УДК: 616.72.- 002.77:615

ДИНАМІКА ЗМІН ТОВЩИНИ КОМПЛЕКСУ ІНТИМА - МЕДІЯ СОННИХ АРТЕРІЙ ТА ЕНДОТЕЛІАПЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗА ДАНИМИ ПРОБИ ЦЕЛЕРМАЕРА - СОРЕНСЕНА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕФЕКТИВНОСТІ ОТРИМУВАНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ.

Іваницький І.В.
Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія"

Адекватна базисна терапія при ревматоїдному артриті як з використанням метотрексату, так і з використанням лефлуноміду одночасно із покращенням якості життя пацієнтів сприяє зменшенню вираженості атеросклеротичних уражень судин, що підтверджується зменшенням товщини комплексу інтима -медія загальної сонної артерії, тоді як відсутність базисного лікування призводить до швидкого прогресування атеросклерозу.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, атеросклероз, ендотеліальна дисфункція, інтима - медія сонних артерій, базисна терапія, метотрексат, лефлуномід.

Запалення грає одну з центральних ролей у патогенезі атеросклерозу [1, 12]. Маркери запалення, такі, як С реактивний білок, можуть бути маркерами можливих кардіоваскулярних подій і використовуються для визначення пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які мають підвищений ризик розвитку інфаркта міокарду [5]. Атеросклеротична бляшка є складною запальною структурою, яка має у своєму складі макрофаги та Т -клітини [12]. Імунні клітини, які знаходяться в бляшці активовані і активно продукують інтерферон у, що призводить до стимуляції Т - хелперів (CD4+).[10] У той же час, на відміну від класичного шляху активації, активовані Т хелпери не мають костімуляторної молекули CD28. Є дані, що клони CD4+CD28null клітин активно уражують атеросклеротичні бляшки та крім того, мають цитостатичну активність і ушкоджують ендотеліальні кілтини in vitro [11].

Вперше клони CD4+CD28null Т клітин були описані у хворих на ревматоїдний артрит. Найбільша кількість CD4+CD28null Т клітин виявляється при високій активності РА [15]. Було виявлено збільшення ризику розвитку атеросклерозу та інфаркту міокарду у хворих на РА [13,14]. Крім того, РА пов'язується із зменшенням тривалості життя, перш за все за рахунок смертності від кардіоваскулярних захворювань. Комплекс літературних даних свідчить про те, що атеросклероз є не стільки супутньою патологією, що супроводжує РА, скільки його наслідком [7,8,13]. Однак відсутність однозначних даних про вплив базисної терапії РА на стан серцево - судинної системи є перешкодою для розробки адекватних методів профілактики серцево-судинних ускладнень при цьому захворюванні, що і визначило необхідність виконання даного дослідження.

Мета дослідження: визначити динаміку змін показників ендотеліальної дисфункції за даними проби Целермаєра - Соренсена та оцінити зміни товщини комплексу інтима - медія сонних артерій у хворих на РА в залежності від ефективності отримуваної базисної терапії.

Матеріали і методи

Обстежено 64 пацієнти з РА (54 жінки і 10 чоловіків). Середній вік обстежених склав 48,5±2,7 роки. Діагноз РА встановлювався у відповідності до критеріїв Американської спілки ревматологів (ACR, 1987). Хворі були включені в дослідження в різний термін від початку РА: 14% (9 пацієнтів)

- на першому році хвороби, 26,6% (17 пацієнтів)
- при тривалості захворювання 1-4 роки, 26,6% (17 пацієнтів) - 5-9 років і 32,8% (21 пацієнт) - 10 років і більше. Активність РА до початку спостереження у 25% (16 хворих) відповідала 1-му ступеню, 56,2% (36 хворих) - 2-му і в 18,8% (12 хворих) -3-му ступеню. Серопозитивними по РФ були 65% хворих. Критерями виключення були важка супутня патологія, гострі або загострення хронічних захворювань. На основі отримуваного базисного лікування нами були сформовані наступні групи:

I група: пацієнти з РА, які отримували метотрексат 7,5-15 мг/тиждень (32 пацієнти)

II група пацієнти, які отримували лефлуномід у дозі 20 мг/добу (24 пацієнти)

III група - 10 пацієнтів, які внаслідок різних причин (непереносимість базисного лікування, відсутності комплаенсу) базисної терапії не отримували.

IV група - контрольна, яку склали 27 практично здорових осіб - 21 жінка і 6 чоловіків із середнім віком 44,2±1,3 роки.

Усі пацієнти отримували метилпреднізолон у дозі 4-8 мг/добу і/або нестероїдні протизапальні препаратами (НПЗП) (диклофенак 75 мг/добу).

З метою визначення активності захворювання та стану здоров'я пацієнта використовували індекси DAS28, SDAI, опитувальник HAQ, візуальні аналогові шкали болю та загального стану пацієнта. Оцінкудинаміки активності захворювання проводили за допомогою критеріїв покращення

·Робота є фрагментом двох науково-дослідних тем:
„Значення протизапальних, проаритмічних, дисметаболічних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування"
„Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому, препаратами, що стимулюють рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR-у) шляхом удосконалення критеріїв діагностики." Державна реєстрація № 0107U001555

Американської колегії ревматологів ACR 20, ACR 50, ACR 70[4]

Вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) в сироватці крові визначали за стандартними методиками з використанням реактивів фірми “Lahema“.

Концентрації ЗХС > 5 ммоль/л, з яких ХС-ЛПНЩ > 3 ммоль/л або ХС-ЛПВЩ < 1,2 ммоль/л у жінок та < 1 у чоловіків, ТГ > 1,7 ммоль/л розцінювались, як дисліпідемія [2].

Ультразвукові дослідження (УЗД) судин виконувалися на апараті Mindray DP 6600. Вивчали ендотелій-залежну (ЕЗВД) і ендотелій-незалежну вазодилятацію (ЕНВД) плечової артерії в умовах реактивної гіперемії, викликаної манжеточною оклюзією плечової артерії [6], оцінювали показник дисфункции [3]. Для визначення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) загальні сонні артерії сканувалися в поздовжній осі в В-режимі лінійним датчиком 10 Мгц. ТІМ вимірювали в ділянці біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА) та на 1-2 см нижче ділянки біфуркації методом установки ультразвукових курсорів на межу розділу адвентиція-медіа та інтима-медіа-просвіт судини артеріальної стінки. Вимірювання проводили в діастолу. Величину ТІМ розраховували як середню по трьох серцевих циклах. Стовщенням уважали збільшення ТІМ від 1,0 до 1,3 мм, збільшення ТІМ більше 1,3 вважали атеросклеротичню бляшкою [9].

Увесь комплекс досліджень проводили до призначення базисної терапії та через 6 місяців лікування.

Для комп’ютерної статистичної обробки даних використовували програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2006 року. Використовували критерії Манна -Уітні, Вальда - Вольфовіца, Колмогорова - Смірнова, для аналізу кореляції використовували методи Спірмена та Кендалла. Статистично значимими вважались відмінності на рівні p<0,05.

Результати

Дисліпідемія виявлена в групі хворих на РА в 45,4% випадків, в контрольній групі - в 18,5% (p<0,01). У хворих на РА відмічався більший відсоток осіб з гіпертригліцеридемиєю (p<0,05) і середній рівень тригліцеридів (ТГ) у крові (p<0,05) (38,9% і 1,9±0,05 ммоль/л відповідно), чим в контрольній групі (18,5% і 1,4±0,2 ммоль/л).

Після 6 міс. лікування ці показники залишились майже без змін: в групі хворих на РА дисліпідемія відмічалась в 49,4% випадків, в контрольній групі - в 18,7% (p<0,01). Достовірної різниці в показниках ліпідного обміну між досліджуваними групами виявлено не було.

Через 6 міс. лікування показників ACR 20 (20% зменшення активності) вдалось досягти в І групі у 43,8% пацієнтів (14 чоловік), в другій групі у 45,8% (11 чоловік). Показників ACR 50 вдалось досягти в І групі у 21,9% пацієнтів (7 чоловік), в другій групі у 20,8% (5 чоловік). Показників ACR 70 досягти не вдалось ні в кого. Показники активності ІІІ групи на момент повторного обстеження не мали достовірних відмінностей від початкових показників.

Динаміка змін КІМ, ЕЗВД та ЕНЗВД відображена в таблиці 1.

Таблиця 1.

Динаміка змін КІМ, ЕЗВД та ЕНЗВД в залежності від базисної терапії РА.

	1 група (метотрексат)	ІІ група (лефлуномід)	ІІІ група (без базисного лікування)	IV група (контроль)
КІМ початковий, мм	0,68±0,03	0,69±0,04	0,67±0,04	0,62±0,03
КІМ через 6 міс., мм.	0,63±0,02*	0,61±0,05*	0,77±0,09 *	0,63±0,04
ЕЗВД початкова, %	5,2±0,6	5,4±0,5	5,4±0,4	11,2±0,5
ЕЗВД через 6 міс %	7,3±0,9	7,9±0,4	5,1±0,7	12,3±0,6
ЕНЗВД початкова, %	9,8±0,7	10,2±0,4	10,1±0,6	23,2±0,5
ЕНЗВД через 6 міс %	10,3±0,4*	13,3±0,6*	11,3±0,5	22,2±0,2

*p<0,05; **p<0,01

Призначеня адекватної базисної терапії впливає на атеросклеротичне ураження судин у хворих на РА переважно за рахунок зниження запальних процесів, у той час як дисліпідемія, яка є одним із патогенетичних складових розвитку атеросклерозу[1, 2] зберігається як у хворих з високою активністю, так і при зниженні активності захворювання. Пояснення цього факту потребує проведення додаткових досліджень.

Дещо більші показники ендотеліальної дисфункції в групі хворих РА з базисною терапією метотрексатом можна пояснити тим, що метотрексат сприяє утворенню гомоцистеїну, який є ендотелійтоксичною речовиною. У той же час не відмічається достовірного покращення функції ендотелію при проведенні базисної терапії лефлуномідом, що свідчить про багатофакторність патогенезу ендотеліальної дисфункції у хворих на ревматоїдний артрит, і, відповідно, необхідність пошуку додаткових механізмів корекції.

Висновки

Адекватна базисна терапія при РА як з використанням метотрексату, так і з використанням лефлуноміду одночасно із покращенням якості життя пацієнтів та уповільненням прогресування суглобових змін сприяє зменшенню вираженості атеросклеротичних уражень судин, що підтверджується зменшенням товщини КІМ загальної сонної артерії, тоді як відсутність базисного лікування призводить до швидкого прогресування

атеросклерозу. У той же час, у хворих на РА відмічається стійка дисліпідемія та ендотеліальна дисфункція, на яку не впливає призначення базисної терапії, що потребує призначення гіполіпідемічних препаратів та препаратів - ангіопротекторів.

Література

1. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз./ В.В. Кухарчук, Е.И. Чазова.; Под ред. академика Е.И. Чазова. - М.: Медиа Медика, 2005 - 432с.
2. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - № 2 (приложение). - С.1-36.
3. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 2000. - №6. С .14-17
4. Клинические рекомендации. Ревматология./под ред. чл. - кор. РАМН Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР -Медиа, 2008. - 288с.
5. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок - маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные).// Кардиология. -2002. -№ 7. - С.53-62.
6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.// Lancet. - 1992. - № 340. - P. 1111-1115
7. Del Rincon I.D., Williams K, Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. //Arthr. Rheum. - 2001. - №12. - P. 2737-2745
8. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. Assosiation between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. //Arthr. Rheum. - 2003. - №48. - P.1833-1840
9. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B - mode ultrasound. ARIC Investigators.// Stroke. - 1993. - №24, - P.1297 - 1304.
10. Liuzzo G, Vallejo AN, Kopecky SL, Frye RL, Holmes DR, Goronzy JJ, Weyand CM: Molecular fingerprint of interferon-gamma signaling in unstable angina.// Circulation - 2001. - №103. - P.1509-1514.
11. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM: Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes.// Circulation - 2000. - №101. - P.2883-2888.
12. Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. //N Engl J Med. - 1999. - №340. - P.115-126.
13. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC: Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis.// Circulation. - 2003. - №107. - P.1303-1307.
14. Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study.// Arthr. Res. Ther. - 2005. - № 5. - P. R984-991.
15. Warrington KJ, Takemura S, Goronzy JJ, Weyand CM: CD4+,CD28-T cells in rheumatoid arthritis patients combine features of the innate and adaptive immune systems.// Arthritis Rheum. - 2001. - №44. - P.13-20.

Реферат

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЩЕНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПО ДАННЫМ ПРОБЫ ЦЕЛЕРМАЕРА - СОРЕНСЕНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛУЧАЕМОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

Иваницкий И.В.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, интима -медия сонных артерий, базисная терапия, метотрексат, лефлуномид.

Адекватная базисная терапия при ревматоидном артрите как с использованием метотрексата, так и с использованием лефлуномида одновременно с улучшением качества жизни пациентов способствует уменьшению выраженности атеросклеротических поражений сосудов, что подверждается уменьшением толщины комплекса интимы - медии общей сонной артерии, тогда как отсутствие базисного лечения приводят к быстрому прогрессированию атеросклероза.

Summary

DYNAMICS IN CHANGING THE THICKNESS OF CAROTID INTIMA-MEDIA COMPLEX AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ACCORDING TO THE CELERMAJER - SORENSEN TEST IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THE EFFECTIVENESS OF BASE THERAPY.

Ivanitskiy I.V.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, carotid intima-media, base therapy, Methotrexat, Leflunomide.

Proper base therapy of rheumatoid arthritis either by administration of methotrexat or leflunomide improves patients' life quality as well as contributes the reduction of atherosclerotic vascular damage signs that has been proved by decreasing of carotid intima-media complex thickness whereas the absence of base therapy results in the rapid progressing of atherosclerosis.