

УДК 616.13/.14+616.131-008.331.1-06

Кардиопульмональные изменения при васкулите Шенлайна – Геноха

Т.Б. Бевзенко¹, И.Ю. Головач², М.В. Ермолаева³, Л.В. Седая³, О.В. Синяченко³¹ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»

Государственного управления делами, Киев

² Клиническая больница «Феофания», Киев³ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Лиман**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** васкулит геморрагический, сердце, легкие

Геморрагический васкулит Шенлайна – Геноха (ВШГ) – наиболее частый вариант иммунокомплексного микрососудистого системного ангиита, а численность таких пациентов во многих регионах земного шара ежегодно растет [9, 10]. К висцеральным проявлениям ВШГ относят поражения систем кровообращения и дыхания [4, 7], причем характер таких изменений изучен недостаточно [8].

Патогенез кардиореспираторных нарушений при ВШГ остается малоизвестным, но определенное значение отводится эндотелиальной дисфункции сосудов [2, 11], которая у этих пациентов сопровождается нарушениями адсорбционно-реологических свойств крови (АРСК) с высокой объемной вязкостью (ОВ) плазмы [4]. Как известно, вязкоэластичность (ВЭ) сыворотки оказывает влияние на состояние эндотелиального сосудистого гликокаликса, а нарушения вязкозных и упругих свойств крови сочетаются с изменениями эластичных (упругих) характеристик сосудистой стенки [1]. Существуют связи жесткости сосудов при системных васкулитах с параметрами межфазной адсорбционной активности крови, в частности, с равновесным поверхностным натяжением (ПН) [6]. При ВШГ констатируют взаимосвязь повышения в крови уровней иммуноглобулина А и антиэндотелиальных антител [5]. В целом, роль эндотелиальной дисфункции сосудов в развитии сердечно-сосудистой патологии при ВШГ пока вызывает много спорных вопросов [3].

Цель работы – оценить частоту поражений сердца и легких у больных васкулитом Шенлайна – Геноха, исследовать взаимосвязь характера кардиопульмональных изменений с другими признаками течения заболевания, определить патогенетическую значимость изменений адсорбционно-реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 144 больных ВШГ (56 % мужчин и 44 % женщин) в возрасте 14–65 лет (в среднем $(26,0 \pm 0,8)$ года). Длительность заболевания составила $(9,0 \pm 0,8)$ года. Острое течение ВШГ имело место в 24 % наблюдений, 2-я и 3-я степень активности патологического процесса констатированы у 68 % больных. Антитела к протеиназе-3 обнаружены в 67 % случаев, а к миелопероксидазе – в 2 %, гипериммуноглобулинемия установлена в 85 % случаев. Среднее артериальное давление (АД) у обследованных составило $(106,0 \pm 1,7)$ мм рт. ст., периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) – $(258,9 \pm 7,8)$ кПа · с⁻¹ · л⁻¹.

Электрокардиографическое исследование проводили на аппаратах «МІДАК-ЕК1Т» (Украина) и Bioset-8000 (Германия), холтеровское мониторирование – на аппарате «Кардиотехника-04-08» (Россия), трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию выполняли при помощи En-

visor-C-Philips (Нідерланды) и HD-11-XE-Philips (Нідерланды), ультразвуковое исследование сосудов – Aplia-XG-Toshiba (Япония), спирографию – Master-Scope-Jaeger (Германия), исследование альвеолярно-капиллярной мембраны – Master-Screen-Body-Jaeger (Германия), рентгенологическое исследование органов грудной полости – Multix-Compact-Siemens (Германия). У части обследованных проведены компьютерная (Somazom-Emotion-6-Siemens, Германия) и магнитно-резонансная визуализация легких (Gygo-scan-Intera-Philips, Нидерланды).

Изучали показатели конечнодиастолического (КДО) и конечносистолического (КСО) объемов левого желудочка (ЛЖ) сердца, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), диаметр аорты и левого предсердия, конечнодиастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ), фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и его соотношение с средним АД, уровень легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), объем форсированного выдоха за первую секунду и жизненной емкости легких, показатель диффузионной способности легких (ДСЛ). Для оценки лабораторных параметров использовали анализаторы BS-200 (Китай) и Olympus-AU640 (Япония), компьютерные тензиореометры MPT2-Lauda (Германия), ADSA-Toronto (Германия–Канада) и PAT2-Sinterface (Германия), ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франция), иммуноблот Euroline-Euroimmun (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов исследований провели с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (М), их стандартную ошибку, стандартное отклонение (SD), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, множественной регрессии, Стьюдента, Уилкоксона – Рао, Макнемара – Фишера и статистическую значимость различий показателей.

Результаты и их обсуждение

Изменения функции сердца обнаружены у 31 % пациентов с ВШГ. Нарушения возбудимости миокарда диагностированы у 10 % обследо-

ванных, электрической проводимости сердца – у 23 %, поражение клапанного аппарата – у 20 %, изменения размеров камер сердца – у 18 %, наличие систолической дисфункции ЛЖ – у 7 %, диастолической – у 15 %. Манифестная пневмопатия в виде интерстициального пневмонита, фиброзирующего альвеолита и обструктивного бронхита диагностирована у 5 % больных ВШГ. Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, СДЛА и ДСЛ оказывают влияние на интегральную тяжесть внелегочных признаков ВШГ, а наличие пневмопатии относится к факторам риска развития патологии сердца.

Повышение среднего АД сопровождается статистически значимым увеличением показателей КДО ЛЖ и ММЛЖ, размера аорты и ФВЛЖ, СДЛА при уменьшении отношений СДЛА/среднее АД и ЛСС/ПСС. Артериальную гипертензию вдвое чаще регистрируют при наличии нарушений проводимости, в 3,4 раза – в случае клапанной патологии, в 5,7 раза – у больных с увеличением размеров камер сердца, в 16,1 раза – с диастолической дисфункцией ЛЖ (различия статистически значимы). На уровень среднего АД оказывают дисперсионное влияние нарушения возбудимости миокарда, изменения клапанного аппарата сердца и размеров его камер, причем со степенью фиброзного повреждения клапанов существует обратная регрессионная зависимость. На уровень среднего АД влияют такие кардиореспираторные показатели, как КДО ЛЖ, ММЛЖ, размеры аорты, СДЛА и ЛСС/ПСС. От параметров среднего АД прямо зависят значения СДЛА.

У больных ВШГ показатели ОБ составляют $(1,6 \pm 0,04)$ мПа·с, поверхностной вязкости (ПВ) – $(12,50 \pm 0,21)$ мН/м, поверхностной упругости (ПУ) – $(42,00 \pm 0,67)$ мН/м, модуля ВЭ – $(19,00 \pm 0,49)$ мН/м, поверхностной релаксации (ПР) – $(98,40 \pm 2,93)$ с, ПН – $(45,90 \pm 0,62)$ мН/м, сурфактантной межфазной активности (МА) – $(64,1 \pm 1,0)$ %, угла наклона (УН) – $(15,60 \pm 0,52)$ мН · м · с^{1/2}, и фазового угла (ФУ) тензиореограмм – $(210,20 \pm 6,88)$ мН · м · с^{1/2}. По сравнению со здоровыми лицами наблюдается статистически значимое повышение параметров ОБ – на 23 %, ПН – на 8 %, МА – на 10 %, ФУ – на 46 % при уменьшении показателей ПВ – на 19 %, ВЭ – на 20 %, ПР – на 14 % и УН – на 12 % (рис. 1). Частота отклонений отдельных показате-

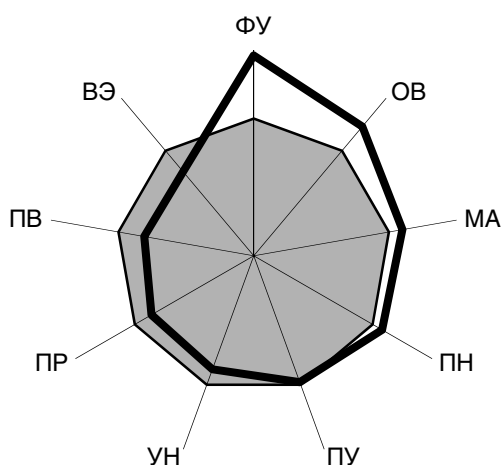


Рис. 1. Отличия отдельных показателей АРСК у больных ВШГ от аналогичных у здоровых лиц (принятых за 100 %).

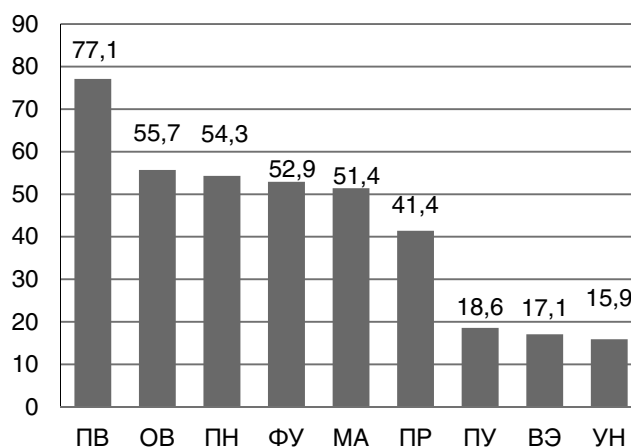


Рис. 2. Частота (%) отклонений отдельных показателей АРСК при ВШГ от аналогичных у здоровых лиц.

телей АРСК при ВШГ от аналогичных у здоровых лиц представлена на рис. 2. Таким образом, только показатель ПУ не отличается от аналогичного у больных ВШГ и здоровых лиц.

Как показывает многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона – Рао, на интегральное состояние АРСК при ВШГ влияют степень активности заболевания и тяжесть его течения. Анализ ANOVA/MANOVA свидетельствует о статистически значимом воздействии на физико-химические свойства сыворотки крови поражений сердца, в частности на изменения размеров его камер. Анализ ANOVA демонстрирует тесную связь УН с выраженностью изменений легких. Анализ множественной регрессии позволил

установить прямые зависимости интегрального состояния АРСК от значений среднего АД, при этом не выявлено каких бы то ни было статистически значимых различий отдельных показателей у больных ВШГ с нормальным и повышенным средним АД. На рис. 3 и 4 представлены тензиореограммы пациентов при наличии и отсутствии кардиопульмональных изменений.

Следующим этапом нашей работы были сопоставления АРСК с показателями эндотелиальной функции сосудов. Оказалось, что с концентрацией в крови эндотелина-1 существуют статистически значимые корреляции уровнем ОВ, ПР, ПН, МА и ФУ. Кроме того, ОВ прямо коррелирует с содержанием нитритов (NO_2) и

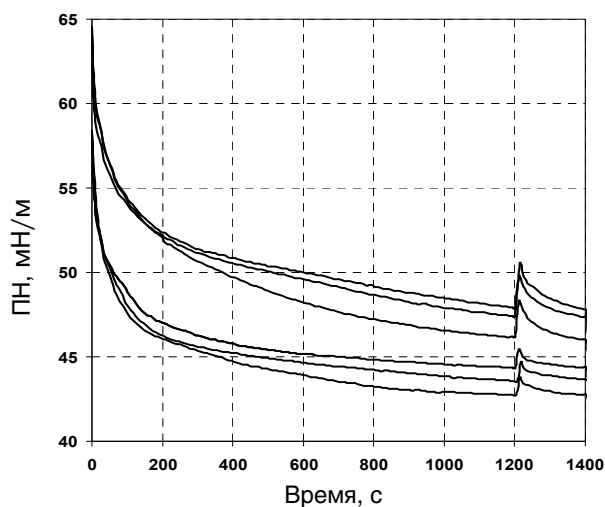


Рис. 3. Тензиореограммы крови больных ВШГ без кардиопатии (верхние три) и при поражении сердца (нижние три). Аппарат PAT2-Sinterface (Германия).

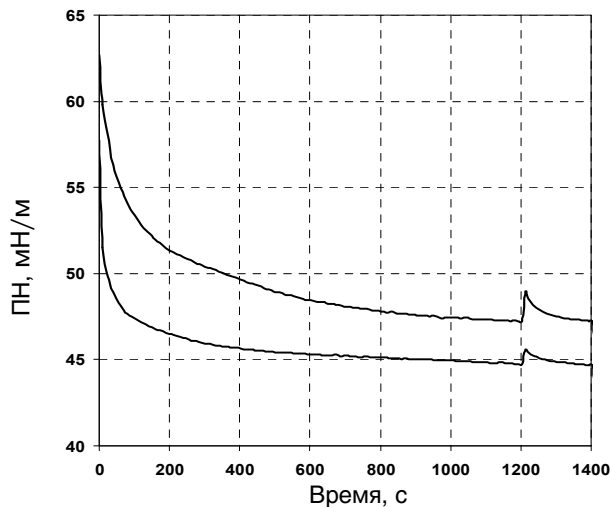


Рис. 4. Тензиореограммы крови больного ВШГ без поражения легких (верхняя) и с пневмопатией (нижняя). Аппарат PAT2-Sinterface (Германия).

обратно – с уровнем простациклина (простагландин I_2), значения нитритемии разнонаправленно соотносятся с показателями ПР и ФУ, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – с ФУ, ПН и МА. При этом, показатели ПН статистически значимо влияют на концентрацию в крови цГМФ. Кроме этого, содержание простациклина зависит от состояния ПВ, уровень эндотелина-1 – от ПР и ОВ.

У больных ВШГ уровень эндотелина-1 составляет $(7,00 \pm 0,14)$ пг/мл, тромбосана A_2 – $(20,90 \pm 1,04)$ нг/мл, гомоцистеина – $(15,80 \pm 0,59)$ мкмоль/л, простациклина – $(35,40 \pm 1,18)$ нг/мл, NO_2 – $(4,80 \pm 0,05)$ мкмоль/л, цГМФ – $(13,30 \pm 0,41)$ пмоль/мл. По сравнению со здоровыми лицами, наблюдается статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 на 75 %, тромбосана A_2 – в 2,7 раза, гомоцистеина – на 70 % и цГМФ – на 20 % при уменьшении на 52 % содержания простациклина и на 6 % NO_2 (рис. 5). Частота отклонений показателей эндотелиальной функции сосудов у больных ВШГ от аналогичных значений у здоровых лиц представлена на рис. 6.

Интегральная тяжесть поражения кардиореспираторной системы при ВШГ мало воздействует на состояние эндотелиальной функции сосудов. Вместе с тем, как свидетельствует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона – Рао, существует статистически значимая связь эндотелиальной функции сосудов с

поражением клапанного аппарата сердца и ФВЛЖ, а по данным анализа множественной регрессии, имеет место прямая зависимость эндотелиальной дисфункции сосудов от показателей КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, размеров левого предсердия, КДР ПЖ, ФВЛЖ, ЛСС и ДСЛ. По результатам выполненного анализа ANOVA установлено, что содержание в крови эндотелина-1 влияет на показатели КДР ПЖ, ФВЛЖ и СДЛА, тромбосана A_2 – на размеры левого предсердия, гомоцистеина – на показатели ЛСС и ДСЛ.

Выводы

1. Поражение сердца наблюдается у 31 % больных васкулитом Шенлайна – Геноха, а поражение легких – у 5 %. Поражение проявляется в виде нарушений возбудимости миокарда, электрической проводимости сердца, изменений клапанного аппарата и размеров камер сердца, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, интерстициального пневмонита, фиброзирующего альвеолита и обструктивного бронхита с развитием легочной гипертензии, повышением легочного сосудистого сопротивления, ухудшением вентиляционной и диффузионной способности легких, показатели которых взаимосвязаны между собой и со средним артериальным давлением.

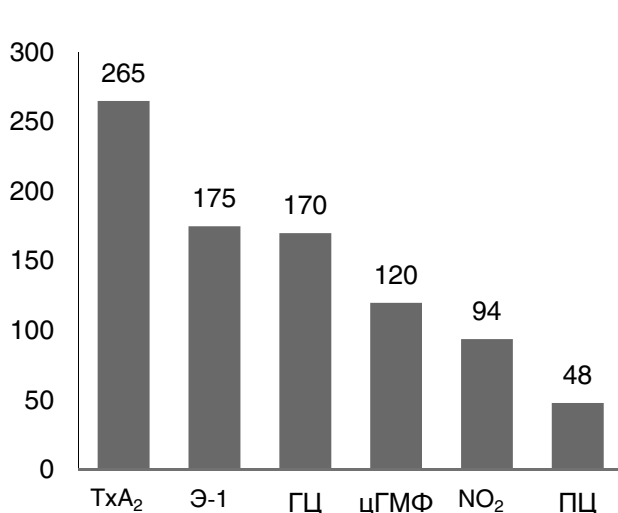


Рис. 5. Различия параметров эндотелиальной функции сосудов у больных ВШГ по сравнению с таковыми у здоровых лиц (принятыми за 100 %). TxA₂ – тромбосан A_2 ; Э-1 – эндотелин-1; ГЦ – гомоцистеин; ПЦ – простациклин.

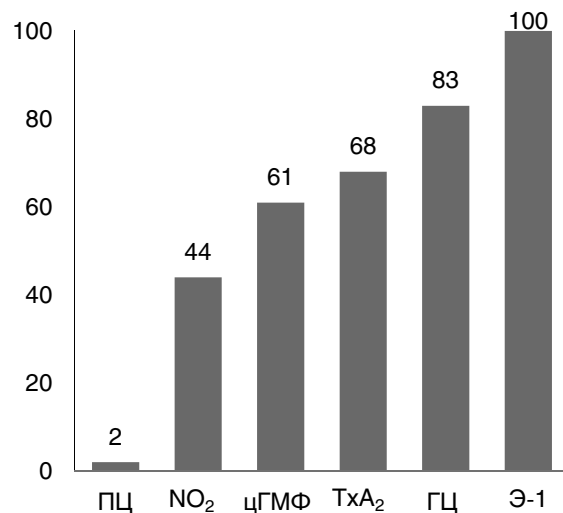


Рис. 6. Частота (%) отклонений показателей эндотелиальной функции сосудов у больных ВШГ от аналогичных значений у здоровых лиц. TxA₂ – тромбосан A_2 ; Э-1 – эндотелин-1; ГЦ – гомоцистеин; ПЦ – простациклин.

2. Васкуліт Шенлайна – Геноха супроводжується змінами адсорбційно-реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин, які проявляються підвищенням показників об'ємної в'язкості, поверхневого натяження, сурфактантної межфазної активності, фазового кута, рівня ендотеліна-1, тромбоксана А₂, гомоцистеїна і циклічного гуанозинмонофосфата при зменшенні показників поверхневої в'язкості, в'язкоеластичності, поверхневої релаксації, кута нахилу, вмісту простагліцину і нітритів.

3. Зміни адсорбційно-реологічних властивостей крові беруть участь в процесах збільшення розмірів міокарда і камер серця, а ендотеліальна дисфункція судин, крім того, визначає стан скоротливої здатності лівого шлуночка, тиск в малому колі кровообігу, параметри легочного судинного опору і дифузійної здатності легень.

Література

1. Balocco S., Basset O., Courbebaisse G., Boni E. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational

model and Doppler ultrasound // *Phys. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3557–3575.

2. Biasucci L.M., Cardillo M.T. Biomarkers of inflammation and endothelial function: the holy grail of experimental and clinical medicine? // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 56, N 1–2. – P. 26–28.

3. Bo Y., Yuan L.P., Zhang J.J. Total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. a traditional Chinese medicine inhibits the production of inflammatory cytokines of vessel endothelial cells stimulated by sera from Henoch-Schönlein purpura patients // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 64, N 6. – P. 882–887.

4. Byun J.W., Song H.J., Kim L. et al. Predictive factors of relapse in adult with Henoch-Schönlein purpura // *Am. J. Dermatopathol.* – 2012. – Vol. 34, N 2. – P. 139–144.

5. Chen T., Jia R.Z., Guo Z.P. et al. Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura // *Arch. Dermatol. Res.* – 2012. – Vol. 27, N 7. – P. 85–87.

6. Martin E.M., Duck F.A., Ellis R.E., Winlove C.P. Ultrasound-induced contraction of the carotid artery in vitro // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 36, N 1. – P. 166–172.

7. Pengpis P., Intrakao S., Khositseth S. Henoch-Schönlein purpura in Thai children: a report from single center // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2011. – Vol. 94 (Suppl. 7). – P. 38–46.

8. Penny K., Fleming M., Kazmierczak D., Thomas A. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura // *Paediatr. Nurs.* – 2010. – Vol. 22, N 10. – P. 30–35.

9. Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 11, N 1. – P. 75–77.

10. Singh S., Aulakh R. Kawasaki disease and Henoch Schonlein purpura: changing trends at a tertiary care hospital in north India (1993–2008) // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30, N 6. – P. 771–774.

11. Stillman I.E., Karumanchi S.A. Vasculitis is an antiangiogenic state // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23, N 1. – P. 8–10.

Надійшла 21.09.2015 р.

Кардіопульмональні зміни при васкуліті Шенлайна – Геноха

Т.Б. Бевзенко¹, І.Ю. Головач², М.В. Єрмолаєва³, Л.В. Седа³, О.В. Синяченко³

¹ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

² Клінічна лікарня «Феофанія», Київ

³ Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Лиман

Мета роботи – оцінити частоту уражень серця і легень у хворих на васкуліт Шенлайна – Геноха, дослідити взаємозв'язок характеру кардіопульмональних змін з іншими ознаками перебігу захворювання, визначити патогенетичну значущість змін адсорбційно-реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції судин.

Матеріал і методи. Обстежено 144 хворих (56 % чоловіків і 44 % жінок) віком 14–65 років. Виконували електрокардіографію, холтеровське моніторування, ангіосонографію, спірографію, оцінку стану альвеолярно-капілярної мембрани, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, комп'ютерну та магнітно-резонансну візуалізацію легень.

Результати. Ураження серця спостерігається у 31 % хворих на васкуліт Шенлайна – Геноха, а легень – у 5 %. Воно виявляється порушеннями збудливості міокарда, електричної провідності серця, змінами клапанного апарату й розмірів камер серця, виникненням систолічної й діастолічної дисфункції лівого шлуночка, інтерстиціального пневмоніту, фіброзного альвеоліту та обструктивного бронхіту із розвитком гіпертензії в малому колі кровообігу, підвищенням легеневого судинного опору, погіршенням вентиляційної і дифузійної здатності легень.

Висновки. Кардіальні та пульмональні зміни між собою взаємопов'язані, а в їх патогенезі беруть участь порушення в'язких, еластичних, поверхнево-активних і релаксацийних властивостей крові, співвідношення ендотеліальних вазоконстрикторів та вазодилаторів.

Ключові слова: васкуліт геморагічний, серце, легені.

Cardiopulmonary changes in Henoch – Schonlein purpura

T.B. Bevzenko¹, I.Yu. Golovach², M.V. Iermolaieva³, L.V. Sedaya³, O.V. Syniachenko³

¹ *State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine»
State Government Affairs, Kyiv, Ukraine*

² *Clinical Hospital «Theophany», Kyiv, Ukraine*

³ *M. Gorky Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine*

The aim – to investigate cardiopulmonary changes in Henoch – Schonlein purpura and to determine the pathogenetic value of the adsorption-rheological properties of blood and endothelial function of vessels.

Material and methods. The study included 144 patients (56 % men and 44 % women), age from 14 to 65 years. ECG and echocardiography, Holter monitoring, angiosonography, spirometry, assessment of the alveolar-capillary membrane, X-ray examination of the chest cavity, computer and magnetic resonance imaging of the lungs were performed.

Results. Cardiac involvement is observed in 31 %, and pulmonary – in 5 % of patients, among them cardiac arrhythmias and conduction disorders, changes of the valvular apparatus and size of chambers, systolic and diastolic left ventricular dysfunction, interstitial pneumonitis, fibrosing alveolitis, obstructive bronchitis with pulmonary hypertension, increased pulmonary vascular resistance, deterioration of ventilation and lung diffusion capacity.

Conclusions. Cardiac and pulmonary changes are interrelated with each other, and violations of viscous, elastic, surfactants and relaxation properties of blood, the ratio of endothelium-dependent vasoconstrictors and vasodilators are involved in their pathogenesis.

Key words: hemorrhagic vasculitis, heart, lungs.