

Микроциркуляторные нарушения при системной склеродермии – взаимосвязь с жесткостью сосудистой стенки

У.Ю. Руженцова

ГБОУ ВПО
«Нижегородская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России, Нижний
Новгород

Nizhny Novgorod State
Medical Academy,
Ministry of Health of
Russia, Nizhny
Novgorod

Контакты: Руженцова
Ульяна Юрьевна
ruljana@mail.ru

Contact: Ruzhentsova
Ulyana Yuryevna
ruljana@mail.ru

Поступила 27.03.13

Цель исследования – изучить особенности регуляции тонуса периферических сосудов, а также их взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием эндотелия сосудов крупного калибра у больных системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. В исследование включены 25 больных ССД (средний возраст $47 \pm 2,6$ года, средняя длительность заболевания $8,3 \pm 1,7$ года) и 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Комплексное обследование включало лабораторные и инструментальные методы, лазерную доплерографию для оценки эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, а также апplanationную тонометрию с вычислением скорости пульсовой волны и индекса аугментации.

Результаты. У всех больных ССД выявлено нарушение периферической сосудистой реактивности в сравнении с контролем. В ходе исследования была установлена зависимость выраженности показателей эндотелий-зависимой вазодилатации от индекса жесткости сосудов крупного калибра. Взаимосвязи между эндотелий-независимой вазодилатацией и показателями эластичности сосудов не выявлено.

Ключевые слова: системная склеродермия, периферическая сосудистая реактивность, микроциркуляторные нарушения, жесткость сосудистой стенки.

MICROCIRCULATORY DISORDERS IN SCLERODERMA SYSTEMATICA: AN ASSOCIATION WITH VASCULAR WALL STIFFNESS

U.Yu. Ruzhentsova

Objective: to study the specific features of regulation of peripheral vascular tone and their association with the endothelial structure and function of large vessels in patients with scleroderma systematica (SDS).

Subjects and methods. The investigation enrolled 25 patients with SDS (mean age, 47 ± 2.6 years; mean disease duration, 8.3 ± 1.7 years) and 15 apparently healthy individuals matched for age and gender. Comprehensive examination involved laboratory and instrumental studies, laser Doppler study to evaluate endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation, as well as applanation tonometry calculating the pulse wave velocity and augmentation index.

Results. All the patients were found to have impaired peripheral vascular responsiveness as compared to the controls. The examination established a relationship between the magnitude of endothelium-dependent vasodilation and the stiffness index of large vessels. There was no association between endothelium-independent vasodilation and vascular elasticity parameters.

Key words: scleroderma systematica, peripheral vascular responsiveness, microcirculatory disorders, vascular wall stiffness.

Введение

Системная склеродермия (ССД) – заболевание, характеризующееся преимущественно поражением сосудов микроциркуляторного русла. Наряду с изменениями микрососудов у 43% больных ССД регистрируется дисфункция сосудов среднего калибра, которая в большинстве случаев является следствием атеросклеротического процесса [1]. Результаты метаанализа, выполненного рабочей группой J.P. Ioannidis, показали, что летальность от сердечно-сосудистых осложнений на фоне прогрессирования атеросклероза занимает 3-е место (28%) от общего количества смертельных исходов у больных ССД [2]. Наиболее частыми вариантами макрососудистой патологии при ССД являются артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда [3].

С другой стороны, лежащее в основе патогенеза микроциркуляторных нарушений повышение активности системы эндотелина 1 (ЭТ1) и взаимодействие между ЭТ1 и оксидом азота (NO) также могут быть ассоциированы с развитием кардиоваскулярных осложнений

у больных ССД [4]. Изучение взаимосвязи между показателями регуляции сосудистого тонуса может иметь значение для уточнения происхождения эндотелиальной дисфункции при ССД и определения прогноза заболевания и терапевтической тактики.

Материал и методы

Исследование открытое, контролируемое и выполнено согласно критериям Хельсинкской декларации по этике. Включены 25 больных ССД (22 женщины и 3 мужчины) в возрасте от 36 до 70 лет (средний возраст $47 \pm 2,6$ года). Длительность заболевания составляла в среднем $8,3 \pm 1,7$ года. Критериями исключения являлись дисфункция щитовидной железы, хронические обструктивные заболевания легких, тяжелые нарушения ритма и проводимости, хроническая почечная и печеночная недостаточность, инфекции, злокачественные новообразования.

Диагноз ССД соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов [5]. У всех больных отмечалась характерная полисиндромная картина ССД. Лимитированная

форма ССД регистрировалась у 66,7%, диффузная – у 33,3% больных. Хроническое течение болезни выявлено у 82,8% пациентов, подострое – у 17,2%.

У 95,6% больных регистрировалось поражение кожи и синдром Рейно, у 45% выявлены ишемические язвы дистальных фаланг пальцев кистей. 76% больных получали общепринятую терапию, а также терапию по поводу сосудистой патологии, включая антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, аналоги простаглицлина.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы. Традиционные кардиоваскулярные факторы риска и суммарный коронарный риск у больных ССД также не отличались от таковых контрольной группы, включая соотношения по индексу массы тела, частоту отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, факту курения, показателям липидного обмена.

Для оценки базальной периферической микроциркуляции мы использовали лазерную доплерографию (ЛДГ) с применением аппарата (Moog LDI V.3.0 Аксминстер, Девон, Великобритания), в основе работы которого лежит принцип измерения скорости движущегося объекта (эритроцита) путем определения доплеровского изменения частоты зондирующего гелий-неонового лазера с длиной волны 632,8 нм (рис. 1, а). За единицу перфузии (ЕП) принимали величину потока эритроцитов в единицу времени через единицу объема [6]. Данный метод обследования рекомендован для диагностики расстройств микроциркуляции при различной патологии и отличается высокой воспроизводимостью результатов в стандартных условиях ($0,08 \pm 0,04\%$). С целью оптимизации получаемых результатов исследование проводилось в положении лежа на спине после 30-минутной фазы относительного покоя, в едином тепловом режиме помещения ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), в одно и то же время суток. Также исключался прием спазмолитиков и вазоактивных препаратов [6].

Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилась проба с 1% раствором ацетилхолина (АЦХ), эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) – с 0,01% раствором нитропрусида натрия (НПН), которые вводились при помощи трансдермального ионофореза (MIC2™, Девон, Великобритания; рис. 1, б). Воздействие осуществлялось путем аппликации на область предплечья на активный электрод (анод) раствора АЦХ и раствора НПН (катод) силой тока 0,1 мА с частотой стимула 8 и длительностью 20 с каждый соответственно [7]. В качестве контрольной пробы служила вазодилатация, обусловлен-

ная введением деионизированной воды. Трактовка данных пробы с агонистами мускариновых рецепторов не вызывает разночтений и является современным методом исследования реактивности сосудов, отражающим функциональное состояние эндотелия и позволяющим оценить состояние периферического микроциркуляторного русла [7].

Для оценки упругоэластических свойств сосудов мы использовали метод контурного анализа периферической объемной пульсовой волны, регистрируемой плетизмографически с помощью прибора SphygmoCor (AtCor 2000, Австралия) с определением скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВ) и индекса аугментации, или индекса сопротивления [8].

Исследование проводилось в положении больного лежа на спине, в режиме реального времени. После 10 мин адаптации регистрировались пульсовые кривые с интервалом в 1 мин. Данная методика основана на том, что при сокращении миокарда левого желудочка выброс крови расширяет аорту и генерирует пульсовую волну, которая распространяется по сосудистому руслу с ограниченной скоростью. Эта скорость определяется артериальной растяжимостью и жесткостью. Принцип действия заключается в регистрации и анализе формы пульсовой волны на сонной и бедренной артериях, а затем – времени задержки пульсовой волны между сонной и лучевой артериями. СПВ зависит от относительно стабильных структурных элементов сосудистой стенки и переменных функциональных параметров, таких как растягивающее давление и тонус гладкомышечных клеток [8, 9].

В качестве нового, суррогатного маркера функции эндотелия и атеросклеротического поражения сосудов мы использовали ИА, который определяется как отношение разниц давлений между ранним (P_1) пиком, вызванным сердечной систолой, и поздним пиком (P_2), появляющимся в результате отражения пульсовой волны, к пульсовому давлению (PP), выраженное в процентах: $IA = P_2 - P_1 / PP \cdot 100$ [10]. ИА является наиболее чувствительным показателем и отражает ранние нарушения эластических свойств сосудистой стенки. На сегодняшний день не существует четких нормативных значений ИА, однако экспериментальным путем была выявлена прямая зависимость между ИА и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии [11].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы GraphPad Prism V.5 (США) непараметрическими методами. Определялись величина средней (M) и стандартное отклонение (δ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения динамики показате-

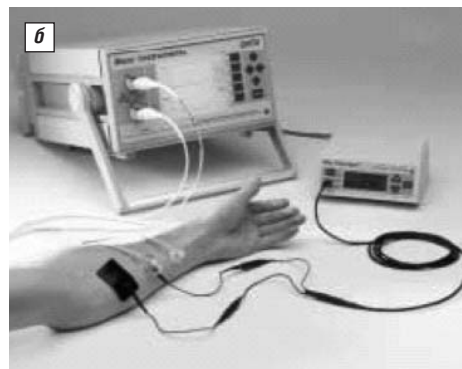


Рис. 1. Аппаратура для ЛДГ (а) и трансдермального ионофореза (б)

лей перфузии использовали тест ANOVA с факторами «время» и «медикамент». С целью определения связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции и метод многомерной регрессии.

Результаты

У всех больных ССД выявлены нарушения регуляции периферического сосудистого тонуса, проявляющиеся в снижении ЭЗВД и ЭНВД в капиллярном кровотоке. При ЛДГ на фоне аппликаций АЦХ и НПН у них отмечалось изменение реактивности периферических сосудов кожи, проявляющееся более медленным развитием, снижением продолжительности и уменьшением амплитуды вазодилатации в сравнении с группой практически здоровых. Так, средние максимальные значения сосудистой реакции на фоне АЦХ при ССД и в контроле составляли соответственно 119 ± 9 и 194 ± 8 ЕП; $p < 0,0001$ (рис. 2). Кроме того, при ССД на фоне введения АЦХ достоверное повышение капиллярного кровотока в сравнении с их исходным значением регистрировалось на 5-й минуте наблюдения (51 ± 3 ЕП; $p < 0,001$), достигало максимума на 13-й минуте, в последующем вазодилаторный эффект снижался (см. рис. 2), тогда как в группе практически здоровых существенное расширение сосудов определялось уже на 2-й минуте наблюдения (126 ± 7 ЕП; $p < 0,001$) и его максимум сохранялся в течение всего периода введения АЦХ (256 ± 9 ЕП; $p < 0,001$; см. рис. 2).

Введение НПН у больных ССД вызывало повышение периферической перфузии на первых минутах после аппликации (49 ± 5 ЕП; $p < 0,0001$), вазодилатация сохранялась в течение всего времени. Динамика показателей перфузии в группе практически здоровых отличалась более выраженным подъемом, и максимальная вазодилатация (136 ± 5 ЕП) была достоверно более выражена, чем при ССД ($p < 0,0001$; рис. 3). ЭНВД при ССД была значительно меньше, чем в контроле (средние максимальные значения соответственно 99 ± 9 ЕП и 138 ± 5 ЕП; $p < 0,001$; см. рис. 3).

Ригидность стенок артерий в группе больных ССД была достоверно выше, чем у здоровых. У больных ССД и в контрольной группе средние значения СПВ составляли $9,2 \pm 1,3$ и $5,8 \pm 0,9$ м/с ($p = 0,038$), а ИА – $159,3 \pm 10$ и $122,2 \pm 4\%$ ($p = 0,013$) соответственно, что свидетельствует о выраженном снижении эластичности стенки артерий при ССД. Результаты линейно-регрессионного анализа выявили наличие отрицательной взаимосвязи между сред-

ними значениями ЭЗВД и ИА ($r = -0,29$; $p = 0,03$; рис. 4), тогда как зависимости между средними значениями НПН-индуцированной вазодилатации и ИА не регистрировалось ($r = -0,10$, $p = 0,45$, см. рис. 4).

Линейно-регрессионный анализ показал отсутствие взаимосвязи между значениями ЭЗВД, ЭНВД и СПВ у больных ССД (для АЦХ: $r = 0,39$, $p = 0,10$; для НПН: $r = -0,18$, $p = 0,15$).

Обсуждение

Выявленные в ходе нашего исследования нарушения реактивности сосудов микроциркуляторного русла у больных ССД отражают функциональные особенности эндотелия. Для ССД характерно парадоксальное сочетание снижения NO-зависимой функции эндотелия и усиления общего синтеза NO за счет одновременного ослабления активности и экспрессии индуцируемой NO-синтазы и гиперактивации индуцибельной NO-синтазы, которая появляется в гладкомышечных клетках сосудов на ранних стадиях микроциркуляторных нарушений. Избыточное содержание NO в гладкой мышце прямо повреждает эндотелиальные клетки за счет угнетения дыхания митохондрий и синтеза ДНК. В результате продукция эндотелиального NO прогрессивно падает, что вносит большой вклад в развитие дисфункции эндотелия и рост периферического сопротивления [12, 13].

Индекс жесткости сосудов и СПВ – показатели, дающие информацию о сопротивлении сосудов и зависящие от состояния эндотелия сосудистой стенки [9]. С увеличением жесткости периферических сосудов связывают изменения микроциркуляторного русла при многих заболеваниях, в основе патогенеза которых лежит эндотелиальная дисфункция.

В последнее время в научной литературе появились утверждения, что повышение показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, представляет собой и признак субклинического атеросклероза [8, 10].

Генерализованное поражение сосудистой стенки при ССД, лежащее в основе патогенеза заболевания, может способствовать возникновению атеросклероза. Возможно, при развитии раннего атеросклероза у больных ССД первостепенное значение имеют факторы, которые участвуют в патогенезе самого заболевания: повышение уровня провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, выраженное нарушение регуляции сосудистого тонуса. Сдвиги

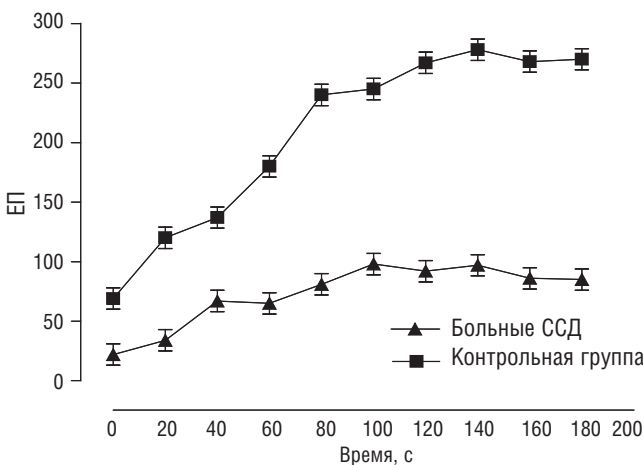


Рис. 2. Динамика ЭЗВД при ССД и в контрольной группе

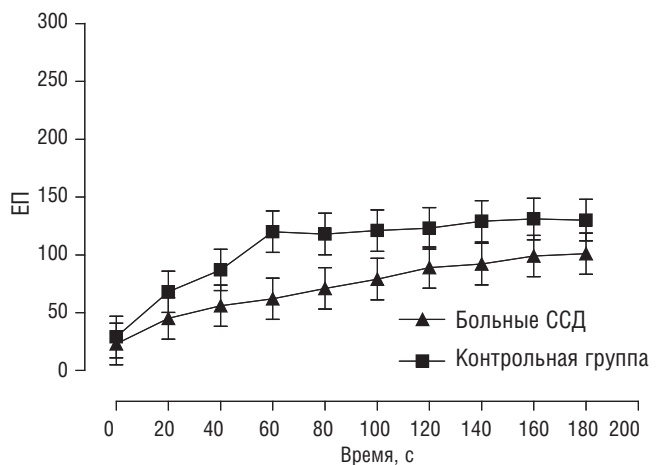


Рис. 3. Динамика показателей ЭНВД при ССД и в контрольной группе

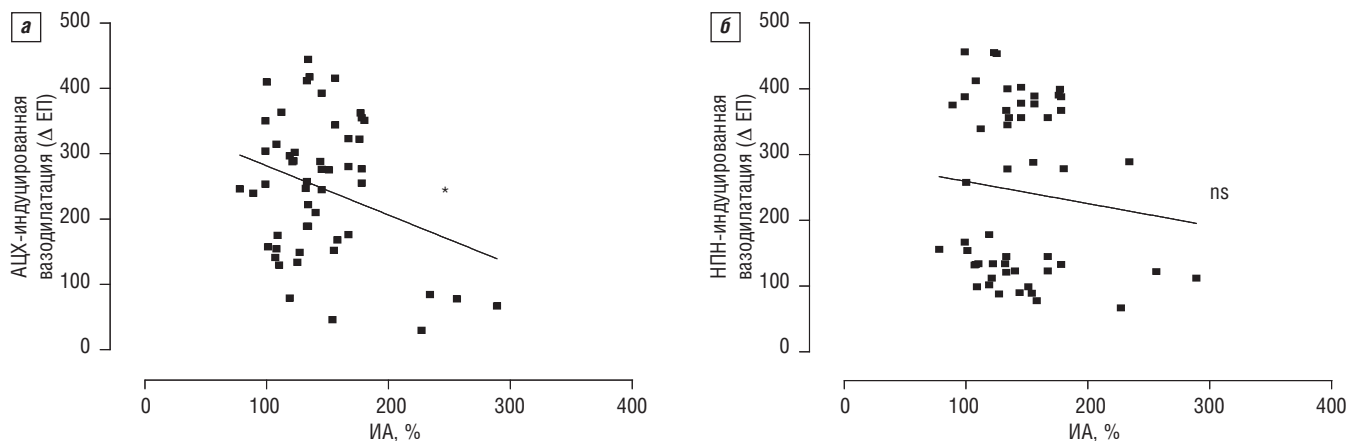


Рис. 4. Зависимость выраженности ЭЗВД (а) и ЭНВД (б) от ИА у больных ССД

в фибринолитической и коагуляционной системах, гипергомоцистеинемия, повышение плазменной концентрации ЭТ1 также могут способствовать развитию склеродермической ангиопатии, что следует учитывать при определении новых терапевтических целей для коррекции микроциркуляторных нарушений.

Степень выраженности изменений упругоэластических свойств сосудов, вероятно, может быть предиктором активности патологического процесса при ССД. Это предположение подтверждается и данными недавно опубликованного многоцентрового проспективного исследования ERAMS, демонстрирующими достоверную ассоциацию между жесткостью сосудистой стенки и выраженностью легочной гипертензии, являющейся одним из основных проявлений сосудистых нарушений при ССД [14].

Особенности взаимосвязи ЭЗВД, ЭНВД в капиллярном русле и ИА сосудов крупного калибра отражают изменение содержания NO и системный характер влияния NO на сосудистую стенку при ССД. Дополнительное поступление экзогенного NO в поврежденный эндотелий не вы-

зывает типичной вазодилаторной реакции, что доказывает положительная связь между НПН-опосредованной вазодилатацией и ИА.

Однако взаимосвязь между центральным показателем жесткости сосудистой стенки СПВ и средними максимальными значениями ЭЗВД и ЭНВД в капиллярном кровотоке в нашем исследовании носила недостоверный характер, что позволяет думать о существовании различий в патогенезе эндотелиальной дисфункции на центральном и периферическом сосудистых уровнях при ССД.

Для определения характера ассоциации кардиоваскулярного риска и микроваскулярных нарушениях необходимы дальнейшие исследования на большем количестве пациентов с ССД.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция при ССД может быть обусловлена как генерализованной васкулопатией, лежащей в основе патогенеза заболевания, так и начальными проявлениями атеросклероза, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ССД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chung L., Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:125–8.
2. Ioannidis J.P., Vlachoyiannopoulos P.G., Haidich A.B. et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2–10.
3. Ho M., Veale D., Eastmond C. et al. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:39–43.
4. Takagi K., Kawaguchi Y., Hara M. et al. Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* 2003;134:434–45.
5. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthr Rheum* 1980;23:581–90.
6. Rushentsova U., Opazo Saez A.M., Mosel F. et al. Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for in vivo pharmacology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin-1 and their repeatability. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:511–9.
7. Gunawardena H., Harris N.D., Carmichael C. et al. Maximum blood flow and microvascular regulatory responses in systemic sclerosis *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1079–82.
8. Hamilton P.K., Lockhart C.J., Quinn C.E. et al. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:157–70.
9. Moysakakis I., Gialafos E., Vassiliou V. et al. Aortic stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:251–4.
10. Hope S.A., Hughes A.D. Drug effects on the mechanical properties of large arteries in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:688–93.
11. Cypiene A., Laucevicus A., Venalis A. et al. The impact of systemic sclerosis on arterial wall stiffness parameters and endothelial function. *Clin Rheumatol* 2008;27:1517–22.
12. Dooley A., Gao A., Bradley N. et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:676–84.
13. Matucci Cerinic M., Kahaleh M.B. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:843–7.
14. Constans J., Germain C., Gosse P. et al. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis: the ERAMS study *J Hypertens* 2007;25:1900–6.