

О.Ю. Галютіна
М.А. Станіславчук

Український державний НДІ
реабілітації інвалідів

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Резюме. Мета дослідження — вивчити функцію ендотелію у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), її зв'язок з перебігом захворювання. Обстежені 142 хворих на РА, у яких вивчали ендотелійзалежну вазодилатацію за допомогою реактивної проби та товщину комплексу інтима — медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА). Оцінено зв'язок функції ендотелію з активністю РА за шкалою активності, HAQ, тривалістю захворювання та серопозитивністю РА. У хворих на РА виявлені значне порушення функції ендотелію, що проявляється уповільненням реакції судин плечової артерії на компресію, збільшення товщини КІМ ЗСА та підвищення активності фактора Віллебранда. Встановлено наявність кореляційних зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції, атеросклеротичного ураження судин, клініко-лабораторними показниками активності РА та функціональною здатністю хворих.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ендотелійзалежна вазодилатація, комплекс інтима — медіа.

ВСТУП

За епідеміологічними даними смертність серед хворих на ревматоїдний артрит (РА) залишається вищою, ніж у загальній популяції (Riise T. et al., 2001). Патологія серцево-судинної системи — основна причина смерті хворих на РА становить приблизно 37–41% (Myllykangas-Lousujarvi R. et al., 1995; Goodson N.J. et al., 2002). Останнім часом у виникненні та прогресуванні патології серцево-судинної системи значну роль відводять ендотеліальної дисфункції (ЕД) (Poredos P., 2002), яка на пряму асоціюється з маркерами запального процесу. РА як системне запальне захворювання сполучної тканини характеризується практично постійною наявністю автоімунного запального процесу, що не може не викликати певних змін і в функції ендотелію. За даними літератури ЕД виявлено у хворих на РА (Bergholm R. et al., 2002; Hürilimann D. et al., 2002; Park Y.B. et al., 2002; Hansel S. et al., 2003; Vaudo G. et al., 2004). Так, G. Vaudo та співавтори (2004) продемонстрували наявність дисфункції ендотелію у хворих на РА без традиційних факторів ризику серцево-судинної патології, а також з нетривалим перебігом РА та мінімальною активністю захворювання. S. Hansel та співавтори (2003) встановили асоціативні зв'язки ЕД у пацієнтів з РА з тривалістю захворювання та лікуванням метотрексатом. У інших дослідженнях ЕД встановлено тісний зв'язок з високою активністю РА (Bergholm R. et al., 2002; Hürilimann D et al., 2002; van Doornum S. et al., 2003) та високим титром ревматоїдного фактора (Благодаренко А.Б. и соавт., 2005). У ряді досліджень (Park Y.B. et al., 2002; del Rincon I. et al., 2003) виявлено збільшення комплексу інтима — медіа (КІМ) та кількості атеросклеротичних бляшок на загальній сонній артерії (ЗСА) у хворих на РА порівняно з контролем. При морфологічних до-

слідженнях доведено потовщення артеріальної стінки у хворих на РА без клінічних та анамнестичних проявів атеросклерозу, відзначено взаємозв'язок товщини судинної стінки з тривалістю перебігу РА (Park Y.B. et al., 2002). Однак дані щодо вивченого залишаються суперечливими, а істинні причини пришвидшеного атерогенезу у хворих на РА нез'ясованими. Зокрема, в одних дослідженнях простежується кореляція між функцією ендотелію і тривалістю захворювання (Hansel S. et al., 2003), в інших такої не встановлено (Raza K. et al., 2000; Vando G. et al., 2004). Водночас ЕД у хворих на РА виявлено як при мінімальному запальному процесі (Vando G. et al., 2004), так і при високій активності РА (Hürilimann D et al., 2002; van Doornum S. et al., 2003). Комплексних досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язків іструментальних та біохімічних показників ендотеліальної функції у хворих на РА, недостатньо.

Мета дослідження — вивчення функції ендотелію у хворих на РА, її зв'язку з перебігом захворювання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 142 хворих на РА (108 жінок і 34 чоловіків) віком 25–65 років (середній вік — 46,9±9,1 року). Тривалість захворювання становила від 1 до 30 років (9,0±6,6 року). Діагноз РА встановлювали на основі АКР-критеріїв (1987). Контрольну групу становили 50 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Для визначення функції ендотелію проводили триплексне дослідження (В-режим, кольорове доплерівське картування, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот) плечових артерій (ПА) та комплексу інтима — медіа ЗСА на апараті SonoAce 6000 С фірми «Medison» з використанням

лінійного датчика 7,5–10 МГц. Реактивну пробу проводили методикою, розробленою D.S. Celermajer та співавторами (1992). Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового діаметра. Для оцінки вираженості та поширеності атеросклеротичного ураження ЗСА використовували шкалу Wendelhag та співавторів (1993): 0 — немає атеросклеротичного ураження; 1 — поодинокі ураження ЗСА (з атеросклеротичною бляшкою $S \leq 10 \text{ мм}^2$); 2 — помірні ураження ЗСА (без порушення гемодинаміки); 3 — виражені ураження ЗСА (атеросклеротичні бляшки порушують гемодинаміку).

Клінічне обстеження включало визначення активності РА за шкалою активності (ШАХ) (van der Heijde D.M. et al., 1998). Функціональний стан хворих визначали за опитувальником стану здоров'я HAQ (Fries J.S. et al., 1980). У сироватці крові визначали активність фактора Віллебранда (ФВ) імуноферментним методом із використанням стандартного набору.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм Microsoft Excel для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за критерієм Стюдента. При порівнянні частоти змін використовували критерій Фішера. Результати наведені як $M \pm \sigma$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено (табл. 1), що діаметр ПА не відрізнявся у хворих на РА від такого у осіб контрольної групи, тоді як ендотеліозалежна вазодилатація (ЕЗВД) ПА на 60 с у хворих на РА була достовірно меншою (на 76,7%), ніж така в осіб контрольної групи. Аналіз результатів ультразвукового дослідження ЗСА свідчить, що істотних змін у діаметрі ЗСА в групі хворих на РА та осіб контрольної групи не виявлено. При порівнянні з групою контролю у хворих на РА встановлено достовірно (на 16,9%) більшу товщину КІМ ЗСА. Аналіз вираженості та поширеності атеросклеротичного ураження ЗСА за шкалою Wendelhag свідчив, що у хворих на РА та осіб контрольної групи різний ступінь ураження. Так, ураження третього ступеня (з гемодинамічними порушеннями) серед хворих на РА виявляли достовірно частіше, ніж серед осіб контрольної групи. Встановлено, що у пацієнтів з РА активність ФВ становила в середньому $151,2 \pm 40,2\%$, а в осіб контрольної групи — $85,9 \pm 10,2\%$. Таким чином, у хворих на РА виявляли достовірно підвищення активності ФВ майже в 2 рази порівняно з контролем.

Аналіз залежності показників функції ендотелію та атеросклеротичного ураження судин від тривалості захворювання свідчив (табл. 2), що у хворих з тривалістю захворювання >10 років ЕЗВД ПА на 60 с була достовірно (на 49,9%) меншою порівняно з аналогічним показником у хворих на РА і тривалістю захворювання 1–5 років. Встановлено, що у хворих з тривалістю захворювання 6–10 років та >10 років достовірно більша товщина КІМ ЗСА порівняно з групою хворих з тривалістю РА 1–5 років (на 19,7

та 31,8% відповідно). Нами не виявлено зв'язку ступеня атеросклеротичного ураження ЗСА за шкалою Wendelhag з тривалістю захворювання. Не зареєстровано також суттєвих змін в активності ФВ залежно від тривалості захворювання.

Таблиця 1
Характеристика ендотеліальної функції у хворих на РА та у практично здорових осіб ($M \pm \sigma$)

Показник	Контрольна група	Хворі на РА
	(n=50)	(n=142)
Діаметр ПА, мм	3,08±0,44	3,05±0,43
ЕЗВД ПА на 60 с, %	10,6±4,92	6,0±5,10*
Діаметр ЗСА, мм	5,48±0,36	5,57±0,48
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,65±0,14	0,76±0,23*
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhag, n (%)	0	43 (86)
	1	4 (8)
	2	3 (6)
	3	0 (0)
Активність ФВ, %	85,9±10,2	151,2±40,2*

*Достовірна відмінність щодо контрольної групи.

Таблиця 2
Стан ендотеліальної функції залежно від тривалості захворювання у хворих на РА ($M \pm \sigma$)

Показник	Тривалість захворювання, років		
	1–5 (n=57)	6–10 (n=43)	>10 (n=42)
ЕЗВД ПА на 60 с, %	6,73±4,50	6,50±5,30	4,49±5,45*
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,66±0,19	0,79±0,21*	0,87±0,26*
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhag, n (%)	0	45 (78,9)	32 (74,4)
	1	4 (7)	1 (2,3)
	2	5 (8,8)	7 (16,3)
	3	3 (5,3)	3 (7,1)
Активність ФВ, %	152,1±38,0	151,3±45,3	154,4±43,3

*Достовірні відмінності щодо групи «Тривалість захворювання 1–5 років»; *достовірні відмінності щодо групи «Тривалість захворювання 6–10 років».

Аналіз функції ендотелію у пацієнтів з РА залежно від активності захворювання за ШАХ свідчить (табл. 3), що у осіб з високою активністю РА (індекс ШАХ >75 перцентилів) ЕЗВД ПА на 60 с була достовірно меншою порівняно з такими у хворих, у яких індекс ШАХ був низьким (<25 перцентилів) та середнім (25–75 перцентилів) — на 164,9 та 117,9% відповідно. Водночас встановлено, що у хворих на РА з найбільшою активністю достовірно більша товщина КІМ ЗСА, ніж у хворих з низьким та середнім значенням ШАХ (на 14,9 та 18,1% відповідно). Зв'язку ступеня атеросклеротичного ураження ЗСА за шкалою Wendelhag з індексом ШАХ не виявлено. У хворих на РА в групі з високим індексом ШАХ була достовірно вища активність ФВ порівняно з першою та другою групами (на 23,9 та 17,4% відповідно).

При дослідженні функції ендотелію залежно від функціональної здатності пацієнтів за HAQ встановлено (табл. 4), що у хворих на РА з максимальною втратою функції (HAQ >75 перцентилів) достовірно менша ЕЗВД ПА, яка становила $4,15 \pm 4,44$ проти $6,68 \pm 6,65\%$ у групі хворих з HAQ <25 перцентилів та $6,46 \pm 4,95\%$ у групі з помірною втратою функціональної здатності (25–75 перцентилів HAQ). При цьому товщина КІМ ЗСА виявилася найбільшою у групі хворих з HAQ >75 перцентилів порівняно з групами,

де цей показник був низьким та середнім (на 19,7 та 14,9% відповідно). Ранжування хворих на РА залежно від ступеня атеросклеротичного ураження ЗСА за шкалою Wendelhaq не виявило суттєвих змін залежно від величини HAQ. Встановлено, що у хворих, в яких HAQ становив >75 процентилів, істотно (на 18,2%) вища активність ФВ, ніж у таких з HAQ на рівні 25–75 процентилів.

Таблиця 3
Стан ендотеліальної функції залежно від індексу ШАХ у хворих на РА (M±σ)

Показник	ШАХ, процентиль		
	<25	25–75	>75
	(n=42)	(n=79)	(n=41)
ЕЗВД ПА на 60 с, %	8,00±5,31	6,58±4,66	3,02±4,38**
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,74±0,22	0,72±0,23	0,85±0,25**
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhaq, n (%)	0	34 (80,9)	67 (84,8)
	1	1 (2,4)	4 (5,1)
	2	3 (7,1)	6 (7,6)
Активність ФВ, %	3	4 (9,5)	2 (2,5)
		138,4±38,9	146,2±38,6

У табл. 3 і 4: *достовірні відмінності щодо групи «<25 процентилів»; **достовірні відмінності щодо групи «25–75 процентилів».

Таблиця 4
Стан ендотеліальної функції залежно від HAQ у хворих на РА (M±σ)

Показник	HAQ, процентиль		
	<25	25–75	>75
	(n=38)	(n=72)	(n=32)
ЕЗВД ПА на 60 с, %	6,68±6,65	6,46±4,95	4,15±4,44**
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,71±0,20	0,74±0,24	0,85±0,24**
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhaq, n (%)	0	31 (81,6)	58 (80,6)
	1	1 (2,6)	6 (8,3)
	2	3 (7,9)	6 (8,3)
Активність ФВ, %	3	3 (7,9)	2 (2,8)
		157,7±44,7	142,7±35,8

Аналіз функції ендотелію залежно від титру ревматоїдного фактора (табл. 5) виявив тенденцію до збільшення КІМ ЗСА та зменшення ЕЗВД ПА у серопозитивних хворих на РА порівняно з серонегативними пацієнтами. Аналіз атеросклеротичного ураження ЗСА свідчить, що серед серопозитивних хворих достовірно більше пацієнтів з наявністю атеросклеротичних бляшок та вищою активністю ФВ (на 13,2%), ніж у серонегативних пацієнтів.

Таблиця 5
Стан ендотеліальної функції залежно від серологічного типу захворювання у хворих на РА (M±σ)

Показник	Серонегативний РА	Серопозитивний РА
	(n=45)	(n=97)
ЕЗВД ПА на 60 с, %	6,54±5,15	5,74±5,08
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,71±0,21	0,78±0,24
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhaq, n (%)	0	37 (82,2)
	1	1 (2,2)*
	2	3 (6,7)
Активність ФВ, (%)	3	4 (8,9)
		139,8±34,9*

*Достовірна відмінність щодо групи «Серонегативний РА».

Також нами проведено кореляційний аналіз між клінічними та біохімічними показниками активності РА та ЕЗВД ПА, товщиною КІМ ЗСА, активністю ФВ. Як свідчать дані табл. 6, ЕЗВД ПА мала достовір-

ні зворотні кореляційні зв'язки з ШАХ ($r=-0,37$) та HAQ ($r=-0,21$). Не виявлено кореляційного зв'язку між ЕЗВД ПА і тривалістю захворювання ($r=-0,15$) та серологічним типом РА ($r=0,07$). Щодо товщини КІМ ЗСА, то найтіснішим максимальним був асоціативний зв'язок з тривалістю захворювання ($r=-0,37$). Прямі кореляційні зв'язки товщини КІМ ЗСА встановлено з ШАХ ($r=0,22$) та HAQ ($r=0,20$). Не виявлено зв'язку між КІМ ЗСА та серологічним типом РА. Не відзначали достовірної кореляції ступеня атеросклеротичного ураження ЗСА з тривалістю захворювання, ШАХ, HAQ та серологічним типом РА. Слід відзначити існування суттєвого зв'язку активності ФВ з ШАХ ($r=0,20$), тоді як з серологічним типом РА коефіцієнт парної кореляції був значно меншим ($r=0,17$). Водночас не виявлено зв'язку активності ФВ з тривалістю захворювання та HAQ.

Таблиця 6
Коефіцієнти парної кореляції між ЕЗВД ПА, товщиною КІМ ЗСА, ступенем атеросклеротичного ураження ЗСА і тривалістю захворювання, ШАХ, HAQ, серологічним типом РА

Показник	Тривалість захворювання	ШАХ	HAQ	Серологічний тип РА
ЕЗВД ПА на 60 с	-0,15	-0,37	-0,21	0,07
Товщина КІМ ЗСА	0,37	0,22	0,20	-0,15
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhaq	0,05	0,01	0,09	-0,15
Активність ФВ	0,05	0,26	0,13	0,17

Достовірним є значення коефіцієнта кореляції $\geq 0,17$.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що у хворих на РА значне порушення функції ендотелію, яке проявляється уповільненням реакції судин ПА на компресію, збільшенням товщини КІМ ЗСА та підвищенням активності ФВ. Встановлено наявність кореляційних зв'язків між показниками ЕД, атеросклеротичного ураження судин, клініко-лабораторними показниками активності РА та функціональною здатністю хворих.

ВИСНОВКИ

- У хворих на РА виявлено уповільнення реакції судин ПА на компресію, збільшення товщини КІМ ЗСА та кількості атеросклеротичних бляшок у ЗСА.
- Зниження ЕЗВД ПА у хворих на РА асоціюється з тривалістю захворювання, ШАХ, HAQ та серопозитивністю РА.
- Порушення функції ендотелію у хворих на РА супроводжувалося зростанням активності ФВ, яка асоціювалася з ШАХ, HAQ та серопозитивністю захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

Благодаренко А.Б., Мещерякова Т.В., Покрышка И.И., Реброва О.А., Ребров Б.А. (2005) Выраженность нарушения функции эндотелия в зависимости от длительности заболевания и иммунологического варианта ревматоидного артрита. Тези наук. доповід. «Матеріали Національного конгресу ревматологів України» 18–21 жовтня 2005, с. 76–77.

Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S., Makimattila S., Taskinen M.R., Yki-Jarvinen H. (2002) Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 22: 1637–1641.

Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340 (8828): 1111–1115.

del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. (2003) Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.*, 48: 1833–1840.

Fries J.S., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. (1980) Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.*, 23: 137–145.

Goodson N.J., Wiles N.J., Barrett E.M., Silman A.J., Symmons D.P.M. (2002) Mortality in early inflammatory arthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.*, 46: 2010–2019.

Hansel S., Lässig G., Pistrosch F., Passauer J. (2003) Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis*, 170 (1): 177–180.

Hürlimann D., Forster A., Noll G., Enseleit F., Chenevard R., Distler O. et al. (2002) Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 106: 2184–2197.

Mylykangas-Lousujarvi R., Aho K., Kautiainen H., Isomaki H. (1995) Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 25: 193–202.

Park Y.B., Ahn C.W., Choi H.K., Lee S.H., In B.H., Lee H.C., Nam C.M., Lee S.K. (2002) Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum.* 46(7): 1714–1719.

Poredos P. (2002) Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int. Angiol.*, 21(2): 109–116.

Raza K., Thambyrajah J., Townend J.N., Exley A.R., Horta C., Filer A. et al. (2000) Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation*, 102: 1470–1472.

Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. (2001) Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin. Rheumatol.*, 20 (2): 123–127.

van der Heijde D.M., Jacobs J.W. (1998) The original «DAS» and the «DAS28» are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. *Arthritis Rheum.*, 41: 942–943.

van Doornum S., McColl G., Jenkins A., Green D.J., Wicks I.P. (2003) Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two *in vivo* tests of vascular function. *Arthritis Rheum.*, 48: 72–80.

Vaudo G., Marchesi S., Gerli R., Allegrucci R., Giordano A., Siepi D., Pirro M., Shoenfeld Y., Schillaci G., Mannarino E. (2004) Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 31–35.

Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J. (1993) Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler. Thromb.*, 13: 1404–1411.

ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІА У ПАЦІЕНТІВ С РЕМАТОЙДНИМ АРТРИТОМ, ЇЇ СВ'ЯЗЬ С ТЕЧЕННЯМ ЗАБОЛЕВАННЯ

О.Ю. Галютіна, Н.А. Станіславчук

Резюме. *Цель исследования — изучить функцию эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом (РА), ее связь с течением заболевания. Обследованы 142 больных с РА, у которых изучали эндотелийзависимую вазодилатацию*

при помощи реактивной пробы и толщину комплекса интима — медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА). Оценивали связь функции эндотелия с активностью РА по шкале активности, HAQ, продолжительностью заболевания и серопозитивностью РА. У больных с РА выявлены значительное нарушение функции эндотелия, что проявляется замедлением реакции сосудов плечевой артерии на компрессию, увеличение толщины КИМ ОСА и повышение активности фактора Виллебранда. Установлено наличие корреляционных связей между показателями эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического поражения сосудов, клинико-лабораторными показателями активности РА и функциональной способностью больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелийзависимая вазодилатация, комплекс интима — медиа.

ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATE WITH DISEASE COURSE

O. Yu. Galyutina, M. A. Stanislavchuk

Summary. *The purpose of research was to study endothelial function in patients with rheumatoid arthritis (RA), its communication with current of disease. It is surveyed 142 patients with RA at which studied endothelium-dependent dilation by means of jet test and of carotid artery intima — media thickness (IMT). Estimated communication of endothelial function with activity RA behind a scale of activity, HAQ, duration of disease and seropositive RA. It is determined, that patients with RA have a significant infringement of endothelial function which is shown by delay of reaction of vessels of a humeral artery on a compression, increase of IMT and increases of activity of von Willebrand factor. Presence of correlation communications between parameters endothelial dysfunction, atherosclerotic defeat of vessels, clinical-laboratory parameters of activity RA and functional ability of patients is established.*

Key words: rheumatoid arthritis, endothelium-dependent dilation, carotid artery intima-media thickness.

Адреса для листування:

Галютіна Олена Юріївна
21100, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104
УДНДІ реабілітації інвалідів