

А.В. Курята¹
 О.С. Митрохина¹
 Т.К. Лысунец²
 Н.М. Тарнавская²

¹ГУ «Днепропетровская
 медицинская академия
 МЗ Украины»

²КУ «Областная
 клиническая больница
 им. И.И. Мечникова»

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, эндотелиальная функция, толщина комплекса интима-медиа.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ, СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СУСТАВНЫМ СИНДРОМОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА

Цель исследования — оценить состояние функции эндотелия сосудов, субклинические проявления атеросклероза у пациентов с суставным синдромом, обусловленным системными заболеваниями соединительной ткани, и возможность их коррекции путем использования L-аргинина.

Методы исследования: общеклиническое обследование, определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по результатам пробы с реактивной гиперемией, толщины комплекса интима-медиа (КИМ), уровня C-реактивного белка (СРБ), расчет скорости клубочковой фильтрации. Согласно цели, исследование проводили в два этапа. На первом этапе для оценки состояния функции эндотелия сосудов (ЭЗВД), субклинических проявлений атеросклероза (толщина КИМ) были обследованы 100 пациентов (93 (93%) женщины и 7 (7%) мужчин) с системными заболеваниями соединительной ткани в возрасте от 18 до 55 лет (средний — $48,73 \pm 1,25$ года). Длительность заболевания составляла от 1 до 468 мес (в среднем — $88,85 \pm 9,12$ мес). Вторым этапом исследования была оценка эффективности применения L-аргинина (препарата Тивортин® «Юрия Фарм») в коррекции эндотелиальной функции в дополнение к базисной терапии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани.

Выводы. Среди пациентов с суставным синдромом, обусловленным системными заболеваниями соединительной ткани выявлено снижение функции эндотелия сосудов (у 76%) и субклинические проявления атеросклероза (у 31%). Следует отметить, что показатели ЭЗВД и толщины КИМ среди больных системной красной волчанкой находились в пределах нормы и достоверно отличались по сравнению с показателями у пациентов с ревматоидным артритом и системной склеродермией ($p < 0,05$). Применение L-аргинина на фоне базисной терапии улучшает состояние сосудистой стенки и является безопасным при использовании у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани.

Уровни сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц с системными заболеваниями соединительной ткани выше, чем в общей популяции [20]. Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при системных заболеваниях соединительной ткани являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами [4, 23]. По данным большого количества исследований, доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дис-

функция (ЭД), утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), повышение резистентности артериальной стенки, увеличение уровня коронарного кальция) у больных ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и системной склеродермией (ССД) выявляют значительно чаще, чем в общей популяции [8, 10, 14, 20].

Во многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль классических факторов риска в развитии атеросклероза у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Доказано, что детер-

минантами атеросклеротической бляшки и утолщения КИМ по данным ультразвукового исследования сонных артерий больных РА, СКВ и ССД являются возраст, пол, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям [15, 17, 19, 21]. Однако в одном из исследований показано, что у половины пациентов с РА сердечно-сосудистые осложнения развиваются в отсутствие «классических» факторов риска атеросклероза [22].

На сегодняшний день особое внимание уделяется белкам острой фазы воспаления (С-реактивному белку — СРБ) и ЭД. Так, незначительное повышение концентрации СРБ отражает субклиническое воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом [3, 4]. В серии работ прослежена связь между атеросклеротическим поражением сосудов (утолщение КИМ, наличие атеросклеротических бляшек по данным ультразвукового исследования сосудов) и концентрацией СРБ при СКВ и РА [1, 7, 12].

В настоящее время активно обсуждается роль ЭД в патогенезе атеросклероза. Согласно современным тенденциям, ЭД является ключевым компонентом сердечно-сосудистых осложнений. Эндотелий участвует в воспалительных реакциях и аутоиммунных процессах, обеспечивает динамическое равновесие между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, влияет на сосудистую проницаемость. При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка) происходит постепенное истощение компенсаторной «дилатирующей» способности сосудов, в связи с чем в ответ на обычные стимулы эндотелий отвечает вазоконстрикцией и пролиферацией [16, 18, 25]. ЭД выявляется при РА и СКВ как на ранней, так и на поздней стадиях заболевания, независимо от активности болезни и наличия сердечно-сосудистых факторов риска.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется кардиоренальным взаимоотношениям у ревматологических пациентов. При этом внимание клиницистов сконцентрировано в первую очередь на поражении клубочкового аппарата почки. Доказано, что хроническая почечная недостаточность (ХПН) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Существует несколько объяснений этого факта. С одной стороны, считается, что ХПН приводит к системному повреждению эндотелия сосудов, с другой — что заболевание почек манифестирует только при уже развившемся системном повреждении сосудов [18].

Некоторые лекарственные средства, применяемые в терапии при системных заболеваниях соединительной ткани, могут оказывать потенциально негативное влияние на сосудистую стенку, свертывание крови и артериальное давление и тем самым повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но этот негативный эффект может компенсироваться их «антиатерогенным» действием за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза. Появились данные, свидетельствующие о повыше-

нии риска возникновения тромбоза у пациентов с РА, получавших ингибиторы циклооксигеназы-2 [5]. Обсуждается сердечно-сосудистое влияние глюкокортикоидов (ГКС), применение которых сохраняет актуальность при лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. У пациентов с РА прием ГКС ассоциируется с нежелательными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными исходами, развитием сердечной недостаточности и повышением риска возникновения острого коронарного синдрома. Установлено, что у больных РА и СКВ, принимающих ГКС, чаще выявляют атеросклеротические бляшки в сонных артериях, а также определяется тенденция к увеличению толщины КИМ сонных артерий (с поправкой на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска и клинические особенности заболевания) по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС. ГКС-терапия приводит к накоплению традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (нарушение метаболизма глюкозы и инсулина, повышение артериального давления, увеличение массы тела) [9, 17].

На сегодняшний день существуют разные оценки роли активности РА для прогноза прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов. Следовательно, вне зависимости от стадии заболевания, тактика врача, направленная на снижение сердечно-сосудистого риска у данной категории больных, должна быть агрессивной. Таким образом, в качестве воздействия на собственно ревматический патологический процесс и снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с РА было предложено применение статинов. Однако использование данной категории препаратов носит предварительный характер и окончательное решение об их включении в список лекарственных средств, рутинно применяемых для лечения собственно РА, будет принято по завершению крупных клинических исследований.

Следует отметить, что в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) уже разработаны указания по поводу профилактики атеросклероза при РА: оценка суммарного сердечно-сосудистого риска (суммарный балл по шкале SCORE умножают на коэффициент 1,5), агрессивный контроль воспаления, рациональное применение потенциально опасных препаратов (ГКС, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)) [24]. В этих рекомендациях РА уже рассматривают как состояние, ассоциированное с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и расценивают эквивалентно риску фатальных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете. Что касается СКВ, такие рекомендации еще не разработаны, несмотря на многочисленные сообщения, касающиеся высокой распространенности атеросклеротического поражения среди этих больных.

Таким образом, лица с системными заболеваниями соединительной ткани представляют собой группу высокого риска в отношении развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, что диктует необходимость проведения профилактики атеросклеротического поражения сосудов у данной категории больных, своевременного выявления

и коррекции модифицируемых факторов риска и выработки тактики лечения этих пациентов.

Цель исследования — оценить состояние функции эндотелия сосудов, субклинические проявления атеросклероза у лиц с суставным синдромом, обусловленным системными заболеваниями соединительной ткани и возможность их коррекции путем применения L-аргинина.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно цели исследование проводили в два этапа. На первом этапе для оценки состояния функции эндотелия сосудов (эндотелийзависимой вазодилатации — ЭЗВД), субклинических проявлений атеросклероза (толщина КИМ) были обследованы 100 пациентов (93 (93%) женщины и 7 (7%) мужчин) с системными заболеваниями соединительной ткани в возрасте от 18 до 55 лет (средний — $48,73 \pm 1,25$ года). Среди обследованных было 55 (55%) пациентов с РА, 23 (23%) — с СКВ и 22 (22%) — с ССД. Длительность заболевания составляла от 1 до 468 мес (в среднем — $88,85 \pm 9,12$ мес). Все пациенты получали базисную терапию при РА, СКВ и ССД, которая включала ГКС (67%), цитостатики (39%), антифиброзные средства (16%), НПВП (47%), по показаниям — нефропротекторную и антигипертензивную. Средняя длительность лечения составляла $68,71 \pm 4,36$ мес. Средняя доза ГКС — $7,5 \pm 1,2$ мг/сут в перерасчете на преднизолон, метотрексата — $15,6 \pm 2,3$ мг/нед.

Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации Ассоциации ревматологов Украины (2002) и диагностическим критериям Американской ревматологической ассоциации (1997) и формулировали согласно приказу от 12.10.2006 г. № 676 «Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «Ревматология» [2, 6].

Критериями включения в исследование были наличие системного заболевания соединительной ткани и согласие пациента. Критериями исключения служили ишемическая болезнь сердца, острая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность II–IV степени, сахарный диабет, гипотиреоз, состояние, требующее эндопротезирования, отказ пациента.

Вторым этапом исследования была оценка эффективности применения L-аргинина (препарат Тивортин®) в коррекции эндотелиальной функции в дополнение к базисной терапии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Пациентов распределили на две группы: 1-ю составили 17 человек, которым к базисной терапии был включен L-аргинин (Тивортин®) в форме 4,2% раствора в количестве 100 мл, который вводили внутривенно капельно 1 раз в сутки, 2-ю — 13 человек, у которых L-аргинин не применяли. Длительность наблюдения составила 14 дней (время пребывания пациента в стационаре).

Всем пациентам определяли выраженность болевого синдрома в состоянии покоя и при физической нагрузке, которую оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), результаты трактовались следующим образом: 0 см — боли нет, до 3 — сла-

бая боль, 4–6 см — умеренная боль, >6 см — сильная боль, 10 см — очень сильная боль. Степень функционального нарушения суставов (ФНС) определяли по классификации Ассоциации ревматологов Украины (2002) [2].

Пациентам измеряли рост и массу тела. Уровень СРБ устанавливали путем полуколичественного определения в неразведенной сыворотке методом агглютинации латексных частиц с помощью наборов фирмы «HUMAN» (Германия) на полуавтоматическом анализаторе «Chemistry Analyzer RT-1904C».

Для клинической оценки функции почек определяли уровень креатинина в сыворотке крови при помощи колориметрических методов и вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Ccroft — Gault (1976) [13].

Всем больным определяли с помощью эходоплера в 2D-, CFM-режиме импульсным датчиком 12L (5–12 МГц) функциональное состояние эндотелия сосудов путем измерения ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией по методике, которую описал D. Celermajer [11]. Нормой считали прирост диаметра артерии на $\geq 10\%$.

Дуплексное исследование экстракраниального отдела сонных артерий выполняли согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (2005) [5]. Сканирование проводили на аппарате «HDI 5000 Sono CT.» («Philips», Голландия) при наличии импульсного цветного доплера и тканевого доплера, использовали линейные датчики 5, 7,5 МГц и конвексный датчик 3,5 МГц. Исследовали в режимах: В-сканирования, импульсно-волновой доплерографии и цветного картирования тока крови. Определяли извитость сосудов, линейную скорость кровотока, с анализом структуры стенок сосудов, толщины КИМ, наличия атеросклеротических бляшек и степени стеноза. Нормальной считали величину ТИМ не более 0,9 мм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионной программы STATISTICA v.6.1 («Statsoft Inc.», США). Определяли средние значения (M), стандартное отклонение (Sd), стандартную ошибку средней величины (m). Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали U-критерий Манна — Уитни и критерий Вилкоксона (W) для сравнения двух зависимых групп. Оценка степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, производили при помощи коэффициента ранговой корреляции P. Spearman (r). Статистически значимые отличия результатов исследования определяли при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов средняя оценка выраженности боли по шкале ВАШ составила $6,1 \pm 1,14$ см в состоянии покоя и $7,84 \pm 1,03$ см — при физической нагрузке. У 78 (78%) участников интенсивность боли по шкале ВАШ трактовалась как «умеренная», у 22 (22%) — «сильная». Проявлений «очень сильной боли» у пациентов не выявлено (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів	
Показатель	
Пол (Ж/М)	93/7
Вік, років	48,73±1,25
Довготривалість захворювання, місяці	88,85±9,12
Вираженість болю за шкалою ВАШ, см	
- в стані спокою	6,1±1,14
- при фізичній нарузці	7,84±1,03
ФНС, ступінь, п (%)	
- I	62 (62%)
- II	38 (38%)
- III	0
Систолічне артеріальне тиск (САД), мм рт. ст.	129,60±1,91
Діастолічне артеріальне тиск (ДАД), мм рт. ст.	82,10±1,28
Частота серцевих скорочень (ЧСС), уд./хв	79,08±0,96
СРБ, мг/л	13,58±1,96
Швидкість осідання еритроцитів (СОЭ), мм/хв	25,03±1,66
СКФ, мл/хв	115,59±3,66
ЕЗВД, %	8,45±0,53
Товщина КИМ, мм	0,91±0,02

ФНС I ступеня встановлено у 62 (62%) хворих, ФНС II — у 38 (38%), III ступеня — не виявлено (см. табл. 1). Серед обстежених у 32 (32%) осіб відмічено підвищення СРБ (>6 мг/л) (середній рівень — 13,58±1,96 мг/л), у 60 (60%) — СОЭ (середній рівень — 25,03±1,66 мм/хв).

При оцінці рівня СКФ у 73 (73%) осіб зареєстрована гіперфільтрація, у 13 (13%) — зниження СКФ, що свідчить про порушення функціонального стану нирок у пацієнтів з системними захворюваннями з'єднаної тканини. Однак середній рівень СКФ коливався в межах норми і становив 115,59±3,66 мл/хв (см. табл. 1).

При вивченні функції ендотелію судин порушення ЕЗВД виявлено у більшості хворих — 76 (76%) осіб (середній рівень — 8,45±0,53%). З них у 10 (10%) пацієнтів відмічена парадоксальна вазоконстрикторна реакція. При цьому у 31 (31%) осіб зареєстровано збільшення товщини КИМ (середній рівень — 0,91±0,02 мм). Слід зазначити, що у 8 (25,8%) пацієнтів — бляшечка форма (см. табл. 1).

В залежності від нозології пацієнтів розподілили на три групи: 1-ю склали хворі РА, 2-ю — СКВ і 3-ю — ССД (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів в залежності від нозології			
Показатель	РА (n=55)	СКВ (n=23)	ССД (n=22)
Пол (Ж/М)	51/4	21/2	21/1
Вік, років	51,14±1,65	40,82±2,25*	50,95±2,56
Довготривалість захворювання, місяці	99,47±11,74	115,46±24,87	93,31±12,85*
САД, мм рт. ст.	128,63±2,56	133,91±4,83	127,50±3,08
ДАД, мм рт. ст.	79,72±1,59	88,47±3,31	81,36±2,05
ЧСС, уд./хв	78,10±1,03	84,08±2,65	76,27±1,93
СРБ, мг/л	17,52±2,78	7,36±3,00*	10,24±4,33
СОЭ, мм/хв	29,25±2,23	22,43±3,28	17,18±3,20*
СКФ, мл/хв	113,81±4,58	122,57±9,22	112,75±7,50
ЕЗВД, %	8,32±0,69	11,71±1,29**	5,4±0,35
Товщина КИМ, мм	0,93±0,03	0,79±0,04**	0,99±0,06

*p<0,05 порівняно з пацієнтами з РА; **p<0,05 порівняно з хворими з ССД.

Виявлено, що серед пацієнтів з СКВ показателі ЕЗВД і товщини КИМ знаходилися в межах норми і достовірно відрізнялися порівняно з показателями у пацієнтів з РА і ССД (p<0,05). Слід зазначити, що рівень СРБ був підвищений серед усіх пацієнтів, однак при цьому у хворих СКВ достовірно нижче порівняно з хворими РА і ССД (p<0,05).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено взаємозв'язок між показателями СРБ і СОЭ серед пацієнтів з СКВ і ССД (r=0,55; p<0,01 і r=0,67; p<0,01 відповідно). При цьому відзначалася зворотна кореляційна зв'язок між довготривалістю захворювання ССД і рівнем СКФ (r=0,55; p<0,01).

Для оцінки ефективності застосування L-аргініну (препарату Тивортин®) в корекції ендотеліальної функції у осіб з сугубим синдромом, обумовленим системними захворюваннями з'єднаної тканини, 30 пацієнтів методом адаптивної рандомізації (розподілення пацієнтів на групи внаслідок — рівновероятно, потім — в групу з меншою кількістю або рівновероятно) були розподілені на дві групи: 1-ю склали 17 осіб, яким к базисної терапії був включений L-аргінін (препарат Тивортин®) в формі 4,2% розчину в об'ємі 100 мл, який вводили внутрішньовенно крапельно 1 раз на день, і 2-ю — 13 осіб, які не застосовували L-аргінін (табл. 3).

При аналізі даних в початковому стані виявлені підвищені показателі СОЭ як в обох групах, так і порівняно з контрольною групою. При вивченні функції ендотелію в обох групах зареєстровано її зниження, при цьому показателі товщини КИМ залишалися в нормальних межах.

Включення в терапію L-аргініну обумовило достовірне зниження показателів САД, СОЭ при позитивній динаміці з боку СКФ (p<0,001). Слід зазначити, що в кінці спостереження виявлено достовірне збільшення показателів ЕЗВД на 22,2% (p<0,05) в порівнянні з 2-ю групою, де відзначалася тенденція до їх зниження на 8,7%. При цьому, незважаючи на те, що товщина КИМ як в 1-й, так і в 2-й групі знаходилася в межах норми, по закінченні спостереження відмічено достовірне зниження показателя в 1-й групі (p<0,05) і його підвищення в 2-й (p<0,001).

При аналізі взаємозв'язку між показателями виявлена пряма кореляційна зв'язок між товщиною КИМ і САД в 1-й групі в початковому стані (r=0,44; p<0,05) і між рівнями СОЭ і СРБ в кінці спостереження (r=0,87; p<0,001).

При застосуванні препарату значимих побічних ефектів не виявлено. В кінці дослідження порівняно з початковим станом рівні АлАТ, АсАТ, бiлірубiна не мали значимих змін на фоні лікування з застосуванням L-аргініну, що свідчить про хорошу переносимість терапії (табл. 4).

Таким чином, застосування L-аргініну (препарату Тивортин®) в формі 4,2% розчину в об'ємі 100 мл, який вводили внутрішньовенно крапельно 1 раз на день в комплексній терапії пацієнтів з сугубим синдромом, обумовленим системними захворюваннями з'єднаної тканини, в період 14 днів, дозволяє посилити клінічний ефект і має хорошу переносимість.

Динамика показателей среди пациентов при дополнительном использовании L-аргинина

Показатель	Первая группа (n=17)		Вторая группа (n=13)		Контрольная группа
	Исходное состояние	В конце наблюдения	Исходное состояние	В конце наблюдения	Исходное состояние
САД, мм рт. ст.	129,41±5,40	120,88±4,07*	137,69±5,47**	138,46±5,01	127,1±5,20
ДАД, мм рт. ст.	89,70±3,86	74,41±3,26	86,53±4,39	87,69±4,06	84,30±1,07
ЧСС, уд./мин	82,70±2,57	80,05±1,89	82,61±3,73	81,84±3,48	80,10±1,46
СРБ, мг/л	12,83±2,74**	10,71±1,42	15,65±6,51**	15,28±6,33	5,87±1,06
СОЭ, мм/ч	27,35±11,57**	22,00±4,66*	24,00±4,81**	22,84±4,46	13,78±2,30
СКФ, мл/мин	110,50±3,40	117,13±11,64*	108,15±13,66	106,77±13,16	111,40±5,60
ЭЗВД, %	7,88±1,11**	10,63±1,02#	7,58±2,22**	6,92±1,99	13,30±2,70
Толщина КИМ, мм	0,91±0,04	0,86±0,03#	0,93±0,01	0,96±0,01*	0,97±0,04

* $p < 0,001$ в исходном состоянии и в конце наблюдения; ** $p < 0,05$ в исходном состоянии и в конце наблюдения; # $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблиця 4

Показатели уровня АлАТ, АсАТ и билирубина в исходном состоянии и в конце наблюдения

Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=13)	
	Исходное состояние	В конце наблюдения	Исходное состояние	В конце наблюдения
АлАТ, Ед/л	18,50±0,85	20,00±0,87	18,70±0,81	19,70±0,78
АсАТ, Ед/л	21,70±0,87	23,00±0,98	22,00±0,90	22,00±0,85
Билирубин, мкмоль/л	13,70±0,34	14,20±0,27	13,90±0,18	14,50±0,22
Креатинин, мкмоль/л	88,60±1,34	86,80±1,28	88,56±2,32	90,56±1,36
Гемоглобин, г/л	125,35±3,03	124,00±3,09	124,00±3,09	122,30±2,15

ВЫВОДЫ

Нарушение ЭЗВД выявлено у 76% пациентов, увеличение толщины КИМ зарегистрировано у 31%. Показатели ЭЗВД и толщины КИМ среди больных СКВ находились в пределах нормы и достоверно отличались по сравнению с показателями у пациентов с РА и ССД ($p < 0,05$). Уровень СРБ был достоверно ниже у лиц с СКВ по сравнению с больными РА и ССД ($p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь между показателями СРБ и СОЭ среди пациентов с СКВ и ССД ($r = 0,55$; $p < 0,01$ и $r = 0,67$; $p < 0,01$ соответственно). Отмечалась обратная корреляционная связь между длительностью заболевания ССД и уровнем СКФ ($r = 0,55$; $p < 0,01$).

Применение L-аргинина для внутривенного введения на фоне базисной терапии улучшает состояние сосудистой стенки (способствует уменьшению толщины КИМ и увеличению ЭЗВД ($p < 0,05$)). L-аргинин является безопасным при использовании у пациентов с суставным синдромом, обусловленным системными заболеваниями соединительной ткани. Не вызывает существенных побочных эффектов, требующих изменений суточной дозы или прекращения лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Ильина А.Е., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. (2005) Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке у мужчин: связь с концентрацией С-реактивного белка. Терапевт. арх., 6: 13–16.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2002) Номенклатура, классификация, критерии диагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Катран груп, Київ, 214 с.
- Насонов Е.Л. (2004) Иммунологические маркеры атеросклероза. Антифосфолипидный синдром. Литера, Москва, с. 278–298.
- Насонов Е.Л. (2003) Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестн. РАМН, 7: 6–10.
- Насонов Е.Л. (2004) Циклооксигеназа-2 и сердечно-сосудистая патология. Сердце, 4: 209–212.

6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»: Наказ МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html).

7. Abou-Raya A., Abou-Raya S. (2006) Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. Autoimmun Rev., 5(5): 331–337.

8. Ahmad Y., Shelmardine J., Bodill H. et al. (2007) Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. Rheumatology (Oxford), 46(6): 983–988.

9. Bruce I.N. (2005) «Not only...but also»: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford), 44(12): 1492–1502.

10. Carotti M., Salaffi F., Mangiacotti M. et al. (2007) Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. Reumatismo, 59(1): 38–49.

11. Celermajer D.S. (1997) Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? J. Am. Coll. Cardiol., 30: 325–333.

12. Chung C.P., Avalos I., Raggi P., Stein C.M. (2007) Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol., 26(8): 1228–1233.

13. Cockcroft D.W., Gault M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16: 31–41.

14. Colombo B.M., Murdaca G., Caimi M. et al. (2007) Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1108: 121–126.

15. de Leeuw K., Freire B., Smit A.J. et al. (2006) Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus, 15(10): 675–682.

16. Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S. (2005) Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther., 7(3): 634–643.

17. Dessein P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J. et al. (2007) Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Rheumatol., 34(5): 943–951.

18. Drexler H., Homig B. (1999) Endothelial dysfunction in human disease. J. Am. Coll. Cardiol., 31: 50–60.

19. Frostegard J. (2005) SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. J. Intern. Med., 257(6): 485–495.

20. Grover S., Sinha R.P., Singh U. et al. (2006) Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. J. Rheumatol., 33(2): 201–203.

21. Maksimowicz-McKinnon K., Magder L.S., Petri M. (2006) Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 33(12): 2458–2463.

22. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. (2005) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.*, 52(2): 402–411.

23. McMahon M., Hahn B.H. (2007) Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. *Curr. Opin. Immunol.*, 19(6): 633–639.

24. Peterson M.J., Symmons D.P., McCarney D.W. et al. (2008) Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – EULAR TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann. Rheum. Dis.*, 67(11): 310.

25. Szmítko P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. (2003) New markers of inflammation and endothelial cell activation. *P.I. Circulation*, 108: 1917–1923.

26. Weiner D.E., Tighiouart H., Amin M.G. et al. (2004) Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15: 1307–1315.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН, СУБКЛІНІЧНІ ПРОЯВИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУГЛОБОВИМ СИНДРОМОМ, ЗУМОВЛЕНИМ СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ, ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ

О.В. Курята, О.С. Мітрохіна, Т.К. Лисунець, Н.М. Тарнавська

Резюме. *Мета дослідження* — оцінити стан функції ендотелію судин, субклінічні прояви атеросклерозу у пацієнтів із суглобовим синдромом, зумовленим системними захворюваннями сполучної тканини, та можливість їх корекції шляхом застосування L-аргініну.

Методи дослідження: загальноклінічне дослідження, визначення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) за результатами проби з реактивною гіперемією, товщини комплексу інтима-медіа (КІМ), рівня С-реактивного протеїну (СРП), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації. Згідно з метою дослідження проводили у два етапи. На першому етапі для оцінки стану функції ендотелію судин (ЕЗВД), субклінічних проявів атеросклерозу (товщина КІМ) було обстежено 100 пацієнтів (93 (93%) жінки та 7 (7%) чоловіків) із системними захворюваннями сполучної тканини віком від 18 до 55 років (середній — 48,73±1,25 року). Тривалість захворювання становила від 1 до 468 міс (в середньому — 88,85±9,12 міс). Другим етапом дослідження була оцінка ефективності застосування L-аргініну (препарату Тівортін® «Юрія Фарм») в корекції ендотеліальної функції на додаток до базисної терапії у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини.

Висновки. Серед пацієнтів із суглобовим синдромом, зумовленим системними захворюваннями сполучної тканини, виявлено зниження функції ендотелію судин (у 76%) та субклінічні прояви атеросклерозу (у 31%). Слід зазначити, що показники ЕЗВД і товщини КІМ серед хворих на системний червоний вовчак знаходились у межах норми і до-

стовірно відрізнялися порівняно з показниками у пацієнтів з ревматоїдним артритом та системною склеродермією ($p < 0,05$). Застосування L-аргініну на фоні базисної терапії покращує стан судинної стінки і є безпечним при використанні у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини.

Ключові слова: системні захворювання сполучної тканини, ендотеліальна функція, товщина комплексу інтима-медіа.

FUNCTIONAL CONDITION OF VASCULAR ENDOTHELIAL, SUBCLINICAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ARTICULAR SYNDROME CAUSED BY SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES, AND PERHAPS OF THEIR CORRECTION BY APPLICATION L-ARGININE

A.V. Kuriata, O.S. Mitrokhina, T.K. Lysunets, N.M. Tarnavska

Summary. *The purpose of the study* — to assess the condition of vascular endothelial function, subclinical manifestations of atherosclerosis in patients with articular syndrome caused by systemic connective tissue diseases, and the possibility of their correction by use of L-arginine.

Methods: clinical examination, determination of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) based on reactive hyperemia, the thickness of the intima-media thickness (IMT), C-reactive protein (CRP), the calculation of glomerular filtration rate. According to purpose, a study was conducted in two stages. In the first phase for the assessment of the function of vascular endothelium (EDVD), subclinical manifestations of atherosclerosis (IMT) were examined in 100 patients (93 (93%) women and 7 (7%) males) with systemic connective tissue diseases between the ages of 18 to 55 years (mean — 48,73±1,25 years). Duration of the disease ranged from 1 to 468 months (mean — 88,85±9,12 months). The second stage of the study was to evaluate the efficacy of L-arginine (Tivortin® «Yuri Farm») in the correction of endothelial function in addition to the basic treatment in patients with systemic connective tissue diseases.

Conclusions. Among patients with articular syndrome caused by systemic connective tissue diseases showed a reduction in vascular endothelial function (76%) and subclinical manifestations of atherosclerosis (31%). It should be noted that the figures EDVD and IMT in patients with systemic lupus erythematosus in the normal range and were significantly different as compared with the patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis ($p < 0,05$). Application of L-arginine with basic therapy improves the condition of the vascular wall and is safe to use in patients with systemic connective tissue diseases.

Key words: systemic connective tissue disease, endothelial function, the thickness of the intima-media.