

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ

С.М. Мухаммадиева, М.З. Ризамухамедова, М.М. Ташпулатова

Ташкентская медицинская академия

Республика Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2

Целью исследования было изучение влияния метотрексата (МТ) на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом (РА). Нами было обследовано 102 больных с РА.

Дуплексное исследование экстракраниального отдела сонных и позвоночных артерий показало у больных РА в молодом возрасте извитость сонных и позвоночных артерий в 31,4% случаев с нахождением атеросклеротических бляшек в 10,78% случаев, увеличение ТИМ выявлено при исследовании брахиоцефальных артерий у 29,4% с возрастными колебаниями. Патологическая реактивность регистрировалась чаще впервые годы от начала заболевания и через 10 лет, тогда как в интервале от 5 до 10 лет функция эндотелия у больных чаще была нормальной. Также у больных принимавших МТ больше 2 лет чаще выявлялось патологическая реактивность.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH METHOTREXATE

S.M. Mukhammadieva, M.Z. Rizamukhamedova, M.M. Tashpulatova

Tashkent medical academy

2 Farabi St., 100109, Tashkent, Uzbekistan

The aim of the work to study endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with Methotrexate (MTX). The subjects of the study were 102 patients with RA.

The Duplex study of extracranial section sleep and vertebral artery have shown beside sick RA in young age извитость сонных и позвоночных артерий в 31,4% events with finding atherosclerotic plaque in 10,78% events, increase SUBJECT is revealed at study brahiocefalic artery beside 29,4% with age oscillation. Pathologic reactivity registered more often for the first time years from begin diseases and in 10 years then in interval from 5 before 10 years function of endothelia beside sick more often was normal. Also beside sick taken MTX more 2 years were more often revealed pathological reactivity.

Keywords: Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothelial dysfunction

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита (РА) используют очень большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами общими механизмами, действия которых является способность подавлять развитие воспаления [1, 3].

Среди современных лекарственных средств, используемых для лечения РА, а также других ревматических и не ревматических воспалительных заболеваний особое место занимает метотрексат (МТ).

По отношению других эффектов МТ со стороны кардиоваскулярной системы существует мнение, что у пациентов с РА, леченных МТ, наблюдается снижение кардиоваскулярной летальности примерно на 60%, по сравнению с пациентами, получившими другие базисные противовоспалительные препараты [2], при этом благоприятное действие МТ на сердечно-сосудистую систему (ССС) могут быть связаны с основными фармакологическими эффектами этого препарата, а именно усилением образования аденозина. Установлено, что аденозин взаимодействуя с аденозиновыми рецепторами макрофагов, активирует ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте холестерина из сосудистой стенки в печень [6].

В тоже время имеются данные о том, что у пациентов с РА, уже имеющих атеросклеротическое поражение сосудов, прием МТ ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярной летальности [5, 7, 8].

Следует отметить, что в литературе нет указаний на характер влияния МТ на функциональное состояние ССС, в частности кардиодинамические показатели в развитии кардиоваскулярных поражений у больных РА.

Исходя из этого целью исследования явилось изучение влияния МТ на показатели эндотелиальной дисфункции у больных РА.

Материалы и методы исследования: Нами были обследованы 102 больных РА находящихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Республиканского ревматологического Центра на базе I клиники ТМА. Диагноз РА верифицирован на основе классификационных критериев, предложенной Американской ревматологической ассоциации (АРА) [1987]. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц среднего возраста.

Среди обследованных 102 больных мужчин было – 10 (9,8%), женщин 92 (90,2%), больные молодого возраста до 30 лет составили более половины обследованных (54% случаев), остальные были среднего возраста – 46%.

В обследованной популяции больные с давностью болезни от 1 до 5 лет составили наибольшую группу (38,3%), на втором месте были больные РА с давностью болезни от 5 до 10 лет (34%). Если взять в совокупности до 5 лет в целом – этот показатель составил 56,0%. 66,7% больных применяли базисный препарат МТ, остальные 34 больных (33,3%) не получали МТ. Средняя доза (медиана) МТ за период исследования составляла 7,5 мг. Преднизолон принимали 80% больных в средней дозе 5,0 мг.

Изучение серопринадлежности по ревматоидному фактору (РФ) показало, что серопозитивное течения РА с определением РФ в общей популяции установлено у 67 больного (65,7%), а среди женщин данный показатель составил около 63%, мужчин несколько более 70%. Степень серопозитивности по титру РФ как в общей популяции, так у женщин и

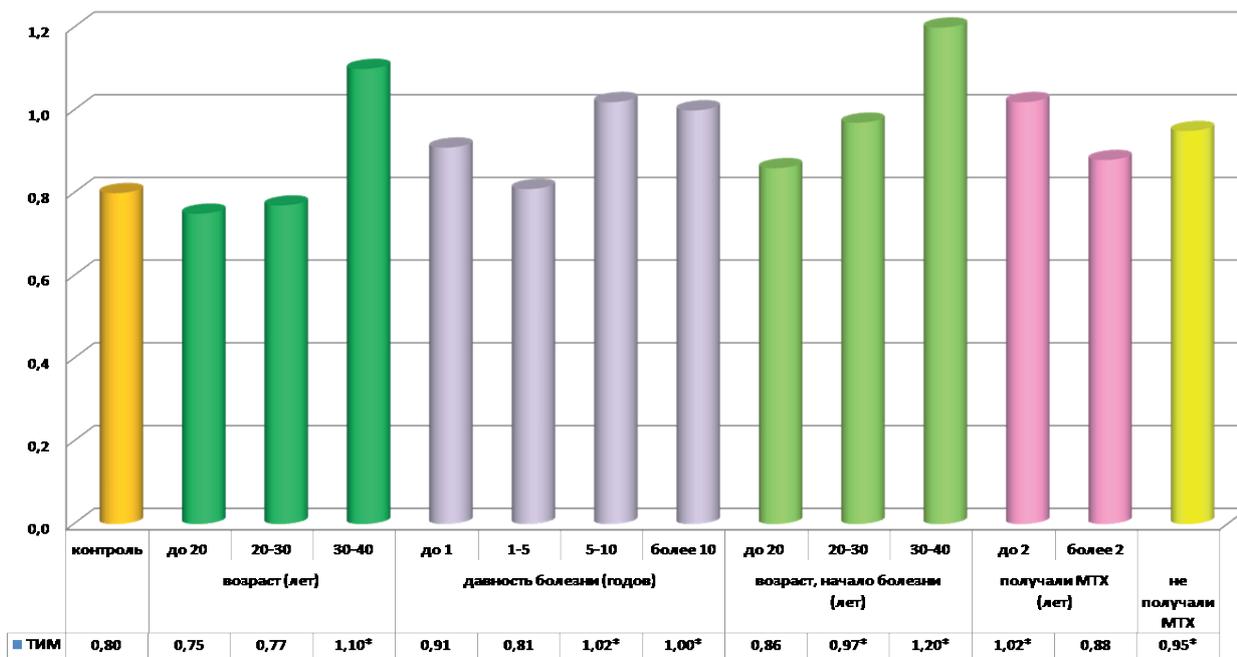


Рис.1. Показатели ТИМ у больных ревматоидным артритом молодого возраста

мужчин в большинстве случаев (соответственно 42,2%, 43,4%, 30%) была выраженной. Умеренная серопозитивность отмечено у 13,7%, а более высокая степень в 9,8% случаев. У остальных – 35 больных (34,3%) имело место серонегативное течение с отсутствием РФ.

Известно, что в совокупности клинико-лабораторных сдвигов определяется суммарная активность воспаления, среди обследованных больных РА преобладала II степень активности воспалительного процесса – у 67,6% обследованных. У остальных больных степени имело место умеренная – I степень активности (19,6%) и высокая III степень активности (18,3%) воспалительного процесса. У мужчин сравнительно больше имело место I степень активности, тогда как у женщин II степень активности.

Системные проявления РА обнаружены у 21 больных РА, что соответствует 20,6%, из них внесуставные поражения у 8 больных (7,8%) к общей популяции 102 больных, и типа ревматоидных узелков у 13 больных, причем во всех случаях у женщин. Обнаружение системных поражений и проявлений РА указывает на подверженность поражению других органов и систем. В данном контексте изучение состояния сердечно-сосудистой системы является актуальной.

Наиболее ранним признаком атеросклеротического поражения сосудов является эндотелиальная дисфункция [7], устанавливаемая по нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации.

Ультразвуковое исследование сосудов экстракраниального отдела сонных и позвоночных артерий, плечевой артерии выполняли на дуплексном аппарате SonoScapeSSI 5000 (Китай) по методу D. Selermajer и соавт. [4] линейным датчиком 7,11МГц, конвекс датчиком 3,5МГц, кардиальным датчиком 2,5-5,0МГц с определением извитости сосудов, линейной скорости кровотока, с анализом структуры стенок сосудов, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) и степени стеноза. Нормальной считали величину ТИМ не более 0,9 мм.

Нами проведено дуплексное исследование экстракраниального отдела сонных и позвоночных артерий выполняли с определением извитости сосудов, линейной скорости кровотока

тока с анализом толщины комплекса интима-медиа, наличия атеросклеротических бляшек и степени стеноза нормальной считали величину ТИМ не более 0,9 мм (рис. 1).

Как видно из представленного рисунка, изменения сонных и позвоночных артерий у больных РА в молодом возрасте характеризовались увеличением ТИМ, не редким нахождением атеросклеротических бляшек, извитостью сонных и позвоночных артерий. При дуплексном исследовании бронхоцефальных артерий увеличение ТИМ выявлено у 29,4% больных РА.

Увеличение ТИМ было чаще у больных старше 30 лет ($P < 0,01$), не зависело от давности болезни, ассоциировалось с серопозитивным вариантом течения РА ($P < 0,05$), также ассоциировалось увеличением ТИМ с возрастом начала болезни – при начала болезни после 20 лет достоверно увеличивалось ($P < 0,01$). У больных принимавших МТ в течение до 2-х лет показатели были выше ($P < 0,05$), чем у не принимавших МТ, что связано скорее всего применением индуцирующих доз ремиссии, что подтверждается снижением показателей у больных более длительно принимавших. В группе больных не принимавших МТ показатели ТИМ было достоверно ниже ($P < 0,05$).

У всех больных РА определялись УЗ признаки изменения в стенке плечевой артерии. Плечевая артерия в большинстве случаев имела неровный внутренний контур, выявлено неравномерное утолщение КИМ, а у 5% больных были выявлены пролонгированные неравномерные пристеночные гиперэхогенные наложения, без стенозирования сосуда. Достоверно шире, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), был просвет плечевой артерии как в диастолу, так и в систолу. Достоверно снижен относительный систолический прирост (ОСП), что свидетельствовало об увеличении жесткости стенки плечевой артерии у больных РА, вероятно, связанном с морфологическими изменениями в ней [4] (таблица 1).

Более широкий просвет плечевой артерии у больных РА коррелировал с уровнем СРБ, титром РФ, величиной холестерина, триглицеридов, что согласуется с данными других авторов [2].

У больных РА при проведение пробы с реактивной гипер-

Таблица 1

Характеристика просвета плечевой артерии у лиц контрольной группы и больных РА (M±m)

Показатель	Контроль (n=20)	Больные РА (n=36)	P
PCd см	0,34±0,0023	0,41±0,012*	<0,01
PCc см	0,37±0,01	0,45±0,031*	<0,05
ОСП	0,066±0,04	0,41±0,013*	<0,01
Vp см/с	97±3,57	88±3*	<0,05
Vm см/с	26,8±1,23	32±1,1*	<0,05
Voбмл/мин	2,25±0,25	3,31±0,13*	<0,05
% PCd 15	11,56±0,76	0,5±0,34*	<0,01
% PCd 60	13,4±1,12	8,1±0,60*	<0,01
%Vp 15	21±4	17±3*	<0,05
%Vm 15	47±7	45±6*	<0,05
%Voб15	51±7	48±7*	<0,05

Примечание:
 PCd – просвет сосуда в диастоле
 PCc – просвет сосуда в систоле
 Vp – пиковая скорость
 Vm – средняя скорость
 Voб – объемная скорость

мией отмечена, достоверно меньшая максимальная вазодилатация по сравнению с контрольной группой. Она составила в среднем 8,1±0,60%, в то время как у здоровых лиц равнялась – 13,4±1,12%. Средние значения скоростей кровотока Vp, Vm, Voб достоверно возрасли, начиная с 15-й сек снятия окклюзии. На основании анализа ответа сосудистой стенки на пробу с реактивной гиперемией к I группе были отнесены больные с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии (64,8%) [4]. Данную реактивность следует считать нормальной. Ко II группе были отнесены больные с вазоспастической реакцией (35,2%). Этот тип реагирования явилось

как патологический.

Анализ реактивности плечевой артерии в зависимости от клинических проявлений РА показал, что больные не отличались между собой по характеру течения заболевания, активности процесса, наличию внесуставных проявлений, серопренадлежности (таблица 2).

В то же время выявлено различие между исследуемыми группами в зависимости от длительности заболевания. Патологическая реактивность регистрировалась чаще в первые годы от начала заболевания и через 10 лет, тогда как в интервале от 5 до 10 лет функция эндотелия у больных чаще была

Таблица 2

Типы реагирования плечевой артерии при проведение пробы с реактивной гиперемией у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических проявлений

Клиническая характеристика больных с РА		Типы реагирования ПА			
		I n=36		II n=66	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Течение	Быстро прогрессирующий	1	2,77	3	4,55
	Медленно прогрессирующий	35	97,22	63	96,45
Серопозитивность по РФ	Серопозитивный	21	58,33	40	60,6
	Серонегативный	15	41,66	26	39,4
Активность, степень	1	6	16,66	10	15,1
	2	23	63,88	42	63,6
	3	7	19,44	4	6,06
Возраст больных, лет	До 20 лет	12	33,33	18	27,3
	20-30 лет	16	44,44	44	66,66
	30-40 лет	8	22,22	4	6,06
Длительность заболевания, лет	1-5 лет	9	25	10	15,1
	5-10 лет	9	25	51	77,3
	>10 лет	18	50	5	7,6
Внесуставные проявления	имеются	7	19,44	12	18,2
	Нет	29	80,55	54	81,8
Базисная терапия	с МТ	20	55,55	48	72,7
	без МТ	16	44,44	18	27,3

Примечание: *P<0,05 достоверное различие между группами с МТ и без МТ

нормальной. Также у больных принимавших МТ больше 2 лет чаще выявлялась патологическая реактивность.

Выводы:

1. Кардиальная патология часто протекает субклинически – при этом клинические изменения со стороны сердца, как правило, минимальные и редко выходят на первый план в общей картине болезни.
2. У больных РА молодого возраста применение метотрексата чаще ассоциировалось увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и извитостью сонных и позвоночных артерий у 31,4% больных.
3. Атеросклеротические бляшки обнаружены в 1,5 раза чаще на фоне применения метотрексата, с локализацией главным образом, в устье внутренней сонной артерии. Стенозы сонных артерий у больных РА были гемодинамически незначимы.

Таким образом, у больных РА получавших МТ имеет место частое развитие эндотелиальной дисфункции, ассоциированной со структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, свидетельствующим о раннем развитии атеросклероза и морфофункциональных изменений со стороны сердца

у значительной части лиц молодых больных (36,3%). Эти данные указывают на необходимость применения патогенетических средств при применении МТ кардиопротекторного и метаболического характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация Ревматологов России. // Клинические рекомендации «Лечение ревматоидного артрита» – Москва. – 2004.
2. Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. // Научно-практическая ревматол., – 2003, №4, С. 17-19.
3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза. // РМЖ – 2008; №15, С. 509-517.
4. Терегулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Салихов И.Г. К методологии проведения пробы и оценки эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. // Эхокардиография, – 2004, №3, С. 217-221.
5. De Bree A., Verschuren V.M.M., Kromhout D., Kluijtmans L.A.J., Blom H.J. Homocysteine determinants and the evidence to what homocysteine determines the risk of coronary heart disease. // *Pharm. Rev.* – 2010.V. 54.P. 599-618.
6. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. // *Rheum Dis Clin North Amer.* – 2009.V. 27 P. 269-281.
7. Jensen O.K., Rasmussen C., Mollerup F. et al. hyperhomocysteinemia influence of methotrexate treatment and folic acid supplementation. // *J Rheumatol.* – 2012. V. 29. P. 1615-1618.
8. Landewe R.B.M., Van Den Borne B.E., Breedveld F.C., Dijkmans B.A. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. // *Lancet.* – 2008. V. 355. P. 1616-1617.

Поступила в редакцию 18.10.2015