

УДК 616.13:616.72-002.77:616-002

О.Ю. Галютіна

ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (науково-навчально-лікувальний комплекс)
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. Метою дослідження було оцінити частоту субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит (РА) та оцінити його зв'язок з метаболічним синдромом (МС) та перебігом захворювання. Обстежено 161 хворий на РА, у яких вивчали ендотеліозалежну вазодилатацію за допомогою реактивної проби та товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА). Встановлено, що у хворих на РА має місце порушення функції ендо-

телію у вигляді зменшення ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, збільшення товщини КІМ ЗСА та підвищення активності фактору Віллебранда порівняно з контрольною групою. Виразність ендотеліальної дисфункції у хворих на РА асоціюється з активністю РА та МС.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ендотеліозалежна вазодилатація, комплекс інтима-медіа, метаболічний синдром.

Вступ. Кардіоваскулярна патологія є основною причиною смерті хворих на ревматоїдний артрит (РА) [1, 6]. Метааналіз 17 проспективних досліджень, що включав 92000 осіб свідчить про збільшення фатальних серцево-судинних катастроф при РА більш ніж на 60 % порівняно із загальною популяцією [11]. За даними Van Halm V.P. (2009), відносний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень при РА є вищим, ніж при цукровому діабеті, і у хворих на РА високий ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ) реєструється на 10 років раніше, ніж в осіб без ревматичних захворювань. Збільшення кардіоваскулярної летальності при РА перш за все зумовлено накопиченням традиційних факторів ризику ССУ, хронічним запаленням, автоімунними порушеннями, що складають основу патогенезу захворювання, побічними ефектами протиревматичної терапії та недостатньою увагою щодо профілактики ССУ з боку лікарів та пацієнтів. В останні роки все більша увага приділяється метаболічному синдрому (МС) та його складовим як факторів ризику серцево-судинних уражень. За даними [4], МС призводить до збільшення ризику розвитку серцево-судинних катастроф та рівня смертності у хворих на РА навіть без класичних факторів ризику коронарних подій. Частота метаболічного синдрому у хворих на РА є невідомою. Залишається нез'ясованим також зв'язок субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин із наявністю останнього, а також як змінюється дисфункція ендотелію в умовах активного запального процесу при РА.

Мета дослідження. Оцінити частоту субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА та зіставити її з наявністю метаболічного синдрому та перебігом захворювання.

Матеріал і методи. Обстежено 161 хворий на РА (123 жінки і 38 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 склали 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 загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) на апараті SonoAce 6000 С фірми Medison з використанням лінійного датчика 7,5-10 МГц. Реактивну пробу проводили методикою, яка розроблена D.S. Celermajer та співавт. (1992). Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії на 10 % і більше від початкового діаметра. Для оцінки виразності та поширеності атеросклеротичного ураження ЗСА використовувалася шкала Wendelhag та співавт. (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 причиняють порушення гемодинаміки).

У сироватці крові визначали рівні С-реактивного протеїну (СРП), фактор некрозу пухлини – альфа (ФНП- α), фактор Віллебранда (ФВ) – імуноферментними методами з використанням стандартних наборів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм "Microsoft Excel" для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні похибки, достовірність відмінностей за t-критерієм Стьюдента. При порівнянні частоти змін використовували критерій Фішера. Результати представлені як $M \pm s$.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі нашого дослідження ми проаналізували функціональний стан ендотелію у хворих на РА та зіставили його з контрольною групою. Встановлено (табл. 1), що у хворих на

Таблиця 1

Характеристика ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит та у практично здорових осіб (M±s)

Показник	Контрольна група		Хворі на РА	
	n=50		n=161	
Діаметр ПА, (мм)	3,08±0,44		3,05±0,43	
ЕЗВД ПА на 60с, (%)	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*	
Потовщення КІМ ЗСА	7 (14,0 %)		74 (45,9 %)	
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhag, n (%)	0	43 (86 %)	110 (77,5 %)	
	1	4 (8 %)	8 (5,6 %)	
	2	3 (6 %)	15 (10,6 %)	
	3	0 (0 %)	9 (6,3 %)*	
Особі з ЕЗВД ПА >10 %,	30 (60 %)		29 (20,4 %)*	
Особі з ЕЗВД ПА 5-10 %,	14 (28 %)		47 (33,1 %)	
Особі з ЕЗВД ПА <5 %,	6 (12 %)		66 (46,5 %)*	
Активність ФВ, (%)	85,9±10,2		151,2±40,2*	

Примітка. * – достовірна відмінність стосовно групи „Контрольна група”

Таблиця 2

Характеристика ендотеліальної функції залежно від наявності чи відсутності метаболічного синдрому та артеріальної гіпертензії (M±s)

Показник	Хворі без МС		Хворі на РА з АГ без МС		Хворі на РА з МС	
	105 (65 %)		16 (10 %)		40 (25 %)	
Діаметр ПА, (мм)	3,06±0,46		3,10±0,42		3,04±0,43	
ЕЗВД ПА на 60с, (%)	6,65±4,45		4,21±5,99*		3,48±4,81*	
Діаметр ЗСА, (мм)	5,53±0,47		5,55±0,61		5,69±0,45	
Товщина КІМ ЗСА, (мм)	0,71±0,21		0,68±0,24		0,86±0,23*#	
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhag, n (%)	0	88 (84,6 %)	11 (68,8 %)		24 (60 %)*	
	1	14 (13,4 %)	3 (18,7 %)		12 (30 %)*	
	2	1 (1 %)	1 (6,25 %)		2 (5 %)	
	3	1 (1 %)	1 (6,25 %)		2 (5 %)	
Активність ФВ, (%)	145,84±35,74		151,06±31,73		169,40±48,87*	

Примітка. 1.* – достовірні відмінності стосовно групи „Хворі на РА без МС та АГ”; 2.# – достовірні відмінності стосовно групи „Хворі на РА з АГ без МС”

РА має місце порушення функції ендотелію, а саме, зменшення ендотеліозалежної вазодилатації ПА (ЕЗВД ПА) та підвищення активності ФВ. Також спостерігалось збільшення товщини КІМ ЗСА (на 16,9 %), зростання частоти виявлення та тяжкості ураження ЗСА. Розподіл хворих на РА залежно від стану ЕЗВД ПА переконливо засвідчив, що серед обстежених пацієнтів достовірно переважає частка осіб з ЕЗВД ПА <5 %, ніж у контролі, відповідно істотно зменшується частка хворих на ЕЗВД ПА >10 %. Окрім цього, серед хворих на РА достовірно частіше траплялися ураження ЗСА III ступеня (з гемодинамічними порушеннями) за шкалою Wendelhag, ніж серед осіб контрольної групи. Сироваткова концентрація фактору Віллебранда в осіб з РА була в 1,76 раза вищою, ніж в осіб контрольної групи.

МС згідно з критеріями NCEP [7] діагностовано у 40 (25 %) пацієнтів з РА. Хворі на РА з МС мали достовірно меншу ЕЗВД ПА, яка становила 3,48±4,81 % проти 6,65±4,45 % у групі хворих без МС (табл. 2). При цьому товщина КІМ ЗСА виявилася найбільшою, також, у групі хворих на МС порівняно з групами без МС та в групі хворих на РА з АГ без МС (на 17,4 % та 20,9 % відповідно).

Ранжирування хворих на РА залежно від ступеня атеросклеротичного ураження ЗСА за шкалою Wendelhag виявило достовірне зменшення частки пацієнтів без ураження ЗСА в групі хворих на РА з МС та збільшення таких з ураженням ЗСА I ступеня. Особи з МС мали вірогідно вищу (на 13,9 %) активність ФВ, ніж такі без МС.

Таблиця 3

Взаємозв'язок С-реактивного протеїну та ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит (M±s)

Показник	С-реактивний протеїн, мг/л		
	<25 процентиля	від 25 до 75 процентиля	>75 процентиля
	≥7,3<9,6 мг/л	≥9,6≤16,2 мг/л	>16,2 мг/л
	n=36	n=68	n=38
ЕЗВД ПА на 60с (%)	8,59±5,5	6,58±4,3	2,49±4,8 [#]
ЕЗВД ПА на 90с (%)	7,90±6,1	5,33±4,6*	2,47±5,2 [#]
Товщина КІМ ЗСА (мм)	0,71±0,2	0,71±0,2	0,89±0,2 [#]
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhag, n (%)	0	26 (72,2 %)	58 (85,3 %)
	1	2 (5,6 %)	3 (4,4 %)
	2	4 (11,1 %)	4 (5,9 %)
	3	4 (11,1 %)	3 (4,4 %)

Примітка. 1. * – достовірна відмінність стосовно групи „<25 процентиля”; 2. [#] – достовірна відмінність стосовно групи „25-75 процентиля”

Таблиця 4

Взаємозв'язок фактору некрозу пухлини-α та ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит (M±s)

Показник	ФНП-α		
	<25 процентиля	від 25 до 75 процентиля	>75 процентиля
	≥102,7<128,3 пг/мл	≥128,3≤182,7 пг/мл	>182,7 пг/мл
	n=33	n=69	n=36
ЕЗВД на 60с (%)	8,63±5,1	5,86±4,7*	3,18±4,3 [#]
ЕЗВД на 90с (%)	8,36±5,6	4,83±5,0*	2,53±5,1 [#]
Товщина КІМ ЗСА (мм)	0,74±0,2	0,71±0,2	0,90±0,2 [#]
Ураження ЗСА за шкалою Wendelhag, n (%)	0	28 (84,8 %)	54 (78,3 %)
	1	0 (0 %)	5 (7,3 %)*
	2	2 (6,1 %)	7 (10,1 %)
	3	3 (9,1 %)	3 (4,3 %)

Примітка. 1. * – достовірна відмінність стосовно групи „< 25 процентиля”; 2. [#] – достовірна відмінність стосовно групи „25-75 процентиля”

Детальний аналіз показників функції ендотелію залежно від маркерів (СРП та ФНП-α) запального процесу показав (табл.3 та 4), що хворі з високим рівнем СРП (“>75 процентиля”) мали ЕЗВД ПА на 60с у межах 2,49±4,8 % проти 8,59±5,5 % у групі з низьким рівнем СРП та 6,58±4,3 % у групі з середнім рівнем такого, що достовірно менше майже в 3,5 та 2,6 рази. ЕЗВД ПА на 90 с також була істотно нижча в групі з рівнем СРП “>75 процентиля”, ніж у групах „<25 процентиля” та „25-75 процентиля” (на 219,8 % та 115,8 % відповідно). Даний показник був також достовірно менший у другій групі проти першої групи на 48,2 %.

Щодо товщини КІМ ЗСА, то пацієнти з максимальним рівнем СРП (“>75 процентиля”) мали більшу товщину КІМ ЗСА. Зокрема, у третій групі хворих на РА товщина КІМ ЗСА складала 0,89±0,2 мм проти 0,71±0,2 мм у попередніх двох групах, що достовірно більше на 25,4 %.

Аналіз розподілу хворих на РА з атеросклеротичними бляшками залежно від рівня СРП показав, що в групі з високим рівнем СРП достовірно була більша частка хворих з атеросклеротичними бляшками II ступеня за шкалою Wendelhag, ніж у групі із середнім значенням СРП (у 3 рази). Натомість, спостерігалось істотне зменшення хворих у групі СРП “>75 процентиля” без атеросклеротичних бляшок (в 1,3 рази).

Як засвідчують дані, наведені в табл. 4, у хворих на РА з різним вмістом ФНП-α спостерігаються подібні закономірності з боку функції ендотелію. Зокрема, ЕЗВД ПА на 60 с була достовірно найменшою в групі з вмістом ФНП-α “>75 процентиля” порівняно з групою “<25 процентиля” та “25-75 процентиля” (на 171,4 % та 84,3 % відповідно). У групі із середнім вмістом ФНП-α аналогічний показник був на 47,3 % менше, ніж у групі з низьким вмістом такого. ЕЗВД ПА на 90 с також істотно зменшувалася при зрос-

танні вмісту ФНП-а. Так, у третій групі порівняно з першою та другою групами на 230 % та 90,9 % відповідно; у другій – на 73,1 %, ніж у першій групі.

Варто зазначити, що в групі хворих на РА лише з максимальним вмістом ФНП-а спостерігалось достовірне збільшення товщини КІМ ЗСА порівняно з групами з мінімальним та середнім вмістом ФНП-а (на 21,6 % та 26,8 % відповідно). Спостерігалась також тенденція до збільшення частки хворих з атеросклеротичними бляшками в групах “>75 процентиля” та “25-75 процентиля”, ніж у групі з ФНП-а “<25 процентиля”.

Таким чином, підсумовуючи отримані дані можна стверджувати, що перебіг РА супроводжується високою частотою ураження серцево-судинної системи, формуванням дисфункції ендотелію, збільшенням товщини КІМ ЗСА та виразністю атеросклеротичного ураження судин. Так, частка осіб з порушенням ендотеліозалежної дилатації, потовщенням КІМ ЗСА серед хворих на РА, порівняно з контролем була вищою відповідно в 1,6 та 3,0 рази. Дані щодо високої частоти ураження серцево-судинної системи підтверджуються також і аналізом середніх величин. Зокрема, якщо в контрольній групі значення ЕЗВДПА становило $10,6 \pm 4,92$ %, то в групі хворих на РА лише $6,0 \pm 5,10$ %. Товщина КІМ ЗСА у хворих на РА дорівнювала в середньому $0,76 \pm 0,23$ мм, а у практично здорових осіб – $0,65 \pm 0,14$ мм або була меншою на 16,9 %. Сироваткова концентрація ФВ у хворих на РА становила $151,2 \pm 40,2$ %, а в осіб контрольної групи $85,9 \pm 10,2$ %.

Порушення функції ендотелію та виразність атеросклеротичного ураження ЗСА асоціювалися з наявністю АГ та МС. У хворих з наявністю АГ, а також осіб із МС, порівняно без таких, достовірно зростала товщина КІМ ЗСА та знижувалась ЕЗВДПА. Ще більш чітку залежність від наявності МС виявляли виразність атеросклеротичного ураження ЗСА та активність ФВ. Тісний зв'язок субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА з МС та його складовими показані і в інших наукових працях [5, 10].

Суттєве пригнічення функції ендотелію та збільшення виразності атеросклеротичного ураження ЗСА також було пов'язано зі збільшенням активності запального процесу за рівнем СРП та ФНП-альфа. Зокрема, у хворих з високими значеннями цих маркерів запалення в більшій мірі зменшувалась ЕЗВД ПА, збільшувалась товщина КІМ ЗСА та зростала частка осіб з атеросклеротичними бляшками, ніж у пацієнтів з низькими значеннями СРП та ФНП-альфа. Дані літератури теж вказують на існування зв'язків між субклінічним атеросклерозом та запаленням у хворих на РА [2, 3].

На нашу думку, тісний зв'язок між запальним процесом та ураженням судин у хворих на РА не є випадковим. При цьому можна стверджувати, що несприятлива дія системного запального процесу при РА реалізується як через ініціювання та акселерацію атеросклеротичного процесу в

судинах традиційними факторами ризику, так і через пряму негативну дію медіаторів запалення на ендотелій судин та функцію серцево-судинної системи в цілому.

Висновки

1. У хворих на ревматоїдний артрит, порівняно з пацієнтами контрольної групи, вірогідно частіше відзначається формування ендотеліальної дисфункції, проявами якої є зниження ендотеліозалежної вазодилатації плечових артерій у 46,5 % хворих, потовщення комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії у 45,9 %, які асоціюються з достовірним зростанням у сироватці крові С-реактивного протеїну та фактору некрозу пухлини – альфа.

2. Наявність супутніх метаболічного синдрому та артеріальної гіпертензії у хворих на ревматоїдний артрит супроводжується більш суттєвим зниженням ендотеліозалежної вазодилатації плечових артерій та фактора Віллебранда, зростанням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії та збільшенням виразності атеросклеротичного ураження каротидних артерій.

Перспектива подальших розробок буде кроком у пропонуванні лабораторно-інструментального діагностичного комплексу, який дозволить виявляти предиктори ураження серцево-судинної системи у хворих на РА.

Література

1. Kramer H.R. Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: progress, debate, and opportunity / H.R. Kramer, J.T. Giles // *Arthritis Care Res (Hoboken)* – 2011. – Vol. 63. – P. 484-499.
2. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases / G. Murdaca, B.M. Colombo, P. Cagnati [et al.] // *Atherosclerosis* – 2012. – Vol. 224. – P. 309-317.
3. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner [et al.] // *Cardiovasc. J Afr.* – 2012. – Vol. 23. – P. 222-231.
4. Harmonizing the Metabolic Syndrome / K.G.M. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al.] // *A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 1640-1645.
5. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / T.E. Toms, V.F. Panoulas, K.M. Douglas [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. 145.
6. Mechanisms of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: lessons from animal studies / P. Totoston, K. Maguin-Gate, C. Prati [et al.] // *Arthritis Research Therapy* – 2014. – Vol. 16. – P. 202.
7. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland / N. Sattar, A. Gaw, O. Scherbakova [et al.] // *J. Coronary Prevention Study. Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 414-419.
8. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111-1115.
9. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study /

- V.P. Van Halm, M.J. Peters, A.E. Voskuyl [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 1395-1400.
10. Gabriel S.E. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / S.E. Gabriel, C.S. Crowson // Curr Opin Rheumatol. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 171-177.
11. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune, E. Touze, L. Trinquart [et al.] // Rheumatology – 2009. – Vol. 48 (10). – P. 1309-1313.
12. Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence / I. Wendelhag, O. Wiklund, J. Wikstrand // Arterioscler. Thromb. – 1993. – Vol. 13. – P. 1404-1411.

ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РЕМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ЕЕ СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.Ю. Галютіна

Резюме. Целью исследования было изучить частоту субклинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у больных ревматоидным артритом (РА) и оценить его связь с метаболическим синдромом (МС) и течением заболевания. Обследовано 161 больного на РА, у которых изучали эндотелийзависимую вазодилатацию при помощи реактивной пробы и толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА). Определено, что у больных РА имеется нарушение функции эндотелия в виде уменьшения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, увеличении толщины КИМ ОСА и повышения активности фактора Виллебранда при сравнении с контрольной группой. Выраженность эндотелиальной дисфункции у больных РА ассоциируется с активностью РА и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелийзависимая вазодилатация, комплекс интима-медиа, метаболический синдром.

ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, ITS ASSOCIATION WITH METABOLIC SYNDROME AND COURSE OF DISEASE

O.Yu. Galiutina

Abstract. The aim of the study was to evaluate the incidence of subclinical manifestations of atherosclerotic vascular lesions in patients with rheumatoid arthritis (RA) and assess its relationship with metabolic syndrome (MS) and the disease. We surveyed 161 patients with RA during for endothelium-dependent dilation and carotid artery intima-media thickness (IMT). It was established, that patients with RA have an infringement of endothelial function such as reduction endothelium-dependent dilation of brachial artery, increase of IMT and increases of activity of von Willebrand factor compared to the control group. Expressiveness of endothelial dysfunction in patients with RA associates with activity of RA and MS.

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

Scientific-research institute of rehabilitation for disabled people
(Scientific-educational-treatment complex) of M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 39-43

Надійшла до редакції 15.11.2016 року