

УДК 616.1:612.13:615.225.2

## ВЕГЕТАТИВНО-МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Андрienко А.В., Бубликов Д.С.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства  
здравоохранения России», Барнаул, e-mail: [bublikov.dim@yandex.ru](mailto:bublikov.dim@yandex.ru)

Цель исследования – изучить регионарную гемодинамику (микроциркуляцию) кисти и вегетативную регуляцию системы кровообращения у больных ревматоидным артритом по данным лазерной доплеровской флуометрии. Материалы и методы. В исследование включены две группы пациентов: больные ревматоидным артритом ( $n = 75$ ) и группа контроля ( $n = 85$ ). Все обследуемые были женского пола, средний возраст в двух группах не отличался. Регионарную микроциркуляцию кисти и вегетативную регуляцию системы кровообращения оценивали с помощью лазерной доплеровской флуометрии на аппарате «ЛАКК-2» в коже пальмарной поверхности IV пальца кисти. Полученные результаты. По сравнению с группой контроля больные ревматоидным артритом имеют статистически значимое изменение микроциркуляторного статуса, выражающееся в снижении показателя микроциркуляции и флаксометрических характеристик кровотока. Кроме того, у больных ревматоидным артритом присутствует вегетативная дисрегуляция кардиоваскулярной системы.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, вегетативная регуляция кровообращения, лазерная доплеровская флуометрия, микроциркуляция

## VEGETATIVE-MICROCIRCULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Andrienko A.V., Bublikov D.S.

Altay state medical university, Barnaul, e-mail: [bublikov.dim@yandex.ru](mailto:bublikov.dim@yandex.ru)

Research objective. To study regional haemodynamics (microcirculation) of a hand and vegetative regulation of system blood circulation at patients with rheumatoid arthritis according to a laser Doppler flowmetry. Materials and methods. Research included two groups patients: patients with rheumatoid arthritis ( $n = 75$ ) and group of control ( $n = 85$ ). All surveyed were female, average increased in two groups didn't differ. Regional microcirculation of a brush and vegetative regulation of system blood circulation estimated by means of a laser Doppler flowmetry on apparatus «LAKK-2» in skin of a palmarny surface the IV finger of a hand. The received results. In comparison with group of control patients with rheumatoid arthritis have statistically significant change of the microcirculator status which is expressing in decrease in the index of microcirculation and flaxmetry characteristic of blood flow. Besides, patients with rheumatoid arthritis have a disorder with vegetative regulation of cardiovascular system.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, vegetative regulation of blood circulation, laser Doppler flowmetry, microcirculation

Актуальность ревматоидного артрита (РА) – для общественного здравоохранения обусловлена высокой смертностью больных, прежде всего, связанной кардиоваскулярной патологией [7]. Сочетание классических факторов риска (оксидативный стресс на фоне хронического воспаления, атерогенная дислипидемия, симпатикотония) с внутрииммунологическими факторами риска (серопозитивность по ревматоидному фактору) создает прочную платформу кардиоваскулярного континуума при РА [6; 8; 11; 12; 13]. Поражение сосудистого русла у больных РА происходит на всех его уровнях, включая конечное звено – регионарную микроциркуляцию и гемореологию [2; 3].

Перспективной с позиции понимания патогенеза кардиоваскулярных катастроф при РА видится концепция нейрогуморальных факторов риска, в которой главенствующую роль отводят абсолютному или относительному избытку катехоламинов у больных РА [9].

Таким образом, мониторинг вегетативной дисфункции и состояния конечного звена гемодинамики является акту-

альным с целью выделения групп риска по сосудистым осложнениям РА.

Перспективным в области исследования микроциркуляции видится метод лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ), основанный на оптическом сканировании ткани лазерным лучом и восприятии его отражения датчиком по законам эффекта Доплера. Полученный сигнал подвергается сложному компьютерному анализу частотного спектра света лазера, который отражается от движущихся в микроциркуляторном регионе эритроцитов. Поглощение излучения молекулами гемоглобина приводит к сканированию зондируемого слоя ткани от 0,5 до 2 мм. Амплитуда сигнала, отраженного от гемоглобина эритроцитов формируется от эритроцитов, движущихся с разными скоростями и в разном количественном соотношении представленных в микроциркуляторном русле. Поэтому при формировании ЛДФ-грамм применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. Соответственно

аппарат ЛДФ показывает результат флоуметрии — сигнал, амплитуда которого пропорциональна скорости и количеству эритроцитов в единице объема ткани. [4;5;10].

### Материалы и методы исследования

В исследование включены две группы пациентов: основная и контрольная. В основную группу вошли лица женского пола, находившиеся на стационарном лечении в городском ревматологическом центре г. Барнаула с диагнозом РА ( $n = 75$ ), длительностью заболевания более одного года, серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, II–III степенью активности и II–III рентгенологической стадией. Средний возраст их составил  $57,04 \pm 5,24$  лет.

В группу контроля вошли лица женского пола, не имеющие по данным расспроса, анамнеза и объективного осмотра клиники суставных заболеваний ( $n = 85$ ). Средний возраст в данной группе составил  $53,21 \pm 2,11$  года. Обе группы статистически значимо не различались по возрасту ( $p > 0,05$ ).

Критериями исключения из обеих групп стали возраст старше 65 лет, наличие злокачественных опухолей, декомпенсация сопутствующей сердечно-сосудистой, бронхолегочной и эндокринной патологии, беременность.

Микроциркуляторный статус оценивали при помощи ЛДФ на аппарате «ЛАКК-2» (НПП «Лазма», Россия) с соблюдением стандартных параметров исследования для методики лазерной доплеровской флоуметрии [4].

Исследования проводились в одно и то же время суток. Перед исследованием испытуемым было запрещено принимать пищу и напитки, изменяющие состояние микроциркуляции (кофеинсодержащие продукты в частности), курить. Микроциркуляцию оценивали в коже левого предплечья в зоне Захарьина-Геда для сердца, расположенной по срединной линии на 4 сантиметра выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей (индикаторная зона «общей» микроциркуляции).

Оценивались показатель микроциркуляции (ПМ), дающий представление о потоке эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани, флукс – среднеквадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от ПМ (величина временной изменчивости микроциркуляции). Кроме того, при помощи расчетных методик был вычислен микрососудистый тонус (МСТ), индекс флаксомаций (ИФМ) и внутрисосудистое сопротивление (ВСС) микроциркуляторного русла, рассчитываемый с помощью вейвлет-анализа. Данные ЛДФ-метрии получены в виде перфузионных единиц (пф.ед.), поскольку при калибровке метода ЛДФ *in vitro* и *in vivo* возникают принципиальные трудности, и поток крови, определяемый как ПМ, не может быть выражен в абсолютных единицах, например, в мл/с/куб.мм, так как при окклюзии регистрируется броуновское движение остаточной крови, так называемый «биологический ноль», который учесть при калибровке не представляется возможным. При калибровке *in vitro* организуется, как правило, движение эритроцитов в трубках малого диаметра, что увеличивает силу доплеровского сдвига частоты в результате эффектов многократного рассеяния фотона на гемоглобине эритроцитов. Кроме того, из-за неустойчивости калибровочной системы: так как в трубках малого диаметра происходит

агрегация эритроцитов, что приводит к изменению динамической ситуации. [4; 5].

Интерпретация полученных данных микроциркуляторных нарушений проводилась по В.И. Козлову, 2006, с разделением полученных данных на типы нарушений микроциркуляции (см. табл. 1) [4].

Исследования проводились при одинаковой температуре окружающей среды от 20 до 25°C. В течение 15 минут перед исследованием, ЛДФ-метрии лица, включенные в исследование, находились в положении лежа на спине для психо-эмоциональной и физической релаксации. ЛДФ-граммы регистрировались в течение 10 минут в положении испытуемых лежа на спине.

Для вычисления коэффициента вегетативной регуляции кровообращения (КВР) подсчитывали число сердечных сокращений за минуту и делили полученное значение на параметры микроциркуляции по специальной формуле, позволяющей произвести градацию тонуса вегетативной регуляции кровообращения.

Интерпретация полученного КВР производилась по градациям: 24,50–35,77 – выраженная симпатикотония, 19,50–24,99 – легковыраженная ваготония, 16,20–19,49 – эйтония, 12,50–16,19 – легковыраженная ваготония, 8,55–12,49 – выраженная ваготония [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ MS Excell 2003 и программы Statistica-6.0. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Так как выборка не соответствовала критериям нормального распределения, для статистического расчета применялся непараметрический метод Манна–Уитни: критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$ .

Работа локальным биоэтическим комитетом при Алтайском государственном медицинском университете признана соответствующей стандартам Хельсинской декларации.

### Результаты исследования и их обсуждение

В группе больных РА нами получены статистически значимые по сравнению с группой контроля различия вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения (табл. 2).

Исходя из полученных различий вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения у больных РА можно сделать вывод о статистически значимом преобладании симпатикотонии разной степени выраженности: от легкой до выраженной ( $p < 0,05$ ). Ваготония легкой степени выраженности, напротив, статистически значимо чаще встречалась у обследуемых группы контроля ( $p = 0,0045$ ).

При исследовании микроциркуляции в группе больных РА ПМ составил  $16,19 \pm 3,16$  пф.ед., что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). При проведении анализа флаксограммы в группе РА выявлено статистически значимое по сравнению с группой контроля снижение флакса до

2,05 ± 0,12 пф.ед. и МСТ до 0,85 ± 0,21 пф.ед. ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе больных РА выявлено статистически значимое повышение ИФМ до 5,18 ± 1,13 пф.ед. и ВСС до 4,05 ± 0,11 пф.ед. по сравнению с группой контроля при  $p < 0,05$  (рисунок).

**Таблица 1**

Формы нарушений микроциркуляции по В.И. Козлову, 2006, с дополнениями

Форма нарушений микроциркуляции	Описание	ПМ	флакс	ИФМ	Типовой патологический процесс
Норма	–	= контрольной группе	= контрольной группе	= контрольной группе	–
Гиперемическая	повышение числа функционирующих капилляров, повышение проницаемости сосудистой стенки, расширение микрососудов	повышен	снижен	снижен	острые воспалительные процессы
Спастическая	агрегация эритроцитов, снижение числа функционирующих капилляров	снижен	снижен	снижен	окклюзия микрососудистого русла
Спастика-атоническая	выраженное нарушение артериоло-венулярных соотношений: уменьшение притока крови в сочетании с затруднением оттока	значимо снижен	значимо снижен	снижен	хронические воспалительные процессы, в частности, РА (?)
Застойная	венозная гиперемия	повышен	значимо снижен	снижен	затруднения венозного оттока и лимфатического дренажа
Стазическая	резкое снижение кровотока в микроциркуляторном русле и повышенная агрегация эритроцитов	выраженное снижение	выраженное снижение	значимо снижен	прекращение венозного оттока и лимфатического дренажа

**Таблица 2**

Вегетативная регуляция кровообращения у больных РА

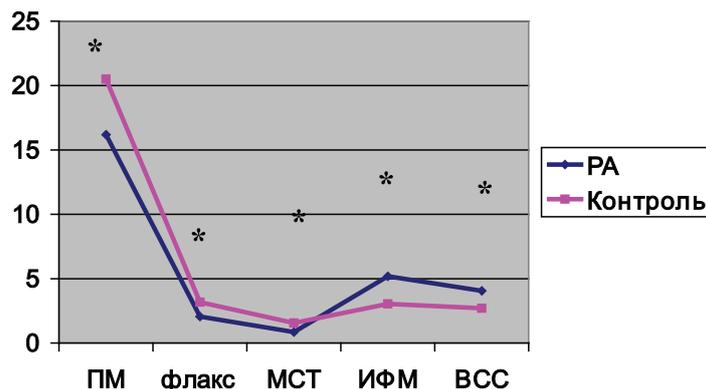
Вегетативная регуляция деятельности системы кровообращения	Группа РА ( $n = 75$ )	Группа контроля ( $n = 85$ )	$p$
Выраженная симпатикотония	7%	4%	0,0052
Легковывраженная симпатикотония	21%	12%	0,0022
Эйтония	41%	43%	0,064
Легкая ваготония	18%	30%	0,0045
Выраженная ваготония	13%	11%	0,041

Полученные данные о кожной микроциркуляции крови у больных свидетельствуют о наличии у больных РА нарушений микроциркуляции по спастико-атоническому типу.

**Вывод**

В группе РА статистически значимая дисрегуляция деятельности кровообраще-

ния на фоне нарушения микроциркуляторного статуса по спастико-атоническому типу. Полученные данные требуют дальнейшего изучения как роли описанных нарушений в развитии кардиоваскулярной патологии при РА, так и их взаимосвязей между собой.



Микроциркуляторный статус больных РА по сравнению с группой контроля

### Список литературы

1. Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С. Перспективы оценки вегетативного статуса при помощи лазерной доплеровской флоуметрии // Вестник Алтайской науки. – 2013. – № 2–1. – С. 132–134.
2. Бубликов Д.С., Лычев В.Г., Андриенко А.В. Новые возможности в диагностике сосудистых осложнений ревматоидного артрита и контроле за эффективностью вазотропной терапии // Вестник Алтайской науки. – 2013. – № 2–1. – С. 132–134.
3. Гемореологические тромбофилии при ревматоидном артрите: состояние проблемы, пути фармакологической коррекции / А.В. Андриенко, В.Г. Лычев, В.В. Усыннин, Д.С. Бубликов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 4 (56). – С. 62–66.
4. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 84–101.
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (руководство для врачей). – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – 496 с.
6. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестник РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6–10.
7. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, В.В. Писарев и др. // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 3. – С. 4–11.
8. Современные представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в атерогенезе / Е.Н. Воробьева, Д.С. Бубликов, А.В. Молчанов и др. // Известия Алтайского государственного университета. – 2012. – № 3–1.
9. Яковлева Е.В. Психовегетативные соотношения при ревматоидном артрите / Е.В. Яковлева, М.В. Зюзенков // Медицинские новости. – 2001. – № 2. – С. 47–49.
10. Braverman I.M. Correlatoin of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. // J. Invest. Dermatol. – 1990. – Vol. 95. – P. 3–16.
11. Giles J., Post W., Blumenthal R. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis // Nature Clin. Pract. Rheumatol. – 2006. – № 2, 6. – P. 320–9.
12. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? // Rheumatology. – 2005. – P. 2–10.
13. Teir J., Koduri G., Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. // Rheumatology, 2008, 1–3.
2. Bublikov D.S., Lychev V.G., Andrienko A.V. New opportunities in diagnostics of vascular complications of rheumatoid arthritis and control of efficiency of vascular therapy // Vestnik Altayskoy nauki. 2013. no. 2–1. pp. 132–134.
3. Haemorheological trombofilyas at rheumatoid arthritis: condition of a problem, ways of pharmacological correction / A.V. Andrienko, V.G. Lychev, V.V. Usynin, D.S. Bublikov // Thrombosis, hemostasis and rheology. 2013. no. 4 (56). pp. 62–66.
4. Kozlov V.I. System of blood mikrocirkulation: klinikal and morphological aspects of studying // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2006. T. 5, no. 1. pp. 84–101.
5. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of a condition of mikrotsirkulation-fabric systems: Fluctuations, information, nonlinearity (the management for doctors). M.: Book house of «LIBROKOM», 2013. 496 p.
6. Nasonov E.L. Problem of atherotrombosis in rheumatology // Vestnik RAMN. 2003. no. 7. pp. 6–10.
7. Risk factors of cardiovascular diseases at rheumatoid arthritis / T.V. Popkova, D.S. Novikov, V.V. Pisarev et al. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009. no. 3. pp. 4–11.
8. Vorobyeva E.N., Bublikov D.S., Molchanov A.V., et al. Modern Representations about Role of Cardiovascular Diseases Risk Factors in Atherogenesis // Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012. no. 3–1. pp. 24–28.
9. Yakovleva E.V., Zyuzenkov M.V. Psychovegetative ratios at rheumatoid arthritis // Meditsinskie novosti. 2001. no. 2. pp. 47–49.
10. Braverman I.M. Correlatoin of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. // J. Invest. Dermatol., 1990. Vol. 95. pp. 3–16.
11. Giles J., Post W., Blumenthal R. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Nature Clin. Pract. Rheumatol., 2006, 2, 6, 320–9.
12. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? // Rheumatology, 2005, 2–10.
13. Teir J., Koduri G., Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. // Rheumatology, 2008, 1–3.

### References

1. Andrienko A.V., Lychev V.G., Bublikov D.S. Prospects in assessment of the vegetative status by means of laser Doppler flowmetry // Vestnik Altayskoy nauki. 2013. no. 2–1, pp. 132–134.

### Рецензенты:

Котовщикова Е.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», г. Барнаул;

Федоров Д.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой сестринского дела ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.