

## Стан ендотеліальної регуляції судинного тону у хворих на ревматоїдний артрит з атеросклеротичним ураженням судин

Б.О.Ребров, І.І.Благініна, О.О.Реброва, Т.В.Мещерякова,  
Н.Г.Блудова, О.Є.Гамачек

Луганський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини факультету післядипломної освіти  
Луганськ, Україна

У групах хворих на ревматоїдний артрит з атеросклеротичним ураженням судин і без супутньої патології за допомогою ультразвукової доплерографії виявлені порушення ендотеліальної та ендотеліальної вазодилатації плечової артерії. Встановлено кореляційні зв'язки показників ендотеліальної дисфункції, товщини комплексу інтима-медіа з маркерами запального процесу, більш виражені у хворих з атеросклеротичним ураженням судин. Наголошується спрямованість до погіршення стану ендотеліальної регуляції судинного тону при зростанні активності запального процесу.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, атеросклеротичне ураження судин, ендотеліальна регуляція судинного тону, маркери запального процесу, комплекс інтима-медіа.

### ВСТУП

Рівень серцево-судинної смертності серед хворих на ревматоїдний артрит (РА) за даними епідеміологічних досліджень в 1,5 рази перевищує рівень смертності в загальній популяції населення [4, 12, 15]. Проте він не може бути пояснений лише звичайними чинниками ризику атеросклерозу (АС). Відомо, що прогресуванню атерогенезу в цій популяції хворих сприяє хронічна запальна відповідь [1, 3, 15].

У дослідженнях останніх років у виникненні і прогресуванні серцево-судинної патології в патогенезі багатьох захворювань приділяється велика увага ролі порушень функціональних

властивостей ендотелію [5, 6, 13]. Дані численних досліджень свідчать про те, що в розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) при РА важливу роль відіграє пряме ураження судин, в основі якого лежить імунне запалення [4, 5, 11], а ЕД, в свою чергу, є одним з важливих незалежних чинників ризику і може сприяти формуванню раннього розвитку АС в даній популяції хворих [8, 9, 15]. На сьогодні розроблені численні методи дослідження функції ендотелію. Окрім прямого визначення рівня NO і NO-залежних медіаторів з метою виявлення ЕД використовують оцінку «сурогатних» показників ендотеліальної функції методами магнітно-резонансної томографії, ультразвукової доплерографії (УЗДГ) периферичних артерій. Найбільш зручним у практиці є УЗДГ – неінвазивний метод дослідження стану периферичних артерій, що дозволяє оцінювати товщину судинної стінки, швидкісні показники стану периферичних артерій, вазодилатуючу функцію ендотелію шляхом проведення вазодилатаційних проб з реактивною гіперемією (ендотеліальною вазодилатацією (ЕЗВД) і нітрогліцерином (ендотеліальною вазодилатацією (ЕНВД) [9]. У багатьох роботах досліджується зв'язок порушень функції ендотелію у хворих на РА з чинниками ризику серцево-судинної патології, тривалістю захворювання, НАQ та серопозитивністю [2, 10]. Є дані, що свідчать про наявність кореляцій між ЕД та високою активністю РА [17]. Але недостатньо робіт присвячених вивченню особливостей змін ендотеліальної регуляції судинного тону у хворих на РА з атеросклеротичним ураженням судин.

Метою роботи було дослідити стан ендотеліальної регуляції судинного тону у хворих на ревматоїдний артрит з супутнім атеросклеротичним ураженням судин.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 116 хворих з верифікованим діагнозом РА (згідно з критеріями АСР, 1987), з яких (з урахуванням критеріїв виключення з дослідження) було відібрано 77 хворих. Критерії виключення з дослідження: тривалість захворювання менше 3,5 років, дисциркуляторна енцефалопатія II-III ст., перенесені гострі порушення мозкового кровообігу, наявність в анамнезі проявів недостатності кровообігу та інфарктів міокарда, гіпертонічна хвороба та АС, верифіковані раніше за РА, застосування антиоксидантної і ліпідкоригуючої терапії впродовж останніх 6 місяців.

Для виявлення атеросклеротичного ураження судин усім обстеженим хворим на РА та контрольній групі (КГ), до якої увійшли 32 особи, зіставлені з хворими за віком та статтю, проведено УЗДГ загальних сонних артерій (ЗСА) і плечової артерії (ПА). Збільшення товщини комплексу інтима-медіа ЗСА (КІМ) >0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки розцінювали як маркер атеросклеротичного процесу [14]. Дослідження проводили на апараті «Technos MP ESAOTE» (Італія, 2002) з використанням лінійного датчика частотою 7,5 МГц, що вимірює товщину стінки судин з точністю до 0,1 мм. Вибирали поле вимірювання, що включає товщину КІМ протягом як мінімум 1 см, на відстані 2 см проксимально від біфуркації ЗСА. Вивчали стан брахіоцефальних артерій (наявність атеросклеротичного ураження, деформацій), проводили кількісну оцінку кровотоку за даними швидкісних показників — пікова швид-

кість (Vps) систоли, кінцева швидкість (Ved) діастоли; індексів — еластичності (систоло-діастолічне співвідношення — S/D), периферичного опору (індекс Пурсело RI) та пульсаторного (індекс Геслінга PI). За нормальну ЕЗВД приймали показник приросту дилатації артерії на 10%, за нормальну ЕНВД — приріст більше 15% [9]. Визначали індекс вазодилатації (ІВД) — відношення ступеня приросту ЕНВД до приросту ЕЗВД (норма 1,5-1,9). Вміст загального холестерину (ЗХС), триглицеридів (ТГ), холестерину липопротеїдів високої (ЛПВЩ) та низької щільності (ЛПНЩ) визначали ензиматичним колориметричним методом, коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за А.Н.Клімовим (1984). Досліджували маркери активності запального процесу (АЗП): концентрацію С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці і рівень ревматоїдного фактора (РФ) високочутливим імуноферментним методом, показники ШОЕ, сіалових кислот, тимолової проби. Індекс DAS28 обчислювали за формулою:

$$DAS28 = 0,56 \sqrt{KBC} + 0,28 \sqrt{KHC} + 0,70 \cdot \ln(COE) + 0,014 (CЗП), \text{ де}$$

КБС та КНС — кількість болючих та набряклих суглобів,

СЗП — стан здоров'я пацієнта за ВАШ.

Статистичну обробку виконували за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» 6.0 StatSoft Inc., з оцінкою середніх величин і стандартного відхилення ( $M \pm \sigma$ ), лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ), критерію Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного дослідження (залежно від товщини КІМ ЗСА, специфічних

ТАБЛИЦЯ 1  
Показники ліпідограми та маркерів запального процесу в групах ( $M \pm \sigma$ )

Показник	P	1 група (n=36)	2 група (n=41)
ЗХС, ммоль/л	$p < 0,001$	$5,92 \pm 0,74$	$4,49 \pm 0,83$
ТГ, ммоль/л	$p < 0,001$	$1,99 \pm 0,37$	$1,16 \pm 0,23$
ЛПВЩ, ммоль/л	$p < 0,001$	$1,16 \pm 0,15$	$1,57 \pm 0,32$
ЛПНЩ, ммоль/л	$p < 0,001$	$3,35 \pm 0,6$	$1,99 \pm 0,56$
КА	$p < 0,001$	$4,3 \pm 0,72$	$1,95 \pm 0,62$
DAS28	$p = 0,55$	$5,16 \pm 0,81$	$4,84 \pm 1,02$
РФ, МО/мл	$p = 0,009$	$124,3 \pm 101,6$	$67,5 \pm 91,8$
СРП, мг/л	$p < 0,001$	$10,65 \pm 3,3$	$7,19 \pm 3,8$
ШОЕ, мм/г	$p = 0,001$	$34,0 \pm 12,9$	$28,7 \pm 13,4$
Тимолова проба, у.о.	$p = 0,41$	$3,03 \pm 1,17$	$2,71 \pm 2,0$
Сіалові кислоти, у.о.	$p = 0,22$	$257,8 \pm 30,7$	$246,5 \pm 49,4$

Примітка: p — достовірність відмінностей показників у групах хворих.

ТАБЛИЦЯ 2  
Порівняльна характеристика показників загальних сонних артерій у групах ( $M \pm \sigma$ )

Показник	КГ (n=32)	1 група (n=36)	2 група (n=41)
КІМ, мм	$0,61 \pm 0,071$	$1,0 \pm 0,11^* \#$	$0,67 \pm 0,06^*$
D ЗСА, мм	$6,01 \pm 0,52$	$6,47 \pm 0,68^*$	$6,22 \pm 0,56$
Vps ЗСА, см/с	$101,77 \pm 11,48$	$45,71 \pm 15,6^*$	$50,396 \pm 5,17^*$
VedD ЗСА, см/с	$19,89 \pm 3,88$	$11,17 \pm 5,0^* \#$	$14,4 \pm 1,6^*$
S/D ЗСА	$5,29 \pm 1,41$	$4,58 \pm 1,57^* \#$	$3,49 \pm 0,34^*$
PI ЗСА	$2,6 \pm 0,29$	$1,81 \pm 0,49^*$	$1,64 \pm 0,08^*$
RI ЗСА	$0,81 \pm 0,045$	$0,76 \pm 0,06^* \#$	$0,71 \pm 0,03^*$

Примітки: \* — достовірність відмінностей груп хворих з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); # — достовірність відмінностей показників 1 групи у порівнянні з 2 групою ( $p < 0,05$ ).

ТАБЛИЦЯ 3

Показники ендотеліальної функції у хворих на РА в залежності від фази активності (M±σ)

Показник	I фаза		II фаза		III фаза	
	1 група (n=11)	2 група (n=21)	1 група (n=20)	2 група (n=13)	1 група (n=5)	2 група (n=7)
ЕЗВД, %	8,8±5,0	8,45±2,56	6,7±4,0	7,3±2,5	6,42±5,5	6,22±2,19
ЕНВД, %	11,7±6,8	14,4±4,2	10,4±6,7	12,6±4,3	9,1±7,5	12,17±3,4
ІВД	1,2±0,6	1,89±0,78	1,5±0,57	1,83±0,59	1,18±0,67	2,05±0,63
КІМ, мм	0,93±0,09	0,66±0,06	1,03±0,09	0,68±0,07	1,12±0,11	0,69±0,07

кардіоваскулярних чинників ризику, клінічних проявів), хворих розподілено на дві групи: 1 – 36 хворих з ознаками атеросклеротичного ураження судин, 2 група – 41 пацієнт без атеросклеротичних змін. Хворі у групах не розрізнялися за статтю, віком на початку захворювання та віком на момент обстеження. Тривалість захворювання та індекс маси тіла були вірогідно вищими в 1 групі: 11,2±4,7 року проти 7,6±4,2 в 2 групі та 28,4±3,6 і 23,5±2,3 відповідно (p<0,001 в обох випадках). У 1 групі I фази активності встановлено в 11 (30,6%), II – у 20 (55,5%), III – у 5 (13,9%) хворих, у 2 групі відповідно у 21 (51,2%), у 13 (31,7%) та у 7 (17,1%). Аналіз показників АЗП виявив у 1 групі хворих порівняно з 2 групою достовірно вищий рівень РФ, СРП, ШОЕ та всіх показників ліпідограми (p<0,05) (табл. 1).

Аналіз стану ЗСА виявив достовірність відмінностей показників у групах хворих порівняно з КГ. Вивчення товщини КІМ виявило більші структурні зміни стінки ЗСА у вигляді її потовщення в 1 групі порівняно з 2 групою та КГ (табл. 2). З інших показників у 1 групі встановлена достовірна різниця (всі p<0,05) Ved, S/D та RI з показниками 2 групи, що, ймовірно, пов'язано з наявністю значного опору вище місця локації, обумовленого атеросклеротичними змінами і деформаціями судин [11, 17]. Діаметр (D), Vps і PI ЗСА у групах хворих достовірно не розрізнялися. За показниками стану ПА виявлено достовірне зменшення Ved – 3,1±1,83 см/с у 1 групі у порівнянні з 2 групою – 4,31±1,39 см/с (p=0,047) і зростання S/D відповідно 21,9±4,1 та 10,3±3,6 (p=0,01).

У 1 групі визначено достовірне зниження ЕНВД ПА до 10,6±6,7% та ІВД до 1,39±0,6 у порівнянні з КГ (18,7±4,2%, 1,69±0,21 відповідно) та 2 групою хворих (відповідно 13,7±4,2% та 1,93±0,7). За ЕЗВД ПА відмінності між групами невірогідні. Отримані дані свідчать про наявність ЕД у хворих обох груп та не суперечать результатам інших авторів [2, 4]. У 1 групі в порівнянні з 2 групою виявлено більш виражені ознаки порушень ендотеліальної регуляції судинного тону, які проявлялися достовірним зниженням ЕНВД та ІВД ПА, що, ймовірно, свідчить про звуження діапазону ауторегуляторних компенсаторних механізмів унаслідок прогресування АС.

При розподілі хворих залежно від фази активності відмічена тенденція до збільшення КІМ у хворих з вищими показниками АЗП у порівнянні з хворими з низькою АЗП в обох групах (табл. 3), що можна розцінити як наявність запального процесу, який протікає в судинній стінці. Наголошується спрямованість до зниження вазодилатуючої функції ендотелію (за показниками ЕЗВД, ЕНВД) по мірі наростання ступеня АЗП у хворих в обох групах. Звертає увагу загальна спрямованість до збільшення ІВД у 2 групі, яка проявлялася його значущим (p<0,05) перевищенням порівняно з КГ та даними 1 групи, що є характерною ознакою недостатнього вазодилатуючого ефекту. Зниження ІВД у 1 групі пов'язане з атеросклеротичними змінами в судинах та асоціюється з потовщенням КІМ [13].

У хворих 1 групи виявлені помірні позитивні кореляційні зв'язки між КІМ і окремими

ТАБЛИЦЯ 4

Кореляційний зв'язок між КІМ, показниками ендотеліальної регуляції та маркерами активності запального процесу в групах

Показник	DAS28		РФ		СРП		ШОЕ		Сіалові кислоти	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
КІМ	0,32	0,1	0,26	0,1	0,37*	0,32	0,45*	0,21	0,42*	0,17
ЕЗВД	-0,36*	-0,32*	-0,19	-0,13	-0,34*	-0,3	-0,38*	-0,32	-0,1	-0,2
ЕНВД	-0,18	-0,22	-0,27	-0,15	-0,24	-0,24	-0,32	-0,26	-0,14	-0,21

Примітка: \* – достовірність кореляційного зв'язку.

ТАБЛИЦЯ 5

## Кореляційний зв'язок між КІМ, показниками ендотеліальної регуляції і ліпідного спектра крові в групах

Показник Групи	ЗХС		ТГ		ЛПНЩ		ЛПВЩ		КА	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
КІМ	0,36*	0,05	0,1	0,06	0,17	0,14	-0,17	-0,26	0,27	0,16
ЕЗВД	-0,2	-0,12	-0,2	-0,28	-0,14	-0,1	0,12	0,1	-0,23	-0,11
ЕНВД	-0,12	-0,02	-0,09	-0,06	-0,1	-0,1	0,1	0,12	-0,11	-0,11

Примітка: \* – достовірність кореляційного зв'язку.

маркерами АЗП: СРП ( $r=0,37$ ), ШОЕ ( $r=0,45$ ) і сіаловими кислотами ( $r=0,42$ ), в решті випадків  $r < 0,33$  (табл. 4). У 2 групі вірогідних кореляцій не встановлено. Достовірні кореляції між КІМ і ЗХС ( $r=0,36$ ) виявлено в 1 групі (табл. 5). У решті випадків, не дивлячись на наявність схожих в обох групах кореляційних взаємозв'язків, їх рівень був недостовірним. У групах хворих встановлено помірні зворотні кореляції між ЕЗВД, ЕНВД і окремими маркерами АЗП (DAS28, СРП, ШОЕ), а також слабкі кореляції з маркерами дисліпопротеїнемії (табл. 4, 5).

Виявлений достовірно вищий рівень РФ, СРП та помірні кореляції між цими показниками та товщиною КІМ у хворих на РА з атеросклеротичним ураженням судин не суперечать з даними, отриманими іншими авторами [3, 16]. А наявність зворотних кореляцій між окремими маркерами АЗП та ЕЗВД і ЕНВД в обох групах хворих (табл. 4), а також тенденція до збільшення КІМ, зниження ЕЗВД, ЕНВД у хворих з більш вищими показниками АЗП свідчать про можливість існування зв'язку між АЗП і порушеннями функції ендотелію.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ревматоїдний артрит виявлені ознаки порушень ендотеліальної регуляції судинного тонуусу у вигляді сповільненого або недостатнього вазодилатуючого ефекту в пробах з РГ і нітрогліцерином більш виражені (за показниками ендотеліальної вазодилатації та індексу вазодилатації плечової артерії) при ревматоїдному артриті із супутнім атеросклеротичним ураженням судин. Отримані дані можуть бути використані для більш ранньої діагностики атеросклеротичних змін у хворих на ревматоїдний артрит.

2. У хворих на ревматоїдний артрит з атеросклеротичним ураженням судин встановлено наявність взаємозв'язку між товщиною комплексу інтима-медіа та С-реактивного протеїну,

ШОЕ, сіаловими кислотами, а також рівнем загального холестерину.

3. Зниження ендотеліальної вазодилатації плечової артерії у хворих на ревматоїдний артрит асоційоване з окремими маркерами активності запального процесу (DAS28, СРП, ШОЕ). Виявлені зворотні кореляції між даними показниками та спрямованість до погіршення стану ендотеліальної регуляції судинного тонуусу при зростанні активності запального процесу підтверджують існування зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та активністю запального процесу, більш вираженого у хворих на ревматоїдний артрит з атеросклеротичним ураженням судин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Агеев В.А., Алекберова З.С., Габибов А.Г. и соавт. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике // Тер. архив. – 2004. – №12. – С. 83-87.
2. Галютіна О.Ю., Станіславчук М.А. Функція ендотелію у пацієнтів з ревматоїдним артритом, її зв'язок з перебігом захворювання // Український ревматологічний журнал. – 2007. – Т.28, №2. – С. 48-51.
3. Казначеев Л.Н., Перова Н.В., Александрова Е.Н. и соавт. С-реактивный белок и нарушения липид-транспортной системы крови у больных ревматоидным артритом // Клиническая медицина. – 2001. – №4. – С. 48-50.
4. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. и соавт. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Научно-практ. ревматология. – 2006. – №4 – С. 28-34.
5. Ребров А.П., Инамова О.В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите // Тер. архив. – 2004. – Т.76, №5. – С. 79-85.
6. Хусаинова Д.К., Терегулов Ю.Э., Салихов И.Г. и соавт. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом // Научно-практ. ревматология. – 2006. – №3. – С. 27-32.
7. Якушева В.А., Мазуров В.И. Влияние системных проявлений ревматоидного артрита и его продолжительности на течение ишемической болезни сердца // Научно-практ. ревматология. – 2003. – №2. – С. 117-119.

8. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune disease // *Netherl. J. Med.* — 2003. — Vol. 61. — №9. — P. 273-277.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction of children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
10. Hansel S., Lasing G., Pistrosch F. et al. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity // *Atherosclerosis.* — 2003. — Vol. 170. — №1. — P. 177-180.
11. McEntegart A., Capell H.A., Crenan D. et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* — 2001. — Vol. 40. — №6. — P. 640-644.
12. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Kautiainen H. et al. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 1065-1067.
13. Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis // *Int. Angiol.* — 2002. — Vol. 21. — №2. — P. 109-116.
14. Scudlova M., Skvarlova M., Bulava A. The importance of indicators of the initial phase of atherosclerosis in patients with microvascular angina // *Biomed. Papers.* — 2003. — Vol. 147. — №2. — P. 207-210.
15. Seriole B., Sulli A., Burroni A. et al. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Reumatismo.* — 2003. — Vol. 55. — P. 140-146.
16. Situnayake R.D., Kitis G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — Vol. 56. — P. 341-342.
17. Van Doornum S., McColl G., Jenkins A. et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 72-80.

**Б.А.Ребров, И.И.Благинина, О.А.Реброва, Т.В.Мещерякова, Н.Г.Блудова, А.Е.Гамачек.**  
**Состояние эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных ревматоидным артритом с атеросклеротическим поражением сосудов. Луганск, Украина.**

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, атеросклеротическое поражение сосудов, эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, маркеры воспалительного процесса, комплекс интима-медиа.

В группах больных ревматоидным артритом с атеросклеротическим поражением сосудов и без сопутствующей патологии с помощью ультразвуковой доплерографии выявлены нарушения эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии. Установлены корреляционные связи показателей эндотелиальной дисфункции, комплекса интима-медиа с маркерами воспалительного процесса, более выраженные у больных с атеросклеротическим поражением сосудов. Отмечена тенденция к ухудшению состояния эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса при нарастании активности воспалительного процесса.

**B.A.Rebrov, I.I.Blaginina, O.A.Rebrova, T.V.Mecheriakova, N.G.Bludova, A.E.Gamachek.**  
**State of the endothelial adjusting of vascular tone for patients by a rheumatoid arthritis with the atherosclerotic defeat of vessels. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** rheumatoid arthritis, atherosclerotic defeat of the vessels, endothelial adjusting of vascular tone, markers of inflammatory process, complex intima-media.

Violations of endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation of humeral artery in the groups of patients with rheumatoid arthritis and atherosclerotic defeat of the vessels and without concomitant pathology by ultrasonic dopplerography are exposed. The correlative relations between indices of endothelial dysfunction, complex intima-media and the markers of inflammatory process is set, they are more expressed at patients with atherosclerotic defeat of the vessels. The tendency of worsening of indices of endothelial regulation of function of vascular tone at growth of activity of inflammatory process is marked.

Надійшла до редакції 19.11.2009 р.