УДК: 616.72-002.77:616.1-06

ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОГО ПОРАЖЕНИЯ НА ФОНЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С.

REVMATOID ARTRIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYA FONIDA QON TOMIR ZARARLANISHINING O‘ZIGA XOS XUSUSIYATLARI

Raximova M.B., Axmedov X.S.

FEATURES OF VASCULAR DAMAGE ASSOCIATED WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S.

Ташкентский государственный медицинский университет

Maqsad: *revmatoid artrit bilan og‘rigan bemorlarda kasallik faolligining turli darajalari va klinik ko‘rinishlari fonida qon tomirlarni boshqarish funksiyasining holatini o‘rganish hamda yurak-qon tomir kasalliklarining asosiy xavf omillarini baholash.* ***Material va usullar:*** *revmatoid artrit bilan og‘rigan 100 nafar bemor tekshirildi. Nazorat guruhini 40 nafar amalda sog‘lom ko‘ngilli tashkil etdi. Endoteliy shikastlanishi endotelin-1 konsentratsiyasi va oqimga bog‘liq vazodilatatsiya ko‘rsatkichlari orqali baholandi.* ***Natijalar:*** *revmatoid artrit bilan og‘rigan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan oqimga bog‘liq vazodilatatsiyaning pasayishi (r<0,05) va endotelin-1 konsentratsiyasining oshishi (p<0,01) aniqlandi. revmatoid artritning faolligi, tizimli namoyon bo‘lishi va davomiyligining endoteliy shikastlanishi darajasiga va qon tomir tonusini boshqarishning buzilishiga ta’siri qayd etildi.* ***Xulosa:*** *qonda endotelin-1 miqdorini aniqlash revmatoid artrit da endoteliy shikastlanishini tashxislash uchun qo‘llanilishi mumkin.*

Kalit so‘zlar: *revmatoid artrit, endotelial disfunksiya, kardiovaskulyar xavf.*

Objective: *To investigate the state of vasoregulatory function and assess the main risk factors for cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis with varying degrees of disease activity and clinical manifestations.* ***Material and methods:*** *100 rheumatoid arthritis patients were examined. The control group consisted of 40 healthy volunteers. Endothelial damage was assessed by endothelin-1 concentration and flow-mediated vasodilation indicators.* ***Results:*** *In rheumatoid arthritis patients, compared to the control group, a decrease in flow-mediated vasodilation (p<0.05) and an increase in endothelin-1 concentration (p<0.01) were found. The influence of rheumatoid arthritis activity, presence of systemic manifestations, and disease duration on the severity of endothelial damage and disruption of vascular tone regulation was noted.* ***Conclusions:*** *Measurement of endothelin-1 in the blood can be used to diagnose endothelial damage in rheumatoid arthritis. In rheumatoid arthritis patients, impaired vasoregulatory function of the endothelium was established, the severity of which depends on the activity and duration of the disease.* ***Conclusions:*** *Determination of endothelin-1 in the blood can be used to diagnose endothelial damage in RA.*

Key words: *rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, cardiovascular risk.*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [3]. В настоящее время доказано, что ведущей причиной снижения ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с РА являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Увеличение кардиоваскулярного риска у пациентов с РА связано с увеличением прогрессирования атеросклеротических сосудистых поражений за счет аутоиммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза РА и атеросклероза [5]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), сегодня рассматриваемая как предиктор ССЗ, является одним из диагностических критериев раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов [2]. Аутоиммунный воспалительный процесс при РА влияет на сосудистый эндотелий, что способствует возникновению кардиоваскулярных осложнений и повышению смертности пациентов с РА, при этом атеросклеротические изменения и ЭД наблюдаются даже на ранних стадиях РА [7], ухудшая течение основного заболевания.

Риск ишемической болезни сердца (ИБС), вычисленный с учетом традиционных кардиоваскулярных факторов риска, в этих случаях в 8-10 раз выше среднепопуляционного, а риск инфаркта миокарда у пациентов с данным заболеванием в возрасте от 35 до 44 лет в 50 раз выше ожидаемого [4]. Крупнейшая на сегодняшний день работа, касающаяся причин смерти больных РА, включала 836 пациентов. Показано, что риск фатальных цереброваскулярных событий при данном заболевании в 2 раза превышает аналогичный популяционный показатель, а для других кардиоваскулярных событий риск выше в 1,4 раза. В более позднем исследовании показано, что смертность среди пациентов с РА выше популяционного уровня в 1,5 раза, а основными причинами смерти являются вторичный амилоидоз и кардиоваскулярная патология [6]. Приведенные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом факторов, которые приводят к развитию и прогрессированию кардиоваскулярной патологии независимо от классических факторов риска.

Основным кандидатом на эту роль является системное воспаление. Медиаторы воспаления (С-реактивный белок, ФНО-α, интерлейкины-1, -6, и -18) способны активировать эндотелиальные клетки. В результате увеличивается продукция молекул адгезии, селектинов, тканевого фактора, моноцитарного колониестимулирующего фактора с одновременным снижением продукции оксида азота (NO) [8]. Это состояние, характеризуемое как дисфункция эндотелия, является начальным этапом атеросклеротического процесса [7]. На более поздних стадиях те же механизмы принимают участие в дестабилизации атеросклеротической бляшки с развитием острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки и инсульта [9]. Дисфункция эндотелия

рассматривается как основной, хотя и не единственный, механизм, опосредующий влияние системного воспаления на развитие сердечно-сосудистой патологии [10]. Медиаторы воспаления способны подавлять опосредованную инсулином утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой [11], стимулировать липолиз в периферических тканях, а также синтез жирных кислот и триглицеридов в печени. Помимо этого, они подавляют активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм богатых триглицеридами липопротеинов. Это приводит к формированию проатерогенного липидного профиля, что отмечено исследователями при ревматоидном артрите [12].

Еще одним фактором, способным увеличивать кардиоваскулярный риск при системных заболеваниях, является повышенный протромбогенный потенциал.

Цель исследования

Изучение роли системного воспаления и дисфункции эндотелия как факторов, способствующих повышению кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 100 больных с диагнозом ревматоидный артрит, из них 66 мужчин и 34 женщины. Средний возраст – 55,2±1,3 года. Средняя продолжительность заболевания – 8,3±0,6 года. Контрольную группу составили 40 здоровых лиц (30 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 33,5±1,6 года). Всем пациентам были проведены общеклинические, лабораторно-инструментальные исследования, оценка активности заболевания по шкале ВАШ и индексам DAS28, SDAI, CDAI для установления диагноза РА.

У всех пациентов осуществлялся скрининг артериальной гипертонии (АГ) и классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: курения, гипер- и дислипидемии (определяли уровни общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов с расчетом уровня липопротеинов низкой плотности по формуле W.T. Friedewald и соавт. [13] и индекса атерогенности), избыточной массы тела (при индексе массы тела – ИМТ ≥25 кг/м^2), наследственности, сахарного диабета. Диагноз АГ устанавливался при трехкратном выявлении артериального давления выше 140 и 90 мм рт. ст. (в ходе госпитализации или по данным медицинской документации). Для всех пациентов рассчитывали 10-летний коронарный риск (риск развития ИБС) по фремингемской шкале. К «новым», или дополнительным, кардиоваскулярным факторам риска в настоящее время относят маркеры системного воспаления, показатели системы гемостаза, маркеры повреждения и дисфункции эндотелия и др.

Для определения эндотелина-1 как основного маркера эндотелиальной дисфункции сыворотка венозной крови пациентов исследована методом ИФА. В качестве реактива был использован набор ELISA KIT for ENDOTHELIN-1 (USA). Для оценки функционального состояния эндотелия выполнялось допплерографическое исследование плечевой артерии на комплексе Acuson 128 XP/10, оснащенного линейным датчиком 7 мГц, в пробах с реактивной гиперемией (эндотелийзависимый) и нитроглицерином (эндотелийнезависимый стимул); также определяли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии.

При статистической обработке результатов определяли характер распределения данных с использованием графического метода и критерия Колмогорова – Смирнова. Характер распределения считали нормальным при значении p>0,05.

Результаты и обсуждение

У 31 (31%) пациента зарегистрирована АГ I и II степени. Адекватную гипотензивную терапию среди них получали 15 (48,3%) больных. Выявленная частота АГ у пациентов с ревматоидным артритом близка к распространенности АГ в общей популяции (26,4%). Данные о классических кардиоваскулярных факторах риска представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости классических факторов риска у обследованных больных

Фактор риска	Частота, %
Курение	70
Гиперхолестеринемия (общий холестерин ≥5 ммоль/л	13
Низкий уровень ЛПВП (<1 ммоль/л для мужчин, <1,2 ммоль/л для женщин)	61
Высокий уровень ЛПНП (≥3,0 ммоль/л)	22
Гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов ≥1,7 ммоль/л)	13
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м^2)	29
Семейный анамнез раннего развития ССЗ	24
Сахарный диабет	-

Показатели липидного профиля у пациентов и лиц контрольной группы представлены в таблице 2.

У пациентов с РА уровень общего холестерина значимо ниже контрольного значения. Содержание липопротеинов низкой плотности и триглицеридов оказалось сопоставимым с соответствующими показателями здоровых лиц. Одновременно у больных РА отмечалось значительное снижение уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Это, по-видимому, и является причиной досто-

верно большего значения индекса атерогенности по сравнению с контролем. Таким образом, липидный профиль у пациентов с РА можно охарактеризовать как проатерогенный, что связано не с гиперлипидемией, а с низким уровнем липопротеинов высокой плотности.

Таблица 2

Показатели липидного спектра у обследованных больных

Показатель	Основная группа, n=100	Контрольная группа, n=40
ЛПВП (≥60 мг/дл)	51,9±2,8	69,2±3,7
ЛПНП (<100 мг/дл)	138,4±9,1	79,2±3,4
Триглицериды (≤150 мг/дл)	132,4±3,9	125,7±1,9
Холестерин (<200 мг/дл,)	219,6±4,7	175,2±8,6
Индекс атерогенности	4,13±1,11	2,65±0,77

Десятилетний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE у обследованных пациентов составил 1,0 [1,0; 2,0]%, что может считаться низким уровнем. При этом лишь 5 пациентов имели 10-летний фатальный риск 5% и более (от 5 до 7%).

Согласно полученным результатам, толщина комплекса интима-медиа каротидной артерии обладает важным прогностическим показателем в развитии кардиоваскулярных заболеваний. Данные о толщине комплекса интима-медиа сонной артерии у больных представлены в таблице 3.

Таблица 3

Толщина комплекса интима-медиа у обследованных больных

Показатель	Основная группа, n=100	Контрольная группа, n=40
ТИМ, мм: - слева - справа	 0,87±0,11* 0,82±0,14*	 0,53±0,08 0,51±0,17
Атеросклеротические бляшки (ТИМ >1,5 мм)	18,3 (11)	-

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с контролем.

Как видно из таблицы, у больных основной и контрольной групп имелись достоверные различия в показателях ТИМ слева и справа (p<0,05). Наряду с увеличением толщины комплекса интима-медиа у 18,3% больных основной группы были выявлены атеросклеротические бляшки.

Корреляционный анализ ТИМ, С-реактивного белка и индекса SDAI у у обследованных больных показал отрицательную связь, указывая на то, что индексы активности и маркеры воспаления являются показателями текущего воспалительного процесса, тогда как изменения ТИМ основываются на продолжительности заболевания. Исходя из этого, мы изучали взаимосвязь параметров ТИМ и возраста больных и длительности заболевания (рис. 1).

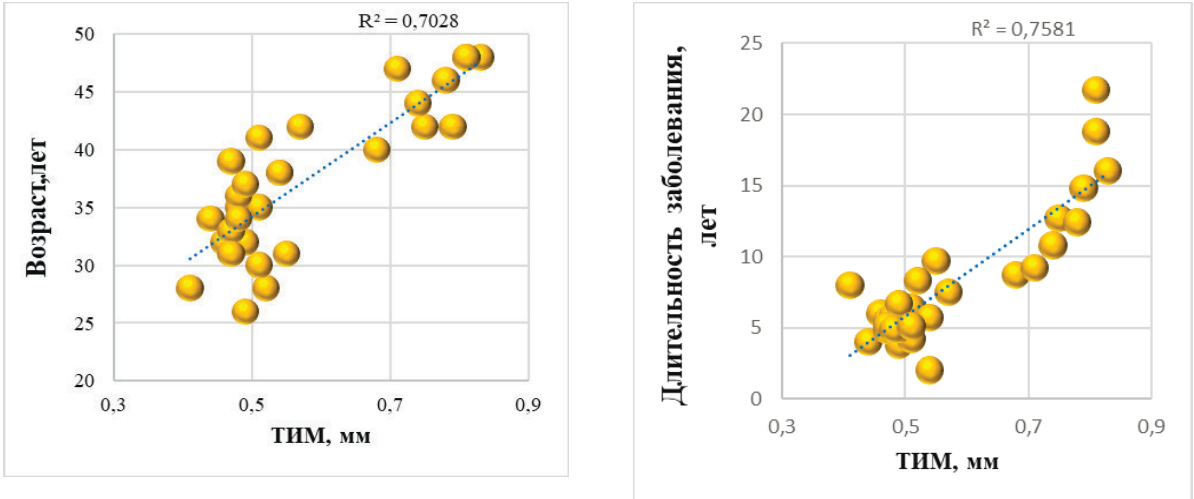


Рис. 1. Корреляционная связь между возрастом, длительностью заболевания больных с РА и ТИМ.

Таким образом, оценка дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с РА имеет большое прогностическое значение. Увеличение показателя ТИМ у обследованных больных свидетельствует о процессах атерогенеза, которые в дальнейшем приводят к развитию сердечно-сосудистых событий.

Результаты изучения функционального состояния эндотелия представлены в таблице 4. Достоверных различий в уровне ЭЗВД между группами не отмечено, однако доля пациентов со сниженной ЭЗВД (<10%) в группе больных с РА оказалась значимо большей (соответственно 47 и 18%, p<0,01). ЭНВД, отражающая реакцию сосудистой стенки в ответ на введение экзогенного нитрата, напротив, оказалась достоверно большей у больных с РА. Мы полагаем, что повышенная реактивность сосудистой стенки в ответ на нитроглицерин у больных с РА косвенно свидетельствует о дефиците эндогенного азота. Значимых корреляционных связей уровней ЭЗВД и ЭНВД с острофазовыми показателями и отдельными кардиоваскулярными факторами риска нами не выявлено. Однако ЭЗВД находилась в обратной зависимости от длительности РА (r=-0,236, p<0,05).

С целью оценки взаимосвязи показателей ТИМ каротидных сосудов и эндотелина-1 нами был проведен корреляционный анализ (рис. 2).

Таблица 4

Параметры функционального состояния эндотелия у обследованных больных

Показатель	Основная группа, n=100	Контрольная группа, n=40	p
Эндотелин-1, пг/мл	243,4±9,1	48,1±7,4	<0,001
FMD, %	7,3±1,7	8,9±1,6	0,007
Толщина стенки каротидной артерии, мм	0,52±0,1	0,46±0,1	0,003

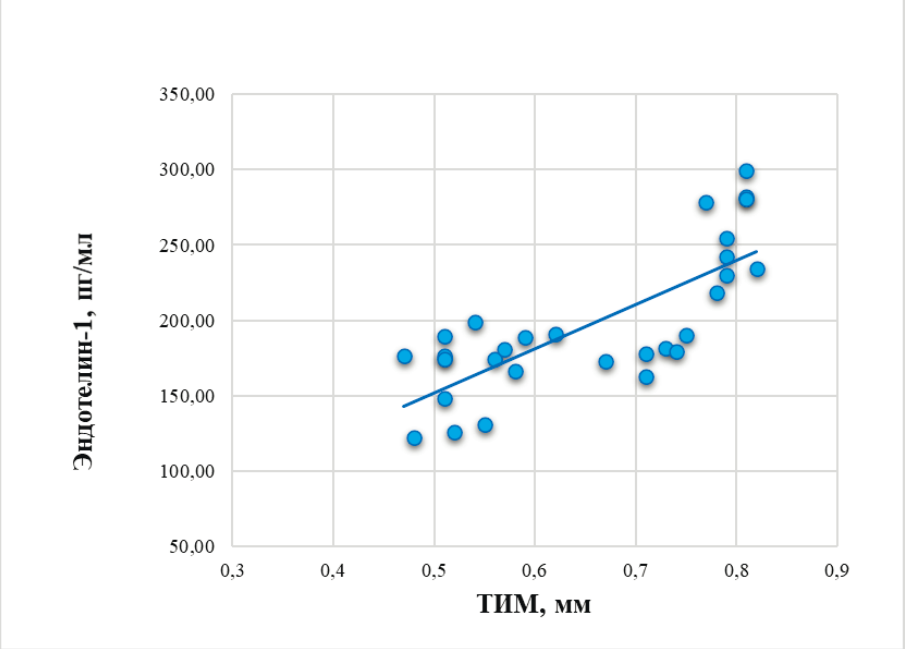


Рис. 2. Корреляционный анализ эндотелина-1 и ТИМ у больных РА (r=0,72).

Установлена сильная корреляция (r) в основной группе, что дает нам основание полагать о тесной взаимосвязи увеличения ТИМ на фоне дисфункции эндотелия сосудистой стенки. Учитывая тот факт, что увеличение ТИМ патогенетически обосновывается атерогенным механизмом, который основан, прежде всего, на воспалении сосудистой стенки, увеличение уровня эндотелина-1, как специфического маркера ЭД в нашем исследовании подтверждает данное предположение.

Таким образом, у больных основной группы отмечаются более выраженные показатели эндотелиальной дисфункции, которые сильно коррелировали с такими показателями, как длительность заболевания, индекс активности SDAI и ТИМ. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи дисфункции эндотелия с явлениями ремоделирования каротидных артерий, проявляющихся увеличением ТИМ, а также со стажем ревматоидного артрита и его активностью [1].

Выводы

1. Ревматоидный артрит может протекать с персистирующим малоактивным воспалением, а также волнообразно, когда периоды улучшения сменяются периодами обострения продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев и лет.

2. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения всех аспектов развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и связанных с ней кардиоваскулярных факторов риска у больных РА для учета при планировании терапии и оценки ее эффективности, а также прогнозировании течения заболевания.

Литература

1. Abdurakhmanova N, Akhmedov K, Jabbarov O et al. Clinical And Diagnostic Significance of Anti-Cd74 In Patients with Ankylosing Spondylitis of Uzbek Population. (2022).
2. An J, Alemao E, Reynolds K et al. Cardiovascular Outcomes Associated with Lowering Low-density Lipoprotein Cholesterol in Rheumatoid Arthritis and Matched Nonrheumatoid Arthritis. J Rheumatol.2016;43:1989-96. doi:10.3899/jrheum.160110 pmid:27585690Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
3. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis.2015;74:998-1003. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204531 pmid:24458537Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
4. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum.2008;59:1690-7. doi:10.1002/art.24092 pmid:19035419CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
5. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis.2012;71:1524-9. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200726 pmid:22425941Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
6. Chung CP, Giles JT, Kronmal RA et al. Progression of coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: comparison with participants from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arthritis Res Ther.2013;15:R134. doi:10.1186/ar4314 pmid:24286380CrossRefPubMedGoogle Scholar
7. Fine NM, Crowson CS, Lin G Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. Ann Rheum Dis.2014;73:1833-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203314 pmid:23873875Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
8. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? Ann Rheum Dis.2008;67:64-9. doi:10.1136/ard.2006.059980 pmid:17517756Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
9. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.2007;57:125-32. doi:10.1002/art.22482 pmid:17266100CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. New Engl J Med.2005;352:1685-95. doi:10.1056/NEJMra043430 pmid:15843671CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
11. Løgstrup BB, Deibjerg LK, Hedemann-Andersen A, Ellingsen T. Left ventricular function in treatment-naive early rheumatoid arthritis. Amer J Cardiovasc Dis.2014;4:79-86. pmid:25006535PubMedGoogle Scholar
12. Rakhimova MB, Akhmedov KS. The impact of sequelae of covid-19 on the course of ankylosing spondylitis. Central Asian J Med.2021;4:58-63.
13. Rakhimova MB, Akhmedov KS, Turaev YA. Endothelial dysfunction as a link in the pathogenesis of ankylosing spondylitis against the background of a new coronavirus infection. ACADEMICIA: An Int Multidisciplinary Res J.2021;11(3):2493-8.

ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОГО ПОРАЖЕНИЯ НА ФОНЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С.

Цель: *изучение состояния вазорегулирующей функции и оценка основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом с различной степенью активности процесса и клиническими проявлениями.* ***Материал и методы:*** *обследованы 100 больных ревматоидным артритом. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев. Повреждение эндотелия оценивали по концентрации эндотелина-1 и показателям потокозависимой вазодилятации.* ***Результаты:*** *у больных ревматоидным артритом обнаружено снижение потокозависимой вазодилятации ($p<0,05$) и увеличение концентрации эндотелина-1 ($p<0,01$). Отмечено влияние активности, наличия системных проявлений и длительности ревматоидного артрита на выраженность повреждения эндотелия и нарушение регуляции сосудистого тонуса.* ***Выводы:*** *определение уровня эндотелина-1 в крови может использоваться для диагностики повреждения эндотелия при ревматоидном артрите.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярный риск.*

Сведения об авторе

Рахимова Мадина Боходировна, к.м.н., ст. преп. каф. внутренних болезней в семейной медицине №2 ТГМУ. Тел: +998915451514, madinka.rakhimova@gmail.com, https://orcid.org/0009-0009-6804-4265