

УДК 616.1-06:616.72-002.77

Комарова Е.Б.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА*ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск*

Резюме: для изучения изменений показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, ICAM-1 у больных с ревматоидным артритом (РА) в зависимости от степени активности заболевания и уровня АЦЦП в крови было обследовано 194 пациента с РА. Исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса было выполнено по методике Целермайера-Соренсена, 1992г., определение уровня ICAM-1 и АЦЦП в крови – с помощью ИФА. С ростом степени активности ревматоидного артрита ухудшаются показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса на 30%, а уровень ICAM-1 в крови увеличивается. У больных ревматоидным артритом с высоким уровнем АЦЦП концентрация ICAM-1 в крови повышена на 15%.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, молекула адгезии, активность ревматоидного артрита.

*Komarova E.B.***CHANGES OF ENDOTHELIAL REGULATION OF VASCULAR TONUS AND INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE DEPENDING OF THE SEVERITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Summary: Changes the indicators of endothelial regulation of vascular tone, ICAM-1 in dependence on the disease activity and the level of anti-CCP in the blood were studied in 194 patients with rheumatoid arthritis (RA). The indicators of endothelial regulation of vascular tone were measured with the help of method of Celermajer-Sorensen, 1992. Concentration of ICAM-1 and anti-CCP in the blood were measured by ELISA. The indexes of endothelial dysfunction worsened by 30% and the concentration of ICAM-1 in the blood increased when the degree of activity of rheumatoid arthritis was a high. In patients with high levels of anti-CCP concentration of ICAM-1 in the blood increased by 15%.

Key words: rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, adhesion molecule, the activity of rheumatoid arthritis.

Введение. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) увеличен на 50%, уровень смертности среди этих пациентов также в два раза выше, чем в общей популяции [1, 6]. Одним из общих звеньев патогенеза ССЗ и РА является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая инициируется аутоиммунным воспалительным процессом при РА [1], повреждает эндотелий сосудов, ведет к прогрессированию болезни с развитием висцеральной патологии [4]. На современном этапе кроме инструментальной диагностики выявления ЭД [3] дополнительно используют определение биомаркеров ЭД, одними из которых являются молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1). Экспрессия ICAM-1 происходит при активации воспалительных цитокинов, тесно коррелирует с синовиальным воспалением и способствует развитию висцеральных осложнений при РА [7].

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) являются не только высокочувствительным и высокоспецифичным методом ранней диагностики РА, но и маркером неблагоприятного прогноза костно-деструктивных изменений в суставах [9] и тяжести клинической картины у пациентов с РА [5].

Выявление особенностей изменений показателей ЭД у пациентов РА в зависимости от тяжести течения заболевания позволит прогнозировать риск ССЗ, подбирать комплексное лечение, что является актуальной задачей современной ревматологии.

Цель исследования: изучить изменения показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, ICAM-1 у пациентов с РА в зависимости от степени активности заболевания и уровня АЦЦП в крови.

Материалы и методы: в условиях ревматологического отделения Луганской областной клинической больницы было обследовано 194 больных с РА (верификация диагноза согласно критериям ACR/EULAR, 2010). У всех пациентов была исследована эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса (методика Целермайера-Соренсена, 1992г.), которая выявила наличие ЭД у обследованных пациентов: уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) меньше 10%, эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) меньше 15%, коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К) $< 0,59$ [3]. Среднее значение ЭЗВД у обследованных больных РА составило $9,2 \pm 2,3$ %, ЭНВД – $13,9 \pm 2,9$ %, К – $0,37 \pm 0,21$. Иммуноферментным анализом определялся иммунологический маркер ЭД – ICAM-1 с помощью исследовательского набора (Diacclone, Франция) и уровень АЦЦП (Euroimmun, Германия).

Среди обследованных больных РА преобладали женщины 168 (86,6%), мужчин было 26 (13,4%). Средний возраст составил $40,12 \pm 10,2$ лет, средняя длительность заболевания РА была $4,22 \pm 3,43$ года. В зависимости от степени активности течения РА все обследованные пациенты были распределены на 3 группы: в I группу (минимальной) степени активности (по критериям EULAR DAS28 $\leq 3,2$) вошли 20 пациентов (10,3%), во II группу (умеренная степень, DAS28 3,3-5,2) – 89 больных (45,9%), в III группу (высокая степень, DAS28 $> 5,2$) – 85 больных (43,8%). В зависимости от уровня АЦЦП в крови [8] 155 больных, у которых определяли этот показатель, были разделены на 2 группы: 1 группу («-» АЦЦП отрицательных или низко положительных по уровню АЦЦП (≤ 40 МЕ/мл) составили 53 пациента (34,2%), во 2 группу высоко положительных АЦЦП (> 40 МЕ/мл) вошло 102 больных (65,8%).

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, версия 8.0 (StatSoft, USA). Использовались непараметрические методы: медиана (Me), нижний и верхний квартиль (LQ; UQ), тест Манна-Уитни (U), критерий Крускала-Уоллиса (KW), коэффициенты корреляции Спирмена (R), статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: Анализ изменений показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и уровня ICAM-1 в крови в зависимости от степени активности РА установил (табл. 1), что более низкие показатели ЭЗВД и ЭНВД были в III группе пациентов по сравнению с I группой ($Z=2,01$ $p=0,04$; $Z=2,32$, $p=0,02$, соответственно), но статистически они не отличались от показателей II группы ($p>0,05$), также не отличались показатели при сравнении I и II групп ($p>0,05$).

Таблица 1

Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и уровня ICAM-1 в зависимости от степени активности РА, Me (LQ; UQ)

Показатели	Группы по степени активности			KW	p
	I	II	III		
ЭЗВД	9,7 (9,27;11,74)	9,3 (8,78;10,8)	9,2 (6,83; 10,8)*	5,98	0,05
ЭНВД	15,5 (14,19;16,7)	15 (13,5;16,72)	14,01* (12,65;16,25)	8,06	0,02
К	0,46 (0,39;0,69)	0,38 (0,31;0,51)	0,31 (0,22; 0,44)*#	12,67	0,002
ICAM-1, нг/мл	7,4 (4,5;8,03)	7,01 (6,7; 9,8)*	8,9 (7,8; 10,4)*	12,95	0,002

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению с группой I по критерию Манна-Уитни; # – $p<0,05$ по сравнению с группой II по критерию Манна-Уитни.

Показатель К был наименьшим в III группе по сравнению с I и II группами ($Z=2,24$, $p=0,025$; $Z=2,04$, $p=0,04$, соответственно), однако статистически значимой разницы между I и II группой не было установлено ($p>0,1$).

Уровень ICAM-1 в крови был самым низким в I группе и статистически значимо отличался от показателей II и III групп ($Z=3,38$, $p=0,001$; $Z=2,91$, $p=0,004$, соответственно), при сравнении II и III групп различий не выявлено.

При дисперсионном анализе ANOVA (критерий Крускала-Уолллиса) было установлено влияние степени активности РА на все показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и уровень ICAM-1 у обследованных больных РА (табл. 1), причем с большей силой степень активность РА влияла на показатель К и концентрацию ICAM-1 в крови.

Анализ корреляционных связей показателей сосудисто-двигательной функции эндотелия, ICAM-1 по группам активности РА показал, что у больных I группы показатель DAS28 имел прямую корреляционную связь с концентрацией ICAM-1 в крови ($R=0,25$, $p<0,01$), но с остальными показателями ЭЗВД, ЭНВД, К не было установлено статистически значимых взаимосвязей ($p>0,05$). У больных II группы показатель DAS28 имел прямую корреляцию умеренной силы с уровнем ICAM-1 ($R=0,45$, $p<0,001$), с остальными показателями ЭЗВД, ЭНВД и К не было установлено статистически значимых взаимодействий ($p>0,05$). У больных III группы показатель активности DAS28 имел взаимосвязи со всеми показателями сосудисто-двигательной функции эндотелия и уровнем ICAM-1, а именно сильную прямую корреляцию с уровнем ICAM-1 ($R=0,52$, $p<0,01$), умеренной силы обратные связи с показателями ЭЗВД, ЭНВД и К ($R= -0,30$, $p<0,01$; $R= -0,25$, $p<0,01$; $R= -0,21$, $p<0,01$, соответственно).

При анализе показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, уровня ICAM-1 в крови в зависимости от уровня АЦЦП было установлено (табл. 2), что имелась тенденция к уменьшению ЭЗВД, ЭНВД и К в группе «+» АЦЦП, не достигшая, однако, статистической значимости ($p>0,05$). Содержание ICAM-1 в крови пациентов группы «+» АЦЦП было выше чем в группе «-» АЦЦП ($Z=2,01$, $p=0,04$).

Дисперсионный анализ ANOVA (критерий Крускала-Уолллиса) не установил влияния уровня АЦЦП в крови на показатели ЭЗВД, ЭНВД, К, но выявлены различия по концентрации ICAM-1 в крови больных РА (табл. 2).

Таблица 2

Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, концентрации ICAM-1 в крови в зависимости от уровня АЦЦП, Ме (LQ; UQ)

Показатели	Группы пациентов с РА		KW	p
	«-»АЦЦП	«+»АЦЦП		
ЭЗВД	9,79 (8,3;11,43)	9,3 (8,1;11,43)	0,087	0,77
ЭНВД	15,38 (13,5;16,9)	14,95 (12,7;16,3)	0,26	0,61
К	0,437 (0,3;0,62)	0,35 (0,24;0,62)	0,31	0,58
ICAM-1, нг/мл	7,88 (7,2; 9,04)	8,52 (7,7; 10,1)*	5,01	0,042

Примечание. * - различие достоверно между группами $p<0,05$ по критерию Манна-Уитни.

Анализ корреляционных связей показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, ICAM-1 по группам АЦЦП у обследованных больных РА показал, что в группе «-» АЦЦП не было установлено взаимосвязей между уровнем АЦЦП в крови и показателями ЭЗВД, ЭНВД, К, ICAM-1 в крови ($p>0,1$). У больных в группе «+» АЦЦП уровень антител был взаимосвязан с уровнем ICAM-1 ($R=0,21$, $p<0,05$), имел тенденцию к обратной корреляционной связи с показателями ЭЗВД, ЭНВД, не достигшую статистической значимости ($p>0,05$), с показателем К не было установлено корреляционных связей.

Таким образом, степень активности РА влияла на все показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и уровень ICAM-1 в крови, с ростом степени активности уменьшались показатели ЭЗВД, ЭНВД и К на 30%, увеличивалась концентрация ICAM-1 в крови в 1,5 раза. У пациентов с уровнем АЦЦП > 40 МЕ/мл уровень ICAM-1 в крови был на 15% выше. Показатели ЭД не зависели от уровня АЦЦП в крови в нашем исследовании. Ухудшение эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных с высокой степенью активности РА и повышенный уровень ICAM-1 у пациентов с высоким содержанием АЦЦП в крови способствует развитию у данной категории пациентов высокого риска ССЗ и развитию висцеральной патологии, что совпадает с рядом других исследований [2, 4, 5]. Пациенты с высокой степенью активности РА и высоким уровнем АЦЦП нуждаются в усилении базисной

терапии и комплексном лечении для снижения риска развития ССЗ и улучшения качества жизни.

Выводы:

1. У пациентов с умеренным и высоким индексом активности РА показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса ЭЗВД, ЭНВД и К снижены на 30%, а концентрация ICAM-1 в крови увеличена в 1,5 раза.
2. У больных РА с уровнем АЦЦП > 40 МЕ/мл в крови концентрация ICAM-1 в крови на 15% выше, чем у пациентов с низким уровнем АЦЦП.

Литература:

1. Дурова О.А. Содержание цитокинов у женщин с ревматоидным артритом и начальными проявлениями атеросклероза [Электронный ресурс] / О.А. Дурова, Н.В. Ларева // Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - №4. - С. 20-23. - Режим доступа: <http://www.chitgma.ru/zmv2/journal/2014/4/4.pdf>
2. Глазун Л. О. Особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом, взаимосвязь изменений с функциональным состоянием эндотелия / Л.О. Глазун, Э.Н. Оттева, Н.В. Зеленева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 2. - С.102-110.
3. Лелюк В.Г. Ультразвуковая оценка состояния периферической артериальной системы в норме и при патологии. Методическое руководство / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. - Москва, 2005. - 40 с.
4. Галютіна О.Ю. Функція ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з факторами ризику ІХС / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - Т. 2/1 (11). - С. 632-637.
5. Яременко О.Б. Клиническая и лабораторная характеристика РА в зависимости от наличия анти ЦЦП / О.Б. Яременко // Укр. Ревмат. Журнал. - 2008. - №4(34). - С.51-55.
6. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST_RA study / A. Naranjo [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2008. - Vol. 10. - P. 30.
7. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction / W. Foster [et al.] // Rheumatology. - 2009. - Vol. 48(3). - P. 285 - 288.
8. Kirksey D. Cyclic Citrullinated Peptide Antibody [Электронный ресурс] / Duane Kirksey, Eric B. Staros // Medscape Reference: Aug 2, 2012. Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/2094136-overview>.
9. Valesini G. Anticitrullinated protein /peptide antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems / G. Valesini, C. Alessandri // Arthritis. Res. Ther. - 2009. - Vol. 11. - P. 125.