

3. *Popovich S.E.* Kliniko-diagnosticheskoe znachenie prokal'citonina, S-reaktivnogo belka i transrezonansnoj funkcional'noj topografii pri vnebol'nicnoj pnevmonii: avtoref. dis.... kand. med. nauk. Saratov, 2004. 22 s.

4. Serum vascular endothelial growth factor in pediatric patients with community-acquired pneumonia and pleural effusion / S. H. Choi, E. Y. Park, H. L. Jung [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* 2006. № 21. R. 608–613.

5. Transrezonansnaja funkcional'naja topografija: biofizicheskoe obosnovanie / V.I. Petrosjan, M.S. Gromov, S.V. Vlaskin

[i dr.] // *Millimetrovye volny v biologii i medicine.* 2003. № 1 (29). S. 23–26.

6. *Beckij O.V., Kislov V.V., Lebedeva N.N.* Millimetrovye volny i zhivye sistemy. M.: SAJNS-PRESS, 2004. 272 s.

7. *Pal'cev M. A., Ivanov A. A., Severin S. E.* Mezhkletochnye vzaimodejstvija. M.: Medicina, 2003. 288 s.

8. *Ketlinskij S. A., Simbircev A. S.* Citokiny. SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2008. 552 s.

УДК616.5–002.525.2–031.81–018.74–008–07–059–085.017 (045)

Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНОЙ ТЕРАПИИ

И. Ф. Нам — ГУЗ «Областная клиническая больница», заведующая отделением ревматологии; **А. П. Ребров** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой госпитальной терапии, профессор, доктор медицинских наук.

FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CHANGES AT PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ON A BACKGROUND OF VARIOUS THERAPY

I. F. Nam — *Saratov Regional Clinical Hospital*; **A. P. Rebrov** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Therapy, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 01.06.2011 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2011 г.

Нам И. Ф., Ребров А. П. Особенности изменений эндотелиальной дисфункции у больных системной красной волчанкой на фоне различной терапии // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011. Т. 7, № 4. С. 822–827.

Цель: анализ антитромбогенной и вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия и выраженности его повреждения у больных системной красной волчанкой (СКВ) при различной активности, длительности заболевания на фоне различной терапии. **Материал.** В течение года под наблюдением находились 77 больных СКВ. 33 пациентам проводилась программная пульс-терапия мегадозами глюкокортикостероидов (ГКС) и циклофосфамида (ЦФ), 44 пациента получали низкие дозы таблетированных глюкокортикостероидов и (или) аминохинолиновые препараты. Определялось количество циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови, изучалась его вазоактивная функция при помощи пробы с реактивной гиперемией, с использованием манжеточной пробы определялась антитромбогенная функция эндотелия. **Результат.** У больных СКВ выявлены повреждение эндотелия, снижение его вазодилатирующей и антитромбогенной функций, наиболее выраженные при высокой активности заболевания. Пульс-терапия не ухудшает функцию эндотелия, а, напротив, на фоне ее проведения через 12 мес. наблюдения при снижении активности процесса установлена тенденция к уменьшению повреждения эндотелия и улучшению его вазодилатирующей функции, при сохранении нарушения антикоагуляционной активности. **Заключение.** Несмотря на потенциальную опасность воздействия ГКС и ЦФ на эндотелий, необходимо проводить пульс-терапию по показаниям, возможно одновременно назначая эндотелиальные протекторы с действием, направленным на улучшение антикоагулянтной функции эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, системная красная волчанка.

Nam I. F., Rebrov A. P. Features of endothelial dysfunction changes at patients with systemic lupus erythematosus on a background of various therapy // *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011. Vol. 7, № 4. P. 822–827.

Aim. To investigated endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), depending on different activity, duration of disease and different type of therapy. **Methods.** We examined 77 patients with SLE during 1 year. We administered puls therapy with high dose glucocorticoids and cyclophosphamide in the 33 patients. 44 patients were given low dose steroids orally or hydroxychloroquine. We investigated the number of circulating endothelial cells in peripheral blood. Vasoactive function was assessed in reactive hyperemia test, antitrombogenic function with short-lived ischemia was examined. **Results.** Patients with SLE demonstrated endothelial damage, its antitrombogenic and vasodilatation function was reduced especially in high activity of disease. Pulse therapy improved endothelial function after 12-month treatment periods. The activity of the SLE decreased what was associated with reduced endothelial damage. Also vasodilatation function improved, but anticoagulant activity was without changes. **Conclusion.** It is necessary to administer pulse therapy according to the right indication despite potential danger of steroids and cyclophosphamide on endothelial function. Probably pulse therapy should be used with vasoprotective drugs in order to improve anticoagulant function.

Key words: endothelial dysfunction, systemic lupus erythematosus.

Введение. Наиболее частыми причинами преждевременной смерти больных системной красной волчанкой (СКВ) являются сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, головного мозга). Многообразие причин и механизмов сосудистых осложнений при СКВ [1] включает в себя воспаление иммунного и неиммунного генеза (васкулит), деструкцию сосудистой стенки

без воспалительного компонента (васкулопатия), но наиболее часто сосудистые осложнения обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов и тромботическими процессами [2]. Только у 10% пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза: стенокардия, ИМ, поражение мозговых или периферических артерий, а при аутопсии атеросклероз выявляют более чем у половины пациентов [3].

Развитие раннего атеросклероза у больных СКВ, особенно в молодом возрасте, нельзя объяснить

Ответственный автор — Ребров Андрей Петрович.
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел.: 514960.
E-mail: rebrov@sgu.ru

только традиционными факторами риска, так как эти факторы риска у больных СКВ могут встречаться даже реже, чем в популяции [4] или отсутствовать [4, 5]. Некоторые авторы объясняют раннее развитие атеросклероза сложными взаимодействиями между традиционными факторами риска и факторами, связанными непосредственно с самим заболеванием и его лечением. Однако роль традиционных и нетрадиционных факторов риска развития атеросклероза при СКВ все еще обсуждается.

Не менее важным сосудистым осложнением, встречающимся при СКВ, является остеонекроз (ОН, аваскулярный некроз кости), ухудшающий качество жизни пациентов и определяющий степень стойкой утраты трудоспособности как наиболее тяжелую. Несмотря на то что большинство исследователей сходятся во мнении, что при СКВ основным фактором риска возникновения ОН является прием глюкокортикостероидов (ГКС), в литературе имеются описания случаев развития ОН у пациентов с СКВ, никогда не получавших ГКС [6–8].

Таким образом, основная причина сосудистых катастроф при СКВ, особенно у молодых молодого возраста, остается спорным вопросом, который требует дальнейшего изучения. В настоящее время мало данных о нарушении эндотелиальной функции при системной красной волчанке, о степени повреждения эндотелия в различных ситуациях.

Целью работы явилась комплексная оценка повреждения эндотелия, нарушения его антитромбогенной и вазорегулирующей функций и их взаимосвязи с активностью, длительностью заболевания на фоне различной терапии у больных СКВ.

Методы. Обследовано 77 пациентов с СКВ, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Саратовской областной клинической больницы. Подбор пациентов проводился по методу случайной выборки. Критериями включения были достоверный диагноз СКВ (наличие четырех диагностических критериев по классификации Американской ревматологической ассоциации пересмотра 1982 г. [9]) и подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: возраст старше 60 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, патология сосудов и др.), курение, наличие острых инфекционных и обострений хронических процессов (пневмония, пиелонефрит, холецистит, остеомиелит и др.), беременность, прием пероральных контрацептивов. Средний возраст пациентов составил $34,12 \pm 12,58$ года (от 15 до 57 лет), из них средний возраст женщин (67 пациентов) — $34,33 \pm 12,53$ года (от 15 до 56 лет), мужчин (10 пациентов) — $32,8 \pm 14,15$ года (от 17 до 57 лет). Средний возраст на начало заболевания составил $24,89 \pm 11,6$ года (у женщин — $25,7 \pm 1,6$ года, у мужчин — $19,6 \pm 8,5$ года). Длительность заболевания: до 1 года — 7 (9%) пациентов, от 1 до 5 лет — 19 (24,6%), от 5 до 10 лет — 21 (27,3%) больной, более 10 лет — 30 (39%) пациентов. Средняя длительность заболевания составила $9,12 \pm 7,76$ года.

Активность заболевания определялась по классификации В. А. Насоновой, 1972 [10]. С активностью I степени было обследовано 30 (42,9%) пациентов, с активностью II степени 29 (41,4%), с III степенью активности 11 (15,7%) больных. Определялась оценка активности по шкале SLEDAI [11]. Был определен индекс повреждения (ИП) — SLICC, отражающий степень поражения организма и его структур вслед-

ствие как самого заболевания, так и побочных действий лечения, разработанный Международной организацией сотрудничества клиник системной красной волчанки (Systemic Lupus International Collaboration Clinic — SLICC) [12].

Степень повреждения эндотелия оценивали по количеству циркулирующих эндотелиоцитов в крови (ЦЭК), определяемых по методу J. Hladovec [13] в модификации Н. Н. Петрищева [14].

При изучении сосудодвигательной функции эндотелия использовали пробы с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ) [15–16]. Исследование начинали после 15-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Измерение диаметра правой плечевой артерии проводилось на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Acuson 128 XP10» (США) в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Для определения антитромбогенных (антикоагулянтного и фибринолитического) свойств стенки сосудов использовали «манжеточную» пробу, предложенную В. П. Балудой с соавт. [17]. Антикоагулянтная функция сосудистого эндотелия связана с системой антитромбин III. При создании кратковременной ишемии в сосудах плеча происходит увеличение выброса в кровь простаглицлина и оксида азота, результатом чего является увеличение активности антитромбина III. Определение антикоагулянтной активности стенки сосудов проводилось по методу U. Abildgaard [18], в модификации К. М. Бишевского [19], суммарную антикоагулянтную активность выражали индексом в условных единицах, который равен частному от деления активности антитромбина III после наложения манжеты на активность антитромбина III до наложения манжеты [19].

Фибринолитическая активность стенки сосудов определялась по методике И. А. Ойвина и С. И. Чекалина [19]. При проведении манжеточной пробы у здоровых людей время лизиса зуглобулинового сгустка после кратковременной ишемии уменьшается за счет увеличения фибринолитической активности плазмы (эндотелиальные клетки в условиях ишемии синтезируют активатор плазминогена) в среднем на 70% [17]. При патологии сосудистого эндотелия уменьшается выработка активатора плазминогена, фибринолитическая активность снижается — время лизиса сгустка удлиняется. Фибринолитическую активность эндотелия выражали индексом, равным частному от деления времени лизиса зуглобулинового сгустка до проведения «манжеточной» пробы на время лизиса зуглобулинового сгустка после нее. Значение индекса менее единицы (условные единицы) указывает на снижение фибринолитической активности, значение 1,0 — на отсутствие данной реакции и $> 1,0$ — об увеличении фибринолитической активности плазмы.

Статистическую обработку проводили на компьютере IP-166 MMX с помощью пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistika 6.0 (StatSoft Inc., США). Используя методы описательной статистики, характер распределения данных оценивали графическим методом и с применением критериев Колмогорова — Смирнова, Лиллиефорса, а также Шапиро — Уилка. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовались параметрические методы: для сравнения двух независимых групп пациентов — t-тест для независимых

группировок, для сравнения результатов первоначального и повторного обследования пациентов — парный t-тест. При характере распределения данных, отличным от нормального, использовались непараметрические статистические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. При исследовании содержания ЦЭК установлено, что среднее количество десквамированных эндотелиоцитов в крови больных СКВ составило $11,74 \pm 8,73 \times 10^4$ / л, что примерно в 2 раза выше аналогичного показателя у здоровых лиц — $5,8 \pm 2,96 \times 10^4$ / л ($p < 0,01$). Конгломераты ЦЭК, наличие которых свидетельствует о массивной десквамации эндотелиоцитов и выраженном повреждении эндотелия, у больных СКВ встречались фактически в два раза чаще, чем у лиц контрольной группы (24 и 3,8% соответственно; $\chi^2 = 4,38$, $p < 0,05$).

У больных СКВ установлено наиболее выраженное повреждение эндотелия при максимальной степени активности — количество ЦЭК составило $13,18 \pm 9,13 \times 10^4$ / л, что существенно больше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). У пациентов с наличием приобретенных за время болезни повреждений органов и систем (SLICC > 0) отмечено более выраженное повреждение эндотелия — количество ЦЭК составило $11,82 \pm 8,82 \times 10^4$ / л.

При наличии у больных СКВ синдрома Рейно количество ЦЭК существенно превышает их количество у лиц контрольной группы ($14,36 \pm 9,2 \times 10^4$ / л, $p < 0,001$) и количество ЦЭК у пациентов без синдрома Рейно ($p < 0,05$). Помимо синдрома Рейно у пациентов с СКВ наблюдались и другие виды сосудистой патологии. Одним из наиболее важных является антифосфолипидный синдром (АФС), подчас определяющий жизненный прогноз пациентов. Установлено, что количество ЦЭК у пациентов с наличием АФС было в 2,5 раза больше ($14,38 \pm 8,68 \times 10^4$ / л, $p < 0,005$) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц. У пациентов без АФС различия с контрольной группой по данному показателю были не достоверны. У больных СКВ при наличии сетчатого ливедо ($12,24 \pm 8,4 \times 10^4$ / л) и у больных с повышенным уровнем холестерина ($13,7 \pm 9,44 \times 10^4$ / л) установлено существенно большее количество ЦЭК, чем у здоровых ($p < 0,05$).

Исходный диаметр плечевой артерии, как и начальная скорость кровотока у пациентов с СКВ не отличались от соответствующих показателей здоровых лиц. Максимальная скорость кровотока регистрировалась на пятнадцатой секунде после снятия манжеты, а восстановление исходного кровотока отмечалось уже к 30-й секунде. Различий по данному показателю в пробе с реактивной гиперемией между пациентами с СКВ и здоровыми лицами не было выявлено.

Степень потокзависимой дилатации на 60-й секунде у пациентов с СКВ (10,52% [7,5; 14,29]) была меньше, чем у лиц группы контроля (16,67% [11,11; 18,18]; $p < 0,001$), что является показателем нарушения функции эндотелия [20, 21]. У больных с длительностью заболевания более 7 лет потокзависимая дилатация плечевой артерии (9,09% [6,98; 13,89]) достоверно меньше соответствующего показателя у больных с длительностью болезни менее 7 лет (10,71% [6,45; 14,29], $p = 0,036$). Потокзависимая дилатация сосудов у больных СКВ при наличии различных органных по-

ражений (артрит, поражение кожи, поражение легких, поражение сердца, поражение нервной системы, поражение почек, синдром Рейно, сетчатое ливедо, васкулит, повышенный уровень холестерина сыворотки крови) и без таковых существенно снижена по сравнению с потокзависимой дилатацией у лиц группы контроля. При объединении пациентов с различными сосудистыми нарушениями (синдром Рейно, АФС, сетчатое ливедо, васкулит) в одну группу было установлено у них достоверное снижение ПЗД на 60-й секунде ($9,68 \pm 5,58\%$) как по сравнению с таковой у лиц контрольной группы ($15,96 \pm 4,71\%$, $p < 0,001$), так и по сравнению с таковой у пациентов без сосудистых нарушений ($11,63 \pm 4,44\%$, $p < 0,05$), что свидетельствует о наличии вазорегулирующей дисфункции эндотелия у данной категории пациентов.

Таким образом, суммируя данные исследования параметров плечевой артерии, можно говорить о наличии эндотелиальной дисфункции у больных СКВ, более выраженной при поражении сосудов и усугубляющейся при увеличении длительности болезни.

Уровень антитромбина III до проведения пробы с гиперемией был достоверно ниже у больных СКВ ($94,7 \pm 9,9\%$) по сравнению с его уровнем у здоровых ($99,8 \pm 9,8\%$, $p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении исходной антикоагулянтной функции эндотелия. После проведения манжеточной пробы различия в уровне АТ III между больными ($98,9 \pm 10,5\%$) и здоровыми ($108,5 \pm 10,9\%$) значительно увеличились ($p < 0,001$), что говорит об отсутствии адекватной реакции сосудистой стенки у пациентов с СКВ. Одновременно у больных СКВ выявлены и нарушения фибринолитической функции эндотелия. Время фибринолиза как до ($11,45 \pm 8,0$ мин.), так и после проведения манжеточной пробы ($12,9 \pm 8,98$ мин.) было значительно больше времени фибринолиза у здоровых лиц ($7,7 \pm 3,4$; $7,4 \pm 3,4$ мин.; $p < 0,05$). Суммарные индексы антикоагулянтной ($1,04 \pm 0,12$ усл. ед.) и фибринолитической активности ($0,95 \pm 0,24$ усл. ед.), отражающие способность эндотелия отвечать на стимуляцию у больных СКВ, были достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями здоровых лиц ($1,09 \pm 0,11$; $1,09 \pm 0,35$ усл. ед. соответственно). Полученные данные подтверждают наличие эндотелиальной дисфункции у этих пациентов. У больных СКВ по мере нарастания активности процесса снижался уровень АТ III и до проведения манжеточной пробы, и особенно после проведения манжеточной пробы. В целом у них по мере нарастания активности процесса снижалась антикоагулянтная активность сосудистой стенки, которая максимально была нарушена при высокой активности процесса ($1,01 \pm 0,12$ усл. ед.; $p < 0,05$) по сравнению с ее активностью у здоровых лиц ($1,09 \pm 0,11$ усл. ед.). При всех степенях активности время лизиса зуглобулинового сгустка у больных СКВ было увеличено и нарастало по мере повышения активности процесса. При этом время фибринолиза возрастало по мере нарастания активности процесса и до проведения манжеточной пробы и особенно после пробы. В целом у больных СКВ по мере нарастания активности процесса снижалась фибринолитическая активность сосудистой стенки, которая максимально была нарушена при высокой активности процесса ($0,86 \pm 0,29$ усл. ед.; $p < 0,05$ по сравнению с показателем здоровых лиц). Проведен анализ взаимосвязей антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных СКВ с поражением различных органов и систем по сравнению с ее активностью у больных СКВ без

соответствующих поражений и у лиц контрольной группы. Значительное снижение показателя антикоагулянтной активности выявлено у больных с поражением сердца ($0,97 \pm 0,1$ усл. ед.) и с поражением центральной и периферической нервной системы по сравнению с показателем у здоровых лиц ($1,09 \pm 0,1$ усл. ед., $p < 0,05$).

Современные подходы к лечению тяжелых форм системной красной волчанки подчеркивают необходимость применения внутривенного введения высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков (пульс-терапия). Для оценки изменений выраженности повреждения эндотелия у больных СКВ на фоне проводимой пульс-терапии ГКС и цитостатиками была выделена группа пациентов (1-я группа), состоящая из 33 больных со II и III степенью активности СКВ. У всех пациентов были показания для проведения пульс-терапии [22–25], 14 пациентам проводилась пульс-терапия ГКС. Первый этап программной пульс-терапии состоял из внутривенного введения преднизолона в дозе 1000 мг в день в течение трех дней, затем ежемесячно по 1000 мг. Девятнадцати пациентам проводилась пульс-терапия преднизолоном в сочетании с циклофосфамидом. Стандартная программа включала введение 3000 мг преднизолона в течение трех дней и 1000 мг циклофосфамида во второй день. Затем пациентам ежемесячно вводили 1000 мг преднизолона и 1000 мг циклофосфамида. К концу периода наблюдения из исследования выбыло 6 человек: у трех пациентов развилась ремиссия заболевания через один-два месяца от начала лечения, двое пациентов прекратили посещения, одна пациентка умерла. В группе наблюдения осталось 27 пациентов.

Проведен сравнительный анализ выраженности повреждения эндотелия у пациентов данной исследуемой группы и больных СКВ (44 пациента), не нуждающихся в проведении интенсивной терапии (2-я группа). Пациенты 2-й группы в качестве базисной терапии получали преднизолон, аминохинолиновые препараты или их комбинацию. Средний возраст больных этой группы не отличался от возраста пациентов исследуемой группы и от возраста лиц группы контроля ($35,8 \pm 12,6$ лет; $31,0 \pm 11,9$; $30,2 \pm 6,37$ лет соответственно, $p > 0,05$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по длительности заболевания ($89,4 \pm 92,3$ мес. — 1-я группа, $121,3 \pm 95,2$ мес. — 2-я группа, $p = 0,5$), по возрасту на начало заболевания ($23,7 \pm 12,0$ года и $26,2 \pm 11,3$ лет соответственно, $p > 0,05$). Средняя кумулятивная доза циклофосфамида, введенного на предыдущих этапах у пациентов первой группы, составила 7050 ± 1527 мг, у пациентов второй группы — 2500 ± 6471 мг ($p > 0,1$). Не было существенных различий в дозе преднизолона, введенного внутривенно в виде пульс-терапии ($p > 0,5$).

Наблюдение за пациентами проводилось в течение года. У всех больных исследовали выраженность повреждения сосудистой стенки, изменения вазорегулирующей и антитромбогенной функции сосудистого эндотелия, проводили оценку активности заболевания через 6 и 12 месяцев от начала исследования. Динамика активности заболевания у пациентов с СКВ на фоне различной терапии представлена в таблице.

Проведен анализ изменений выраженности повреждения эндотелия у больных СКВ на фоне различной терапии. У пациентов первой группы количество ЦЭК исходно ($8,64 \pm 6,19 \times 10^4$ / л, $p < 0,05$) и через 6 месяцев от начала исследования ($8,21 \pm 4,08 \times 10^4$ /

л, $p < 0,05$) было достоверно больше их количества у здоровых лиц. Через год наблюдения количество ЦЭК значительно уменьшилось и статистически не отличалось от их количества у здоровых лиц ($7,4 \pm 2,91 \times 10^4$ / л, $p > 0,05$). Во второй группе пациентов за время наблюдения отмечена тенденция к снижению количества ЦЭК, однако при всех трех исследованиях количество ЦЭК было достоверно больше количества ЦЭК у здоровых лиц ($11,13 \pm 8,78 \times 10^4$ / л, $p < 0,05$; $9,43 \pm 7,25 \times 10^4$ / л, $p < 0,01$; $9,57 \pm 2,96 \times 10^4$ / л, $p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что выраженность повреждения эндотелия у больных СКВ определяется прежде всего активностью основного заболевания, а не характером проводимой терапии. Применение программной интенсивной терапии с включением в схему лечения ГКС и циклофосфамида не только не усугубляет имеющееся исходно повреждение эндотелия, а, напротив, позволяет добиться вместе со снижением активности заболевания уменьшения выраженности повреждения эндотелия, что имеет важное прогностическое значение.

При анализе потокзависимой дилатации у пациентов, находящихся на программной терапии, отмечена тенденция к ее увеличению: исходно — $12,99 \pm 10,17\%$; через 6 мес. — $13,63 \pm 5,3\%$; через 12 мес. — $13,7 \pm 8,1\%$). Полученные данные свидетельствуют о положительной динамике функционального состояния эндотелия на фоне интенсивной иммуносупрессивной терапии. Прирост диаметра сосуда в ответ на воздействие нитратами незначительно уменьшился к 6-му и 12-му месяцу от начала терапии. Это нашло отражение в положительной динамике индекса реактивности плечевой артерии, что также свидетельствует об уменьшении дисфункции эндотелия на фоне проводимой терапии. У пациентов, не получавших интенсивную терапию, за год наблюдения не только не выявлено тенденции к увеличению эндотелийзависимой вазодилатации, а, напротив, через 12 месяцев установлено ее существенное снижение ($10,51 \pm 5,85\%$) по сравнению с соответствующим показателем здоровых людей ($14,42 \pm 4,66\%$; $p < 0,05$). Отмечена тенденция к снижению индекса реактивности плечевой артерии у пациентов обеих групп, что свидетельствует об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции.

Исходно у пациентов, получавших интенсивную программную терапию, и у пациентов без данной терапии уровень АТ III был сопоставим ($94,3 \pm 9,2$ и $94,8 \pm 10,6\%$ соответственно) и был ниже по сравнению с уровнем АТ III у лиц контрольной группы ($99,8 \pm 9,8\%$). После проведения манжеточной пробы прирост уровня АТ III у больных СКВ в обеих груп-

Активность заболевания (по Насоновой В.А. и SLEDAI) у пациентов с СКВ в течение года на фоне различной терапии

Активность (степень)	1-я группа			2-я группа		
	исходно (n=27)	через 6 мес. (n=27)	через 12 мес. (n=27)	исходно (n=44)	через 6 мес. (n=44)	через 12 мес. (n=41)
0	0	0	0	2	2	3
1	0	10	20	24	39	38
2	17	17	7	17	3	0
3	10	0	0	1	0	0
SLEDAI	$16 \pm 5,8$	$9 \pm 5,4$	$4,4 \pm 4,9$	$5 \pm 5,17$	$1,8 \pm 2,7$	$1 \pm 2,2$

пах был значительно меньше и составил в 1-й группе $95,5 \pm 10,0\%$ и во 2-й группе $99,2 \pm 10,8\%$ по сравнению с таковым у здоровых лиц ($108,5 \pm 10,9\%$; $p < 0,001$). В целом исходно у пациентов обеих групп отмечено снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки, более значимое у пациентов, нуждающихся в проведении интенсивной терапии.

Время фибринолиза в начале наблюдения у пациентов первой группы было почти в два раза больше ($12,0$ мин [$7,0$; $20,0$]), чем таковое у здоровых лиц ($7,7$ мин [$3,0$; $15,0$]), во второй группе время фибринолиза составило $8,0$ мин [$5,0$; $12,5$]. Статистически значимых различий между пациентами и лицами контрольной группы не получено из-за разброса значений. Однако у пациентов первой группы увеличение времени фибринолиза встречалось в $45,8\%$ случаев, что было существенно чаще, чем у здоровых лиц — $14,8\%$ ($\chi^2=18,8$; $p < 0,001$). Нарушения фибринолиза у пациентов 2-й группы также встречались чаще, чем у лиц группы контроля — $44,4\%$ ($\chi^2=20,8$; $p < 0,001$). После проведения манжеточной пробы у больных СКВ обеих групп установлено существенно большее время фибринолиза (1-я группа — $12,0$ мин [$7,5$; $22,5$], $p < 0,05$; 2-я группа — $10,0$ мин [$5,5$; $13,0$] $p < 0,01$) по сравнению с таковым у здоровых лиц ($7,4$ мин [$3,0$; $17,0$]). В целом исходно фибринолитическая активность сосудистой стенки оказалась нарушенной у пациентов обеих групп, при этом снижение фибринолитической активности сосудистой стенки было более выраженным во 2-й группе пациентов. У этих пациентов значительно чаще встречался синдром Рейно ($34,1\%$) по сравнению с больными 1-й группы — $14,8\%$ ($\chi^2=91,4$; $p < 0,001$).

Обсуждение. Таким образом, до начала терапии у всех пациентов СКВ было отмечено снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки: более выраженные нарушения антикоагулянтной активности сосудистой стенки установлены у больных, нуждающихся в интенсивной программной терапии, а нарушения фибринолитической активности сосудистой стенки — у больных второй группы, не нуждающихся в такой терапии.

На фоне проводимой терапии и у пациентов, получающих программную интенсивную терапию, и у пациентов без программной терапии сохранялись нарушения антикоагулянтной активности стенки сосудов. Причем во второй группе пациентов к концу периода наблюдения показатель антикоагулянтной активности сосудистой стенки значительно уменьшился ($1,01 \pm 0,2$ усл. ед.) по сравнению не только с показателем у лиц контрольной группы ($1,09 \pm 0,11$ усл. ед.), но и с исходным показателем этих же пациентов ($1,05 \pm 0,1$ усл. ед.; $p < 0,05$). Фибринолитическая активность сосудистой стенки у пациентов обеих групп не изменилась: у пациентов, находящихся на программной терапии, она оставалась на уровне таковой лиц контрольной группы, а у пациентов, которым интенсивная терапия не проводилась, фибринолитическая активность оставалась сниженной.

Выводы:

1. У больных СКВ имеется повреждение эндотелия, наиболее выраженное при высокой активности заболевания. Более выраженное повреждение эндотелия выявлено у больных СКВ при наличии сосудистой патологии (синдрома Рейно, сетчатого ливедо, антифосфолипидного синдрома) и гиперхолестеринемии.

2. У пациентов с СКВ, находящихся на программной интенсивной терапии, при снижении активности

процесса уменьшается выраженность повреждения эндотелия.

3. В целом для больных СКВ характерно нарушение вазодилатирующей функции эндотелия, причем это связано с нарушением образования NO при сохраненной способности сосудов к вазодилатации при введении экзогенного оксида азота.

4. Проводимая интенсивная программная терапия не ухудшает функцию эндотелия, а, напротив, на фоне ее проведения через 12 месяцев наблюдения при снижении активности процесса установлено тенденция к уменьшению повреждения эндотелия и улучшению вазодилатирующей функции эндотелия.

5. У пациентов, не получающих программную интенсивную терапию, не только не выявлена такая положительная динамика, но и установлено сохранение нарушений эндотелийзависимой вазодилатации.

6. Для больных СКВ характерно по мере нарастания активности процесса снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки, которая максимально нарушена при высокой активности процесса.

Библиографический список

1. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литера, 2004. 440 с.
2. Запругаева М. Е., Мач Э. С. Функциональное состояние эндотелия и его роль в патогенезе некоторых ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. 2003. № 3. С. 60–62.
3. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center: Causes of death / M. Abu-Shakra, M. B. Urowitz, D. D. Gladman [et al.] // J. Rheumatol. 1995. № 22. P. 1259–1264.
4. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus / P. Rahman, M. B. Urowitz, D. D. Gladman [et al.] // J. Rheumatol. 1999. № 26. P. 2363–2368.
5. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus / D. S. N. Lima, E. I. Sato, V. C. Lima [et al.] // J. Rheumatol. 2002. № 29. P. 292–297.
6. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women / M. El. Magadmi, H. Bodill, Y. Fhmad [et al.] // Circulation. 2004. № 110 (4). P. 399–404.
7. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? / A. Rascu, K. Manger, H.-G. Kraetsch [et al.] // Lupus. 1996. № 5. P. 323–327.
8. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity / S. Rajagopalan, E. C. Somers, R. D. Brook [et al.] // Blood. 2004. № 103 (10). P. 3677–3683.
9. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / E. M. Tan, A. S. Cohen, J. F. Fries [et al.] // Arthritis Rheum. 1982. № 22. P. 1271–1277.
10. Алекберова З. С. Оценка активности и тяжести заболевания при СКВ // Материалы к научно-практическому семинару «Современные методы оценки суставного синдрома и эффективности противоревматической терапии». 2003. С. 44–48.
11. Petri M. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? // Ann. Rheum. Dis. 2007. № 66 (Suppl. III). P. 61–64.
12. Андрианова И. А., Иванова М. М. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой // Научно-практическая ревматология. 2005. № 5. С. 19–22.
13. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. 1978. Vol. 27. P. 140–144.
14. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 1. С. 50–52.
15. Насонова В. А., Васильев В. И. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона: пособие для врачей. М.: Медицина. 2005. 24 с.

16. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алиджанова [и др.] // Терапевтический архив. 1998. № 4. С. 15–19.
17. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза / В.П. Балуда, Е.И. Соколов, М.В. Балуда [и др.] // Гематология и трансфузиология. 1987. № 9. С. 51–53.
18. *Abildgaard U., Gravem K., Godal H.C.* Assay of progressive antithrombin in plasma // *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1970. Vol. 24. P. 224–229.
19. Профилактика тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Дьянов, М.В. Балуда [и др.]. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992. 176 с.
20. Endothelial function in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, cardiovascular risk factors, corticosteroid therapy, and coronary calcification / E. Turner, V. Dishy, S. P. Chunq [et al.] // *Vasc. Health. Risk Manag.* 2005. №1 (4). P. 357–360.
21. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus / D.S. N. Lima, E.I. Sato, V.C. Lima [et al.] // *J. Rheumatol.* 2002. № 29. P. 292–297.
22. *Насонова В.А., Астапенко М.Г.* Клиническая ревматология: рук-во для врачей. М.: Медицина, 1989. 592 с.
23. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 288 с.
24. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук-во для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов [и др.]; под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. 507 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; Т.3).
25. *Насонова В.А., Васильев В.И.* Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона: пособие для врачей. М.: Медицина. 2005. 24 с.
8. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity / S. Rajagopalan, E. C. Somers, R. D. Brook [et al.] // *Blood.* 2004. № 103 (10). R. 3677–3683.
9. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / E. M. Tan, A. S. Cohen, J. F. Fries [et al.] // *Arthritis Rheum.* 1982. № 22. P. 1271–1277.
10. *Alekberova Z.S.* Ocenka aktivnosti i tjazhesti zabelevanija pri SKV // *Materialy k nauchno-prakticheskomu seminaru «Sovremennye metody ocenki sustavnogo sindroma i jeffektivnosti protivorevmaticheskoj terapii».* 2003. S. 44–48.
11. *Petri M.* Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. № 66 (Suppl. III). P. 61–64.
12. *Andrianova I.A., Ivanova M.M.* Rannij indeks povrezhdenija u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2005. № 5. S. 19–22.
13. *Hladovec J.* Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* 1978. Vol. 27. P. 140–144.
14. Diagnosticheskaja cennost' opredelenija deskvamirovannyh jendotelial'nyh kletok v krovi / N.N. Petriwev, O.A. Berkovich, T.D. Vlasov [i dr.] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2001. № 1. S. 50–52.
15. *Nasonova V.A., Vasil'ev V.I.* Lechenie revmaticheskikh zabelevanij udarnymi dozami metilprednizolona: posobie dlja vrachej. M.: Medicina. 2005. 24 s.
16. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алиджанова [и др.] // Терапевтический архив. 1998. № 4. С. 15–19.
17. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза / В.П. Балуда, Е.И. Соколов, М.В. Балуда [и др.] // Гематология и трансфузиология. 1987. № 9. С. 51–53.
18. *Abildgaard U., Gravem K., Godal H.C.* Assay of progressive antithrombin in plasma // *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1970. Vol. 24. P. 224–229.
19. Профилактика тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Дьянов, М.В. Балуда [и др.]. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992. 176 с.
20. Endothelial function in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, cardiovascular risk factors, corticosteroid therapy, and coronary calcification / E. Turner, V. Dishy, S. P. Chunq [et al.] // *Vasc. Health. Risk Manag.* 2005. №1 (4). P. 357–360.
21. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus / D.S. N. Lima, E.I. Sato, V.C. Lima [et al.] // *J. Rheumatol.* 2002. № 29. P. 292–297.
22. *Nasonova V.A., Astapenko M.G.* Клиническая ревматология: рук-во для врачей. М.: Медицина, 1989. 592 с.
23. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 288 с.
24. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук-во для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов [и др.]; под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. 507 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; Т.3).
25. *Насонова В.А., Васильев В.И.* Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона: пособие для врачей. М.: Медицина. 2005. 24 с.

Translit

1. *Nasonov E.L.* Antifosfolipidnyj sindrom. M.: Littera, 2004. 440 s.
2. *Zaprjagaeva M.E., Mach Je.S.* Funkcional'noe sostojanie jendotelija i ego rol' v patogeneze nekotoryh revmaticheskikh zabelevanij // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2003. № 3. S. 60–62.
3. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center: Causes of death / M. Abu-Shakra, M.B. Urowitz, D.D. Gladman [et al.] // *J. Rheumatol.* 1995. № 22. P. 1259–1264.
4. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus / P. Rahman, M.B. Urowitz, D.D. Gladman [et al.] // *J. Rheumatol.* 1999. № 26. P. 2363–2368.
5. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus / D.S. N. Lima, E.I. Sato, V.C. Lima [et al.] // *J. Rheumatol.* 2002. № 29. P. 292–297.
6. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women / M. El. Magadmi, H. Bodill, Y. Fhmad [et al.] // *Circulation.* 2004. № 110 (4). P. 399–404.
7. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? / A. Rascu, K. Manger, H.-G. Kraetsch [et al.] // *Lupus.* 1996. № 5. P. 323–327.

670УДК 616–006.446.2

Оригинальная статья

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРОВ АПОПТОЗА И ФАКТОРОВ РОСТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Б.А. Бакиров — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра госпитальной терапии, доцент, кандидат медицинских наук; **Д.О. Каримов** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра госпитальной терапии, врач-ординатор, кафедра биологии, ассистент; **Т.В. Викторова** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, заведующая кафедрой биологии, профессор, доктор медицинских наук.

POLYMORPHISM OF REGULATORS OF APOPTOSIS AND GROWTH FACTORS GENES IN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA

B.A. Bakirov — Bashkiria State Medical University, Department of Hospital Therapy, Professor Assistant, Candidate of Medical Science; **D.O. Karimov** — Bashkiria State Medical University, Department of Biology, Assistant; **T.V. Viktorova** — Bashkiria State Medical University, Head of Department of Biology, Professor, Doctor of Medical Science.