериям абдоминального ожирения и повышенному риску сердечно-сосудистых событий [16]. Для уточнения состояния сонных артерий и измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) проводили ультразвуковое сканирование сосудов на аппарате «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению ТИМ сонных артерий в виде утолщения $\geq 0,9$ мм и обнаружению атеросклеротической бляшки – по локальному увеличению $\geq 1,2$ мм. ЭД устанавливали ультразвуковым методом D.S. Celermajer и соавт. (1992) [12, 17] с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) на плечевой артерии на аппарате «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Исследование проводилось в горизонтальном положении больного с 8.00 до 10.00 часов утра, натошак после 10-минутного отдыха. Для измерения диаметра сосуда использовались высокочастотные линейные датчики 7 – 12 МГц ультразвукового сканера «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Исследование ЭЗВД артерии проводили в триплексном режиме (двумерное сканирование, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). В исходном состоянии измеряли внутренний диаметр плечевой артерии в диастолу, пиковую систолическую скорость (Vs) и максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Vd). Для проведения пробы манжетку сфигмоманометра накладывали на плечо проксимальнее места, локализации плечевой артерии и в течение 5 минут создавали давление на 50 мм рт.ст., превышающее систолическое артериальное давление. После декомпрессии на 1 и 5 минутах проводилось повторное измерение указанных параметров. По общеизвестным формулам определяли реакцию плечевой артерии на усиление кровотока после реактивной гиперемии ЭЗВД %, оценивали в процентном соотношении к исходным и скоростные показатели Vs % и Vd %.

Нормальной реакцией плечевой артерии считали увеличение ее дилатации на 10% от исходного диаметра [12]. Пробу ЭНВД проводили через 15 минут после реактивной гиперемии, в качестве стимула использовали сублингвально нитроглицерин в дозе 0,5 мг. Оценка аналогичных показателей в исследуемой артерии проводилась исходно, на пике действия препарата (на 1-й минуте) и на 5-й минуте после введения нитроглицерина в триплексном режиме. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров плечевой артерии на 1-й и 5-й минутах после приема нитроглицерина и исходного. Степень прироста диаметра плечевой артерии при ЭНВД у здоровых лиц составила в среднем 14–17% [12]. Степень тяжести ЭД была оценена по классификации, предложенной Зеленовой Н.В. [17].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica – 12.0. При отличии распределения количественного признака от симметричного, центральная тенденция описывалась с помощью медианы (Me). Вариабельность признаков определялась с помощью интерквантильного интервала Me (25-й; 75-й перцентили). Для анализа качественных данных применяли простой подсчет абсолютных и относительных частот. При отличии распределения от нормального для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна – Уитни. Качественные показатели сравнивали по критерию Хи-квадрат. Взаимосвязь между признаками определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка популяционных факторов риска у обследованных пациентов с СКВ показала, что у 74% присутствовала АГ, 12 % – отягощенная наследственность по ССЗ, 7% – курение и у 64% – ДЛП.

Анализ клинической характеристики у больных СКВ с признаками атеросклероза аорты и аортального клапана значимых отличий не выявил.

ЭД была выявлена у 51 (71%) больного СКВ, не отмечалось признаков ЭД у 21 (29%). Сравнение подгрупп в зависимости от наличия признаков ЭД показало, что возраст пациентов почти не различался; давность СКВ у пациентов с ЭД была значительно выше (96 (78; 121) и 65 (58; 71), соответственно), как и степень активности SLEDAI-K2 (10 (7; 16) и 6 (4; 9), соответственно), хотя различия не были достоверны. Лабораторные параметры воспаления – уровень вч-СРБ, фибриногена, значение ФВ в этих подгруппах были сходны, индекс повреждения SLICC/ACR не различался. Средняя доза ГК была выше в группе ЭД, но отличия незначимы. Пациенты с признаками ЭД достоверно чаще имели АФС, из популяционных факторов риска – более высокое значение ИМТ, уровень ОХС, ХС ЛНП и КА (табл. 1).

С учетом классификации ЭД все пациенты СКВ, в зависимости от показателей манжеточной пробы (изменение Д ПА на 60 сек. после реактивной гиперемии по отношению к исходному), были распределены на 5 групп (табл. 2): 1 группа – адекватная реакция сосудистого русла или ЭД 0 ст. (дилатация ПА на 10% и более) – у 21 (29%), 2 группа – легкая степень ЭД (I ст.) (прирост диаметра ПА от 9,9% до 7,5%) – у 10 (14%), 3 группа – средняя степень ЭД (II ст.) (прирост диаметра ПА от 7,4% до 3%) – у 14 (19%), 4 группа – тяжелая степень ЭД (III ст.) – (прирост диаметра ПА от 2,9% до 2%) – у 2 (3%)

и 5 группа – парадоксальная вазоконстрикторная реакция (IV ст.) – (прирост диаметра ПА менее 2,0%) – у 25 (35%).

Анализ клинического течения СКВ в зависимости от тяжести ЭД обнаружил значительно больше пациентов с АФС в 5 группе с наиболее тяжелой степенью ЭД. Не было отличий по показателям активности – SLEDAI-K2 и лабораторным параметрам вч-СРБ, фибриногена, ФВ, индексу SLICC/ACR. Наиболее высокая средняя доза ГК была у пациентов с IV степенью ЭД, но недостоверно. По популяционным факторам риска отмечалось

Таблица 2. Клиническая характеристика больных СКВ при различной степени тяжести ЭД

Показатель	Группы исследования				
	Группа 1: 0 ст. (n = 21)	Группа 2: I ст. (n = 10)	Группа 3: II ст. (n = 14)	Группа 4: III ст. (n = 2)	Группа 5: IV ст. (n = 25)
Возраст лет, Ме (ИИ)	34 (29;45)	43 (37; 50)	36 (30; 59)	28 (23;34)	32 (26; 46)
Давность СКВ мес, Ме (ИИ)	72 (30; 132)	84 (54; 156)	48 (24; 156)	78 (36; 120)	84 (36; 156)
Активность по SLEDAI-K2, баллы, Ме (ИИ)	9 (6; 7)	10 (4; 13)	8 (4; 10)	6 (5; 8)	9 (6; 15)
Индекс повреждения SLICC/ACR баллы, Ме (ИИ)	2 (0; 2)	1 (1; 3)	1 (0; 3)	1 (1; 1)	1 (0; 2)
АГ, n/%	6/28	3/30	5/36	0/0	5/20
Курение, n/%	1/5	–	1/41	1/50	2/8
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	24 (20; 29)	29 (23; 35)	35 (34; 36)	36 (26; 47)	38 (27; 44) *
Отягощенная наследственность по ССЗ, n/%	3/14	1/10	–	2/100	3/12 ^
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	5 (4; 5)	5 (4; 5)	6 (5; 7)	6 (5; 6)	6 (5; 7) *
ТГ, ммоль/л Ме (ИИ)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 2)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 5)	1 (1; 2)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	3 (3; 4)	5 (4; 7)	5 (4; 7)	5 (4; 7)	5 (5; 6) *
КА, усл. ед, Ме (ИИ)	2 (1; 2)	3 (2; 3)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 4) *
АФС, n/%	2/9	2/20	5/36	1/50	15/60 ^
Доза ГК, Ме (ИИ)	10 (5; 15)	10 (5; 15)	10 (5; 15)	15 (10; 9)	15 (10; 20)

Примечания: ** – достоверность различия по U-критерию Манна-Уитни при сравнении с группой 1, ^ – достоверность различия по критерию Хи – квадрат при сравнении с группой 1.

АГ – артериальная гипертензия, АФС – антифосфолипидный синдром, ВН – волчаночный нефрит, ГК – глюкокортикоиды, ИМТ – индекс массы тела, КА – коэффициент атерогенности, Ме (ИИ) – интерквартильный интервал, ОХС – общий холестерин, СКВ – системная красная волчанка, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭД – эндотелиальная дисфункция.

значимое отличие по ИМТ, увеличение которого констатировали по мере ухудшения степени ЭД, наиболее высоким он был у пациентов с IV степенью ЭД. Имелась аналогичная динамика роста уровня ОХС, ХС ЛНП и КА, снижения ХС ЛВП по мере увеличения степени тяжести ЭД (табл. 2). По частоте курения, АГ, отягощенной наследственности по ССЗ разницы у пациентов с различной степенью тяжести ЭД не было.

У всех больных СКВ с ЭД определялись ультразвуковые признаки изменения в стенке плечевой артерии: отмечалась неровность внутреннего

контура артерии, неравномерное утолщение комплекса интима-медиа, из них у 75 % местами определялось нарушение дифференцировки сосудистой стенки на слои, что свидетельствовало о ее ремоделировании. Просвет плечевой артерии был достоверно снижен в группе больных СКВ с ЭД (табл. 3). При проведении пробы с реактивной гиперемией в группе больных с ЭД имелась достоверно меньшая вазодилатация на 1-ой и 5-ой минутах после устранения окклюзии по сравнению с группой без признаков ЭД: 5 (1;12,3) %; 12,3 (11,9; 14,3) % и 2,3 (-4,5; 6,1)%; 6 (5,3; 8) %

**Таблица 3.** Показатели эндотелийзависимой функции эндотелия у больных СКВ

Показатель	Количество больных, n	
	Больные СКВ с ЭД (n = 51)	Больные СКВ без ЭД (n = 21)
D ПА исх., см, Ме (ИИ)	4 (3,4; 4,3) *	4,8 (3,6; 5,1)
D ПА через 1 мин., см, Ме (ИИ)	4,2 (3,9; 4,4)	5,4 (4,1; 5,8)
%, Ме (ИИ)	5 (1; 12,3) *	12,3 (11,9; 14,3)
Vs ПА исх., см/с, Ме (ИИ)	40,5 (30; 51)	62 (51; 81)
Vs ПА ч/з 1 мин., см/с, Ме (ИИ)	53 (36; 64) *	75 (65; 90)
%, Ме (ИИ)	15 (0; 36,2) *	11,1 (7,8; 31,1)
D ПА через 5 мин., см, Ме (ИИ)	4,1 (3,7; 4,3)	5,2 (4; 5,3)
%, Ме (ИИ)	2,3 (-4,5; 6,2) *	6 (5,3; 8,1)
ИСГ, Ме (ИИ)	0,7 (-1,3; 3,9) *	1,6 (0,9; 2,1)

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой без ЭД по U-критерию Манна-Уитни. D ПА – диаметр плечевой артерии, ИСГ – индекс систолической гиперемии.

Таблица 4. Показатели эндотелийзависимой функции эндотелия у больных СКВ

Показатель	Количество больных, n	
	Больные СКВ с ЭД (n = 51)	Больные СКВ без ЭД (n = 21)
D ПА исх., см, Ме (ИИ)	4 (3,4; 4,3) *	4,8 (3,6; 5,1)
D ПА через 1 мин., см, Ме (ИИ)	4,2 (3,9; 4,4)	5,4 (4,1; 5,8)
%, Ме (ИИ)	5 (1; 12,3) *	12,3 (11,9; 14,3)
Vs ПА исх., см/с, Ме (ИИ)	40,5 (30; 51)	62 (51; 81)
Vs ПА ч/з 1 мин., см/с, Ме (ИИ)	53 (36; 64) *	75 (65; 90)
Vs ПА через 1 мин. с НГ, см/с, Ме (ИИ)	48 (28; 61,4)	52,6 (49; 68,5)
%, Ме (ИИ)	9,4 (-15,9; 35)	14 (10,4; 32,1)
Vs ПА через 5 мин. с НГ, см/с, Ме (ИИ)	43 (30; 51)	50 (48; 62,5)
%, Ме (ИИ)	6,4 (-7,8; 19,8) *	11,6 (4,2; 23,8)
ИР, Ме (ИИ)	1,9 (0; 3,5) *	0,9 (0,6; 1,7)

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой без ЭД по U-критерию Манна-Уитни. D ПА с НГ – диаметр плечевой артерии после сублингвального приема нитроглицерина в дозе 0,5 мг, ИР – индекс реактивности.

соответственно. Индекс-маркер систолической гиперемии также был достоверно ниже в группе с ЭД. На фоне определения ЭНВД выявлено достоверное снижение просвета сосуда, в группе больных СКВ с ЭД по сравнению с группой без нее и составило 6 (2,3; 13,7) % и 21,7 (20,9; 25,8)% соответственно, что возможно обусловлено удержанием эндогенного оксида азота эндотелием сосудов (табл. 4). Vs через 5 минут после пробы с нитроглицерином в группе больных с ЭД несколько снизилась и достоверно отличалась от группы без ЭД. Полученные данные позволяют констатировать снижение вазодвигательной активности эндотелия, а повышение индекса реактивности свидетельствует о преобладании эндотелийнезависимой дисфункции над эндотелийзависимой.

Корреляционный анализ параметров ЭД обнаружил ряд достоверных взаимосвязей показате-

лей ЭЗВД и ЭНВД с популяционными факторами риска: ИМТ и атерогенными липидами (соответственно $R_s = 0,3$, $p < 0,05$, $R_s = 0,3$, $p < 0,05$), наличие АГ обратно коррелировало с показателями ЭЗВД ($R_s = -0,3$, $p < 0,05$). Отмечалась обратная взаимосвязь параметров систолической и диастолической скорости кровотока плечевой артерии с индексом SLICC/ACR (соответственно $R_s = -0,3$, $p < 0,05$ и $R_s = -0,3$, $p < 0,05$). Аналогичная взаимосвязь скоростных параметров отмечена с индексом SLEDAI-K2 ($R_s = -0,3$, $p < 0,05$). Лабораторные параметры активности: вч-СРБ и фибриноген обратно коррелировали с систолической скоростью кровотока на фоне стимуляции нитроглицерином ($R_s = -0,3$, $p < 0,05$). ФВ имел обратную взаимосвязь с показателями ЭЗВД ($R_s = -0,3$, $p < 0,05$).

Обсуждение

В нашем исследовании уточнена частота встречаемости и тяжесть ЭД, как маркера раннего атеросклероза, при системной красной волчанке, проанализированы факторы риска ССЗ и течения СКВ, ассоциированные с ЭД.

Признаки ЭД ожидаемо были выявлены у большинства 71% обследованных нами больных СКВ. Отсутствие критериев нарушения вазодилатации и изменений скорости кровотока как систолического, так и диастолического в пробах с оценкой эндотелий зависимой вазодилатации и эндотелий-независимой вазодилатации на плечевой артерии отмечалось у меньшего числа пациентов с СКВ – только в 29% случаев. Согласно классификации Зеленовой Н.В. [17], более чем у половины пациентов с СКВ, в зависимости от показателей манжеточной пробы, преимущественно отмечались средняя (в 19% случаев), тяжелая (3%) и очень тяжелая степень ЭД – парадоксальная вазоконстрикторная реакция (35%).

У обследованных пациентов с СКВ среди популяционных факторов риска ССЗ преобладали АГ, отягощенная наследственность по ССЗ, фактор курения, нарушение липидного обмена, гиперхолестеринемия. При наличии признаков ЭД мы констатировали значимое превалирование высокого значения ИМТ, нарушение липидного обмена с увеличением уровня ОХЛ, ХС ЛНП и КА. По данным литературы [18], классическая картина ДЛП характеризуется повышенным уровнем ХС ЛПН, ТГ и низкий уровень ХС ЛВП, которые могут усугубляться активностью заболевания у больных СКВ. Кроме того, увеличение значений атерогенных липидов и ИМТ ассоциировалось с тяжестью ЭД: на фоне парадоксальной сосудистой реакции в виде вазоспазма отмечались значимо наиболее высокие их уровни. Данная взаимосвязь подтверждалась достоверной закономерной корреляцией показателей ЭЗВД и ЭНВД с ИМТ и атерогенными липидами. Наши данные совпадают с литературными, в которых также была констатирована роль указанных факторов риска [19], прежде всего, ДЛП в развитии раннего атеросклероза при ревматических заболеваниях [20].

Анализ влияния факторов течения СКВ на развитие феномена ЭД показал, что пациенты с ЭД имели более длительную продолжительность заболеванием СКВ, что, безусловно, объясняет большие изменения сосудистой стенки с нараста-

нием ее жесткости в условиях длительно текущего волчаночного воспаления и согласуется с данными литературы [4], хотя авторы также указывают на роль возраста свыше 25 лет, что не подтвердилось в данном исследовании. По нашим данным, течение болезни при наличии ЭД отличалось более высокой активностью по индексу SLEDAI-K2, при этом значимость взаимосвязи параметра активности, а также уровня лабораторных показателей воспаления: вч-СРБ, фибриногена и ФВ с ЭД подтверждалась обратной корреляцией со скоростными параметрами в пробе с ЭЗВД. Наличие в нашей работе значимо более частого АФС среди пациентов с ЭД, очевидно, отражает облигатные сосудистые изменения при наличии тромботической васкулопатии [21]. Мы также получили данные о достоверной, вероятно, закономерной ассоциации параметров систолической и диастолической скорости кровотока плечевой артерии с индексом органного повреждения, хотя по его уровню и не было отмечено отличий у пациентов с наличием и без ЭД, что требует дальнейшего исследования в этом отношении.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать наличие дисфункции эндотелия, как раннего маркера атеросклероза, у большинства больных СКВ. Выявлено, достоверное изменение как морфологической структуры стенки плечевой артерии, так и функциональное состояние сосудистого тонуса. Развитие и тяжесть ЭД ассоциируется с некоторыми популяционными факторами риска ССЗ – увеличением индекса массы тела и гиперхолестеринемией. Отмечается значимая взаимосвязь феномена эндотелиальной дисфункции с факторами течения системной красной волчанки: активностью болезни, наличием антифосфолипидного синдрома, и вероятно, органного повреждения.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

There is no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nasonov E.L., Popkova T.V., Novikova D.S. Cardiovascular diseases in rheumatoid diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;(5):4-12. Russian. (Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Новикова Д.С. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2016;(5):4-12).
2. Meyer P, Anderson R, Ker J, Ally M. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Africa*. 2018;(29):317-21. doi: 10.5830/CVJA-2018-018.
3. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):708-19. doi: 10.1093/aje/kws.
4. Sharma S, Rathbi M, Saboo S, Prakash M, Dhir V, Singh S. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus* 2016;25(5):525-31. doi:10.1177/0961203315622822.
5. Ridker P. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
6. Nasonov E.L., Popkova T.V. Atherosclerosis: prospects for antiinflammatory therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;(5):4-12. Russian. (Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;(5):4-12).
7. Popkova T.V., Novikova D.S. Cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:321-340. Russian. (Попкова Т.В., Новикова Д.С. Кардиоваскулярная патология у больных ревматоидным артритом. В кн.: *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2020:321-340).
8. Markelova E.I., Korotaeva T.V., Novikova D.S. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(Suppl 1):20-24. Russian. (Маркелова Е.И., Коротаева Т.В., Новикова Д.С. Распространенность метаболического синдрома у больных псориатическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(Прил. 1):20-24). doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24.
9. Zimmermann O, Li K, Zaczekiewicz M, Graf M, Lui Z, Torzewski J. C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561428. doi: 10.1155/2014/561428.
10. Akita K, Isoda K, Shimada K, Daida H. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor, alogliptin, attenuates arterial inflammation and neointimal formation after injury in low-density lipoprotein (LDL) receptor-deficient mice. *J Am Heart Assoc*. 2015;13(4):e001469. doi: 10.1161/JAHA.114.001469.
11. Masoud M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington N, Mackness M, Walker M et al. Systemic Lupus Erythematosus: An Independent Risk Factor for Endothelial Dysfunction in Women. *Circulation*. 2004; 110:399-404. doi: 10.1161/01.CIR.0000136807.78534.50.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Coob VM, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
14. Russian clinical guidelines. *Rheumatology/* edited by Nasonov E.L. Moscow: GEOTAR Media; 2020:448. Russian. (Российские клинические рекомендации. *Ревматология/* под ред., Е.Л. Насонова. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2020:448).
15. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenco A.A., Ruda M.M. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. Russian. (Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Каштап В.В.*, Бощенко А.А., Руда М.М. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076).
16. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mazurina N.V. et al. Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases, Obesity and metabolism 2021; 18(1):5-99. Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В., Мазурина Н.В. с соавт. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний Ожирение и метаболизм 2021; 18(1):5-99. Doi: <https://doi.org/10.14341/onet12714>).
17. N.V. Zeleneva. Sonographic diagnostics of endothelial function impairment and features of vascular changes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences - M.:2009. - 22 p. Russian. (Зеленева Н.В. Ультразвуковая диагностика нарушений функции эндотелия и особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой: автореф. дис. кан. мед. наук. - М.:2009. - 22 с.).
18. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1997; 6:533-542.
19. Sacre K, Escoubet B, Zennaro MC, Chauveheid MP, Gayat E, Papo T. Overweight is a major contributor to atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients at apparent low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94: e2177.
20. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-Lopez M, Garcia-Manrique M, Ordycz-Cacizares C, Pérez L et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):102-108. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002.
21. Ismagilova R.R., Zamanova E.S., Maksudova A.N. Survival rates in patients with systemic lupus erythematosus: regional registry data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):154-159. Russian. (Исмагилова Р.Р., Заманова Э.С., Максудова А.Н. Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):154-159). doi: 10.14412/1995-4484-2020-154-159).