АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ

ім. акад. М.Д. СТРАЖЕСКА

ЛИСЕНКО Наталія Володимирівна

УДК: [616.72-002.77: 616.8-009.865]-07-08

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ВИЯВІВ, СТАНУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ ІЗ СИНДРОМОМ РЕЙНО

14.01.12 – Ревматологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ - 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна МНО України

Науковий керінік:

доктор медичних наук, професор **Яблучанський Микола Іванович,** Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна МНО України, завідувач кафедри внутрішних хвороб.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Свінціцький Анатолій Станіславович,** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри госпітальної терапії №2;

доктор медичних наук, професор **Ігнатенко Григорій Анатолійович,** Донецький державний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.

Провідна установа:

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра факультетської терапії та ендокринології.

Захіст відбудеться «____»_____2002 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України (03680, м.Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дісертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України (03680, м.Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий «____»_____2002 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Синдром і хвороба Рейно залишаються однією з важливих проблем клініки внутрішніх хвороб [Tan F., Arnett F., 2000, Knapik-Kordecka M., Wysokinski W., 2000]. Синдром Рейно (СР) зустрічається приблизно в 70 патологічних станах, один з найбільш частих і важливих серед яких - ревматоїдний артрит (РА) [Coffman J., 2000; Saraux A. et al., 1996]. Відомості про поширення СР суперечливі [Knapik-Kordecka M., Wysokinski W., 2000]. Що стосується РА, то згідно з даними Фремінгемського обстеження цей синдром зустрічається в 7.2% хворих [Brand F. et al., 1997].

На сьогодні не сформовано єдиної думки про патогенетичні механізми СР, особливо щодо РА [Palesch Y. et al., 1999; Schuhfried O. et al., 2000]. Вважають, що, крім запального процесу, який лежить в основі РА, важливе значення в розвитку СР належить вазоконстрикторним субстанціям - катехоламінам, ендотеліну-1 (ЕТ-1) і 5-гідрокситриптаміну [Smyth A. et al., 2000; Chung M. et al., 1999], як тригерним механізмам в реалізації судинної відповіді на холодове та емоційне навантаження [Pancera P. et al., 1999; Watson H. et al., 1999]. Та обставина, що СР виявляється у спазмі пальцевих артеріальних судин, привернула увагу дослідників до ЕТ-1 як одного з найбільш вірогідних "винуватців" цього процесу [Knapik-Kordecka M. et al., 2001]. У світлі цих даних висловлюються припущення про ефективність лікування хворих з синдромом Рейно ніфедипіном [Popivanov D. et al., 1999].

Комплексне дослідження клінічних виявів, особливостей запального процесу та змін у показниках функціонального стану ендотелію, в тому числі в умовах доповнення стандартної терапії вазодилятаторами при СР, у хворих на РА до цього часу не проводилося.

У зв'язку з недостатнім вивченням клінічних виявів, запального процесу та функції ендотелію у хворих РА, асоційованим зі СР, виникає нагальна потреба цілеспрямованого їх вивчення. При цьому особливий інтерес викликають показники стану ендотелію, його вазоконстрикторної – ЕТ-1 і вазодилятуючої субстанції – вторинного месенджеру оксиду азоту (NO) – циклічного гуанозінмонофосфата (цГМФ), як у базальних умовах, так і після впливу холодового навантаження. Виходячи з того, що фармакотерапія СР традиційно базується на вживанні препаратів із вазодилятуючим ефектом [Popivanov D. et al., 1999], доцільним є спеціальне вивчення необхідності доповнення лікувального арсеналу РА при асоціюванні з СР його "золотим стандартом" [Popivanov D. et al., 1999] ніфедипіном .

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішніх хвороб факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна “Функціональні проби й інтерпретація досліджень варіабельності серцевого ритму”(№

державної реєстрації 0100U003327). Автор є співвиконавцем вказаної науково-дослідної теми.

Мета і задачі дослідження. Метою дослідження є встановлення клінічних особливостей, закономірностей змін та взаємозв'язків у змінах показників запального процесу та функціонального стану ендотелію при РА, асоційованому з СР, до й після доповнення стандартної терапії ніфедипіном для підвищення якості діагностики та ефективності лікування хворих.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних виявів РА, асоційованого з СР.
2. Встановити закономірності змін показників запального процесу та гуморальних факторів системи імунітету у хворих на РА, асоційований із СР.
3. Визначити зміни показників функціонального стану ендотелія, в тому разі їх реакції у відповідь на холодове навантаження, у хворих на РА, асоційований із СР.
4. Оцінити ефективність ніфедипіна в терапії хворих на РА, асоційований із СР, за змінами клінічних проявів захворювання, показників запального процесу й функціонального стану ендотелію.

Об'єкт дослідження – хворі на ревматоїдний артрит – 130 осіб, у тому числі з синдромом Рейно – 37 осіб. Для діагностики РА та СР використовували діагностичні критерії Американської Ревматологічної Асоціації та, відповідно, критерії E.Allen і G.Brown.

Предмет дослідження – клінічні вияви, показники запального процесу та функціонального стану ендотелію у хворих на РА, асоційований з СР, до та після лікування ніфедипіном.

Методи дослідження. З метою оцінки діагностики та лікування РА, асоційованого з СР, використовували загальноклінічні методи дослідження, показники запального процесу та функціонального стану ендотелію.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено особливості клінічних виявів, стану запального процесу та змін показників функції ендотелію у хворих на РА, асоційований з СР, до й після доповнення стандартної терапії ніфедипіном.

Показано, що РА, асоційований з СР, виявляється у більш істотних запальних змінах у суглобах і більшій частоті зустрічальності супутніх захворювань та системних виявів за рахунок міжкісткової м'язової атрофії, шкірного васкуліту, артеріальної гіпертензії й полінейропатії, більш частому виявленні сироваткового ревматоїдного фактора (РФ) з низьким рівнем комплементарної активності сироватки крові (СН50) та С4 компонента системи комплементу, а також підвищеним вмістом плазмового фібронектину (ФН) без істотних змін імуноглобулінів (Ig) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Виявлені при холодовому навантаженні у хворих на РА, асоційований із СР, порушення функції ендотелію полягають у достовірному підвищенні вмісту ЕТ-1 поза змінами - цГМФ плазми крові і найбільш чітко визначаються у

зв'язку СР із шкірним васкулітом, артеріальною гіпертензією, полінейропатією та трофічними розладами.

Знайдені достовірні кореляційні зв'язки між рядом показників запалення й функціонального стану ендотелію свідчать про наявну взаємодію в цих процесах при поєднанні РА з СР.

Встановлено, що доповнення стандартної терапії РА, асоційованого з СР, ніфедипіном, суттєво не впливаючи на клінічні вияви захворювання та стан запального процесу, сприяє нормалізації функціонального стану ендотелію за рахунок зростання вазодилятуючої субстанції – цГМФ, яка виявляється при холодовому навантаженні.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлені особливості клінічних виявів, стану запального процесу й показників функції ендотелію при РА, асоційованому з СР, сприяють підвищенню якості діагностики й ефективності контролю за лікуванням хворих. Показаний позитивний вплив доповнення стандартної терапії РА, асоційованого з СР, ніфедипіном на функціональний стан ендотелію обґрунтовує його практичне застосування у відповідних групах хворих.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження упроваджено в практику міської поліклініки №6 Московського району м.Харкова, Військової частини А 3306 (Харківський військовий шпиталь), Центральної клінічної лікарні №5 Укрзалізниці, що підтверджено відповідними актами про впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішніх хвороб факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою роботою автора. Внесок автора у її виконання полягає в проведенні пошуку та аналізу літератури з теми дисертації, визначенні мети й завдань дослідження, методичних підходів, згідно з якими проводилося це дослідження, проведенні статистичної обробки й аналізу отриманих результатів, оформлення їх у вигляді таблиць і графіків; оформленні дисертації. Клінічне обстеження тематичних хворих та переважну більшість лабораторних та інструментальних методів дослідження проведено автором особисто. Висновки і практичні рекомендації сформульовано автором разом із науковим керівником. Дисертантом не було використано ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи апробовано на Пленумі ревматологів України (Дніпропетровськ, 1995), конференції Української школи ревматологів за участю школи клінічної медицини Кембриджського університету (Великобританія) в рамках місії «Ревматологічна акція в Східній Європі» (Київ, 1997), II Національному Конгресі ревматологів України (Київ, 1997), III Республіканській науково-практичній конференції “Нове у клінічній фармакології та фармакотерапії захворювань внутрішніх органів” (Харків, 2000), Науково-медичній

конференції «Медицина сьогодні й завтра» (Харків, 2000 р.), III Національному Конгресі ревматологів України (Дніпропетровськ, 2001).

Апробацію дисертації було проведено на спільному засіданні Вченої ради факультету фундаментальної медицини та кафедри внутрішніх хвороб Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна МНО України 27.06.2001 року.

Публікації. Результати дисертації висвітлено в 15 наукових працях (9 - без співавторів), із них 7 журнальних статей, з яких 6 у спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, та 8 тез у матеріалах наукових з'їздов, пленумів, конгресів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 142 сторінках друкованого тексту та складається зі списку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, закінчення, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 21 вітчизняних та 149 іноземних джерел, робота ілюстрована 17 таблицями, 13 малюнками, що займають 9 повних сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методологія дослідження. Обстежено 130 хворих РА (104 жінки й 26 чоловіків) віком 49.5±14.3 років, які були розподілені на дві групи, відповідно, ті, що мали (група 1, n=37), та ті, що не мали (група 2, n=93) у своїй клінічній картині СР. Для контролю було залучено 30 здорових добровольців обох статей і того ж віку, що й хворі. Діагноз РА визначався на підставі критеріїв Американської Ревматологичної Асоціації [F. Arnett, S. et al., 1988]. Діагноз СР визначався на підставі критеріїв E. Allen і G. Brown [Перли П.Д., Пупуриня И.Я., 1980]. У групах хворих, класифікованих за ознакою наявності або відсутності СР, вивчалися частоти зустрічальності основних клінічних синдромів, симптомів та супутніх захворювань. До основних клінічних симптомів, синдромів та супутніх захворювань відносили суглобний синдром, наявність ревматоїдних вузлів, атрофії м'язів, шкірного васкуліту, артеріальної гіпертензії; ураження серця, легень і плеври, нирок, очей, нервової системи, щитовидної залози; гепатомегалію, спленомегалію, лімфоаденопатію. Трофічні порушення з боку шкірних покривів були виявлені у 14 хворих на РА, асоційований із СР.

Суглобний синдром оцінювався за сукупністю таких показників: тривалість ранкової скутості, кількість припухлих суглобів, кількість болючих суглобів, суглобний індекс (індекс Річі), сила стиснення кисті, недостатність функції суглобів, рентгенологічна стадія змін у суглобах [Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., 1998].

Вміст у крові РФ визначали за допомогою латекс-тесту і в реакції Ваалера-Роуза [Меньшиков В.В., 1983]; СН50 і його фракцій С3-С5 у сироватці крові [Резникова Л., 1975]; ФН - методом твердофазного імуноферментного

аналізу за допомогою імуноферментних тестсистем виробництва "Біомед" [Курманова Л. и др., 1985]; імуноглобулінів класів А, М, G методом радіальної імунодифузії в гелі по Манчіні [Караулов А.В., 1999], Ig E - методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою імуноферментних тестсистем виробництва "Біомед" [Курманова Л. и др., 1985]; ЦИК– методом преципітації 7-процентним і 3,5-процентним поліетиленгліколем-6000 з реєстрацією оптичної густини преципітату при 280 нм [Караулов А.В., 1999]; ЕТ-1 - визначали в плазмі крові радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів фірми DRG (США); цГМФ - визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів реактивів АО "Біоімуноген" (Росія). Вміст у крові ЕТ-1, цГМФ і ФН визначався до й після холодового навантаження, яке проводилося за модифікованою методикою [Алексєєв Б.П., 1970]. Усім хворим призначали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероіди (ГКС) внутрішньосуглобно (за показаннями) та засоби базисної терапії: метотрексат 7,5 мг на тиждень одержували 3 пацієнти з СР та 11 без СР, сульфосалазин у добовій дозі 2 г – 2 та 5 пацієнтів, відповідно, препарати 4-амінохінолінового ряду (делагіл у добовій дозі 0,25 г) – 3 пацієнти без СР. Хворі на РА, асоційованим з СР, були розподілені випадково на дві рівновеликі підгрупи. У підгрупі 1 вони додатково отримували антагоніст кальцію ніфедипін дозою 30 мг/доб (по 10 мг 3 рази/добу) протягом 30 днів, у підгрупі 2 препарат не призначався.

Статистична обробка результатів вимірювань у всіх групах спостереження здійснювалася з використанням стандартних пакетів програм «MicroSoft Excel» на персональному комп'ютері. Вираховувалися значення середнього арифметичного (М) + стандартне відхілення (SD) та коефіцієнта кореляції (r). Достовірність різниці (р) між порівнювальними групами хворих за вивченими показниками проводилася за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження. Серед обстежених 130 хворих на РА СР діагностований у 37 пацієнтів. У 8 (21.6%) з них СР передував клінічним виявам РА в середньому (медіана, ранги) протягом 4 (2-7) років. У 4-х (10.8%) пацієнтів СР розвинувся практично одномоментно з появою суглобних виявів і в 25 (67.6% приєднався на фоні наявного суглобного синдрому в середньому через 3 (1-7) роки від початку захворювання.

У пацієнтів із СР фактором ризику РА достовірно найчастіше була стресова ситуація – 9 (24.3%, $p<0.02$). Решта факторів ризику розподілилася таким чином: переохолодження - у 10 (27%), гостра інфекція (гостре респіраторне захворювання, грип, ангіна, загострення хронічного тонзиліту) - у 8 (21.6%), вагітність - у 1 (2.7%), вплив іонізуючого випромінювання (ліквідація аварії на Чорнобильській АЕС) - у 1 (2.7%), порожнинна операція - у 1 (2.7%) пацієнта. У семи (19%) пацієнтів не вдалося виявити фактор ризику. Крім того, на відміну від пацієнтів РА без СР, вони достовірно найчастіше могли пов'язати початок захворювання з будь-яким фактором ризику ($p<0.001$). У хворих без СР фактори ризику розподілилися таким чином: стресова ситуація

- у 5 (5.4%), переохолодження - в 11(11.8%), гостра інфекція - у 21 (22.6%), вагітність - у 3 (3.2%), вплив іонізуючого випромінювання - у 3 (3.2%), порожнинна операція - у 1 (1.1%), вірусний гепатит - в 1 (1.1%) пацієнта. У 48 (51.6%) фактори ризику не вдалося виявити.

За ступенем активності запального процесу хворі на РА з та без СР достовірно не відрізнялися: I ступінь активності запального процесу виявлена у 16 (43%) пацієнтів з СР та у 38 (41%) пацієнтів без СР, II - у 17 (46%) и 43 (46%), III – у 4 (11%) и 12 (13%), відповідно.

Клінічні особливості перебігу РА, асоційованого з СР, вивчені недостатньо. У переважній більшості робот дослідники об’єднують в одну групу пацієнтів з різними захворюваннями сполученої тканини, для яких характерні й свої особистості клінічного перебігу та різна частота зустрічальності СР [Saraux A. et al., 1996; Балабан С.Я., Еров Н.К., 1988]

Вираженість суглобного синдрому (табл. 1) в досліджуваних групах хворих за такими показниками, як тривалість ранкової скутості, кількість болючих суглобів, сила стиснення кисті, функціональна недостатність і суглобна деструкція, не розрізнювалися. В той же час мали місце достовірні відміни в кількості припухлих суглобів ($p<0.01$) і індексі Річі ($p<0.02$), які вищими виявилися в групі пацієнтів з СР, що слід розцінювати як свідчення більш вираженої активності наявного в них запального процесу.

Наявність СР у хворих на РА є свідченням системного характеру захворювання. За нашими даними, РА із системними виявами та супутними захворюваннями, включно з СР, спостерігається в 21 випадку (56.8%), тоді як поза СР - у 33 випадках (35.5%). Відмінності достовірні ($p<0.02$). Із 25 супутніх захворювань та системних виявів РА з СР достовірно найчастіше асоціюються шкірний васкуліт ($p<0.001$), артеріальна гіпертензія ($p<0.01$), міжкісткова атрофія м'язів ($p<0.05$) та полінейропатія ($p<0.01$). Вищеназвані супутні захворювання та системні вияви РА можна віднести до таких, що погіршують його прогноз, але вони не є фатальними.

Одним з основних показників, які визначають прогноз при РА, є швидкість прогресування захворювання. У наших пацієнтів повільно прогресуючий характер захворювання діагностований у групі 1 у 23 (62.2%) пацієнтів і в групі 2 – у 55 (59.1%) пацієнтів. Відмінності між порівнюваними групами недостовірні. Питання про те, як буде проходити РА, асоційований з СР, повинно розв’язуватися в епідеміологічних дослідженнях. Крім того, оскільки швидкісь прогрессування РА в цілому визначається ступенем прогресування суглобових деструктивних змін, був проведений аналіз частот зустрічальності рентгенологічих стадій процесу, який не виявив не тільки достовірних відмінностей, а й будь-яких тенденцій між групами. У випадку СР стадія I діагностована в 4 (10.8%), II – у 12 (32.4%), III – у 14 (37.8%), IV – у 7(19%) пацієнтів. Поза СР рентгенологічна стадія I була встановлена в 10 (10.7%), II - у 29 (31.2%), III – у 41 (44.1%), IV – у 13 (14%) пацієнтів. Наведені дані показують відсутність достовірних відмінностей між групами за таким

показником, як суглобна деструкція.

Таблиця 1

Характеристика суглобного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит з синдромом Рейно (група 1) та без синдрома Рейно (група 2)

Показники, розмірність		Хворі на РА		р між групами 1 и 2
		з СР (n=37)	без СР (n=93)	
Тривалість ранкової скутості, хвил (M, SD)		109 28	118 36	>0.05
Кількості припухлих суглобів, од. (M, SD)		5.1 1.4	4.3 1.2	<0.01
Індекс Річі, балів (M, SD)		12.4 3.1	11.1 2.5	<0.02
Кількість болючих суглобів, од. (M, SD)		7.8 1.9	8.4 2.2	>0.05
Сила стиснення кисті, мм рт.ст. (M, SD)	права	129 28.4	123 27.9	>0.05
	Ліва	122 27.12	117 25.3	>0.05
Функціональна недостатність, класс (n,%)	ФН 0	2 (5.4%)	3 (3.2%)	>0.05
	ФН I	11 (29.7%)	26 (28%)	>0.05
	ФН II	19 (51.4%)	50 (53.8%)	>0.05
	ФН III	5 (13.5%)	14 (15%)	>0.05

Визначення РФ у хворих на РА порівнюваних груп показало, що кількість пацієнтів сіркопозитивних по РФ у групі 1 склало 34 (91,9%) та було достовірно вище ($p<0.05$), ніж у групі 2 – 74 (79,6%). Титри РФ між групами пацієнтів достовірно не розрізнялись і склали (медіана, ранги) 320 [80, 640] в групі 1 і 320 [80,1280] у групі 2. Відповідно до таких даних СР найчастіше проходить на фоні сіркопозитивного РА. РФ є не тільки маркером РА. За його участю у формуванні імунного комплексу може відбуватися фіксація комплементу із залученням у процес макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів і подальшим маніфестуванням аутоімунної запальної відповіді, яка розвивається при артриті [Law S., Reid K., 1988].

У світлі встановлених змін титрів РФ при РА з СР інтерес становить система комплементу, яка відіграє значну роль у реалізації запалення. За отриманими даними, СН50 був достовірно низьким в обох групах хворих (табл.2).

Таблиця 2

Комплементарна активність сироватки крові, компоненти системи комплементу, фібронектин, імуноглобуліни, циркулюючі імунні комплекси, ендотелін-1, циклічний гуанозинмонофосфат, співвідношення ЕТ-1/цГМФ у хворих на ревматоїдний артрит з СР (група 1) та без СР (група 2) (M, SD)

Показники, розмірність		Здорові добровольці (n=30)	Хворі на РА		p між групами 1 і 2
			з СР (n=37)	без СР (n=93)	
Компоненти системи комплементу	СН50 (од.оп.п.)	1.2 0.32	0.86 0.26*	0.97 0.24*	<0.05
	С3 (г/л)	1.35 0.47	0.74 0.23*	0.81 0.19*	>0.05
	С4 (г/л)	0.29 0.08	0.12 0.01*	0.18 0.07*	<0.001
	С5 (г/л)	0.56 0.19	0.32 0.14*	0.36 0.12*	>0.05
Фібронектин (нг/мл)		185 52	645 183*	562 147*	<0.01
Імуно-глобуліни	IgA (г/л)	3.4 1.1	3.1 1.2***	2.9 0.9**	>0.05
	IgM (г/л)	1.4 0.4	2.3 0.7*	2.2 0.5*	>0.05
	IgG (г/л)	10.5 3.0	18.4 7.7*	17.9 6.9*	>0.05
	IgE (КЕ/л)	84 28	164 52*	159 49*	>0.05
Циркулюючі імунні комплекси	ЦИК 3,5% (од.опт.пл.)	57.4 12.9	143 28.6*	137 31.4*	>0.05
	ЦИК 7% (од.опт.пл.)	603 103	894 211*	911 278*	>0.05
Показники функції ендотелію	ЭТ-1 (пг/мл)	5.32 1.63	5.47 2.34***	5.27 1.79***	>0.05
	ЦГМФ (нмоль/мл)	6.90 1.63	7.63 1.79***	7.42 1.93***	>0.05
	ЭТ-1/ ЦГМФ	0.76 0.17	0.71 0.19	0.70 0.21	>0.05

Примітки: * - p<0.001, ** - p<0,02, *** - p>0.05 у порівнянні з показниками групи здорових осіб

Більш вираженим достовірно, ніж у групі 2, низьким був показник у пацієнтів групи 1. Щодо компонентів системи комплементу, вивчення рівнів С3, С4 і С5, які беруть участь в розвитку запалення та спазмі судин, показало, що, як при асоціюванні РА з СР, так і поза ним, вміст С3, С4 і С5 був достовірно більш низьким на відміну від даних здорових осіб, що узгоджується з даними досліджень других авторів [Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997]. При цьому відмінності у значеннях С3 і С5 між порівнюваними групами недостовірні. Ступінь зниження рівня С4 при РА з СР достовірно нижчий, ніж при РА поза СР.

Вивчення змін ФН, що бере участь у різних патогенетичних ланках властивого захворюванню запального процесу, показало, що його рівень в обох групах пацієнтів у порівнянні з нормальними значеннями був достовірно вищім (табл.2). При цьому в пацієнтів групи 1 концентрація ФН у плазмі крові була достовірно більш вищою, ніж у пацієнтів групи 2. Холодове навантаження не впливало значною мірою на показник в обох порівнюваних групах. Слід відмітити, що погляди дослідників відносно рівня ФН в плазмі крові хворих на РА не співпадають. Наводяться дані, як про підвищений, так й про нормальний рівень ФН, а також можливість виявити його виражений дефіцит при РА. Однак доказано, що він бере участь у розвитку судинних подразнень у хворих на системні васкуліти, васкуліти при ревматичних захворюваннях та СР [Абдуллин А.Р., Литвинов Р.И., 1988; Hosoi K. et al., 1997].

Зміни імуноглобулінів різних класів при РА з СР і без СР були різноспрямованими (табл.2). Зміст IgA достовірно знижувався в групі 2. У групі 1 його зниження мало характер тенденції. Рівні IgM, IgG і IgE достовірно, на відміну від значень здорових осіб, підвищувалися в обох групах. Відмінності у ступенях їх змін між порівнюваними групами були недостовірні.

Дослідження вмісту ЦИК показало, що в групах 1 та 2 рівень ЦИК 3,5% був достовірно вищим, ніж у контрольній. Такі ж тенденції були виявлені для показників ЦИК 7%. При цьому показники між групами достовірно не відрізнялися.

Дослідження показників функції ендотелію - ЕТ-1 і вторинного месенджеру NO - цГМФ у плазмі крові хворих на РА досліджуваних груп проводилося не тільки в базальних умовах, але й після холодового навантаження. Згідно з отриманими даними, на початку, до холодового навантаження, концентрація ЕТ-1 в обох порівнюваних групах практично відповідала такій у здорових осіб, звичайно, без статистично значущих відмінностей між ними (табл.2). Проведене холодове навантаження не вплинуло значною мірою на зміну даного показника у хворих групи 2 (5.93±1.83, пг/мл на відміну від 5.27±1.79, пг/мл). У хворих групи 1, навпаки, результатом його було достовірне підвищення показника (9.56±2.38, пг/мл на відміну від 5.47±2.34, пг/мл, $p<0.001$).

На відміну від ЕТ-1 істотно значних відмінностей у рівнях і реакціях на холодове навантаження цГМФ у плазмі крові у хворих на РА порівнюваних

груп не встановлено. На початку, до навантаження, рівень цГМФ у хворих на РА обох груп був недостовірно вищим у порівнянні з таким у здорових. Відмінності між групами також були недостовірні. У порівнянні з ЕТ-1 реакцій цГМФ на холодове навантаження в жодній із груп спостережень нами не було зафіксовано. Знайдені зміни показника мали виключно характер тенденції. У відповідь на холодове навантаження в групі 1 рівень цГМФ зменшувався від 7.63±1.79 нмоль/мл до 7.41±2.19 нмоль/мл ($p>0.05$) і в групі 2 – збільшувався з 7.42±1.93 нмоль/мл до 7.93±2.21 нмоль/мл ($p>0.05$). Відмінності між групами також були недостовірними.

Співвідношення ЕТ-1/цГМФ у хворих групи 1 у відповідь на холодове навантаження значно підвищилося від 0.71±0.19 до 1.31±0.34 ($p<0.001$), через зростання рівня ЕТ-1, але не цГМФ. У хворих групи 2 значення показника до й після навантаження склали, відповідно, 0.70±0.21 і 0.74±0.24, не відрізняючись значною мірою від таких у групі здорових осіб. Такі ж тенденції знайдені й для хворих групи 1 з асоційованими з СР системними виявами захворювання.

Особливий інтерес становлять результати вивчення показників функціонального стану ендотелію у хворих на РА, асоційованим з СР, у підгрупах без (підгрупа 1А) та із трофічними порушеннями (підгрупа 1В).

Проведення холодового навантаження привело до достовірного підвищення рівня ЕТ-1 в обох підгрупах. У підгрупі 1А він підвищився з 5.41±1.64 пг/мл до 8.32±2.41 пг/мл ($p<0.001$) та в підгрупі 1В з 5.52±1.72 пг/мл до 11.3±2.74 пг/мл ($p<0.01$). Ступінь підвищення показника був достовірно більшим у підгрупі 1В ($p<0.01$), тобто у хворих із трофічними порушеннями. Зміни цГМФ, навпаки, зовсім не мали значного характеру. Вміст цГМФ у підгрупі 1А після холодового навантаження недостовірно зменшувався з 7.7±2.5 нмоль/л до 7.2±2.67 нмоль/л і в підгрупі 1В - з 7.4±2.93 нмоль/л до 7.0±2.63 нмоль/л. Відмінності між підгрупами недостовірні.

Вивчення коефіцієнтів кореляції між показниками функціонального стану ендотелію та маркерами активності запального процесу не засвідчило статистично достовірних зв'язків між рівнями ЕТ-1 і цГМФ, з одного боку, і РФ, СН50 і С4 компонентом системи комплементу, з другого, в обох групах 1 і 2 хворих. Щодо коефіцієнтів кореляції між показниками функції ендотелію та ФН, встановлено достовірний позитивний взаємозв’язок між рівнями ЕТ-1 і ФН після холодового навантаження в групі 1 ($r=0.36$, $p<0.05$). Щодо ФН, з одного боку, РФ, СН50 і С4 компонента системи комплементу, з другого, знайдено негативний, хоча й малого ступеня, статистично значущий кореляційний зв'язок тільки в рівнях ФН і С4 компонента системи комплементу та тільки в групі 1 ($r= -0.34$, $p<0.05$).

Клінічна ефективність доповнення стандартної терапії РА, асоційованого з СР, ніфедипіном оцінювалась за суглобним синдромом. Спостережувані в результаті лікування зміни, що полягали в достовірному зменшенні тривалості ранкової скутості ($p<0,01$), кількості припухлих суглобів ($p<0,01$), індекса Річі

(p<0,01) та недостовірної - кількості болючих суглобів, були обумовлені виключно стандартною терапією РА. Такі уявлення випливають із даних, згідно з якими результати впливу терапії на суглобний синдром у порівнюваних підгрупах 1 і 2 хворих на РА, асоційований з СР, були близькими, незалежно від того, приймали вони чи ні ніфедипін.

Вміст СН50 у сироватці крові хворих на РА, асоційованого з СР, в обох підгрупах був до лікування достовірно нижчим у порівнянні з групою здорових осіб (1.2±0.32 од оп.п.) (табл.3). Після проведеної терапії спостерігалась однакова за ступенем тенденція його підвищення в обох підгрупах без досягнення, однак, значень групи здорових осіб. Встановлена закономірність спостерігалася й у відношенні рівнів С3, С5 компонентів системи комплементу (табл.3). Значення цих рівнів були достовірно нижчими за значення здорових осіб до лікування (1.35±0.47 г/л) і залишалися такими й після проведеної медикаментозної терапії. Мала місце лише тенденція підвищення, яка в обох порівнюваних підгрупах 1 і 2 за ступенем була однаковою. Дещо інша картина спостерігалась у змінах С4 компонента системи комплементу, який у результаті терапії хоч і не набував значень здорових, але підвищувався достовірно.

Дослідження рівня ФН у плазмі крові хворих на РА, асоційованим із СР, виявило різний характер його змін у відповідь на проведене лікування у підгрупах 1 і 2 (табл.3). У підгрупі 1, коли стандартна терапія доповнювалася ніфедипіном, спостерігалося достовірно більш суттєве порівняно з підгрупою 2 зниження вмісту ФН. Проведене холодове навантаження значною мірою не впливало на показник в обох групах. Дані зміни ФН у пацієнтів підгрупи 1 можуть свідчити як про вплив ФН на функціональний стан ендотелію у хворих на РА, асоційованим із СР, так і про ефективність призначення препарату.

Вміст Ig A в обох підгрупах до лікування не відрізнявся від такого в групі здорових осіб (3.4±1.1, г/л) і значною мірою не змінювався в результаті лікування (табл.3). Рівень сироваткових Ig M, Ig G та Ig E до лікування в обох порівнюваних підгрупах, навпаки, був достовірно вищим за показники здорових осіб (1.4±0.4, г/л, 10,5±3,0 г/л, 84±28, КЕ/л, відповідно), а в результаті лікування достовірно зменшувався, хоча й не досягав показників групи здорових осіб (табл.3).

Дослідження ЦИК показало (табл.3), що рівень ЦИК 3.5% і ЦИК 7% до лікування був достовірно вищим в обох досліджуваних підгрупах порівняно з показниками здорових осіб (57.4±12.9 од.оп.п. і 603±103 од.оп.п., відповідно). Після лікування відбувалося однакове за ступенем достовірне зниження показників у порівнюваних підгрупах. Як і у випадку з імуноглобулінами, рівні вмісту ЦИК 3.5% і ЦИК 7% у сироватці крові хворих не виходили повністю на рівень показників норми й не відрізнялися значно в підгрупах 1 і 2.

Доповнення стандартної терапії РА з СР ніфедипіном не позначалося на початковому рівні ЕТ-1 і його реакціях на холодове навантаження. Як випливає з табл.4, до і після холодового навантаження в порівнюваних підгрупах хворих 1 і 2 рівні ЕТ-1 виявлялися близькими.

Таблиця 3

Загальний комплемент, компоненти системи комплементу, фібронектин, сироваткови імуноглобуліни та циркулюючі імунні комплекси у сироватці крові у хворих на РА із СР до та після лікування (M, SD, p)

Показники, розмірність		Хворі на РА із СР						p між підгрупами 1 і 2 після лікування
		Підгрупа 1 (n=19)			Підгрупа 2 (n=18)			
		до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p	
Компоненти системи комплементу	CH50, од.опт.пл.	0.84 0.24	0.92 0.27**	>0.01	0.87 0.26	0.94 0.29**	>0.01	>0.01
	C3, г/л	0.76 0.25	0.92 0.37**	>0.01	0.74 0.25	0.90 0.38**	>0.01	>0.01
	C4, г/л	0.10 0.06	0.16 0.05**	<0.01	0.13 0.06	0.19 0.07***	<0.01	>0.01
	C5, г/л	0.33 0.16	0.41 0.19**	>0.01	0.31 0.17	0.39 0.18*	>0.01	>0.01
Фібронектин, нг/мл		641 179	573 171*	<0.001	647 184	639 178**	<0.02	<0.05
Імуноглобу-ліни	Ig A, г/л	3.0 1.4	3.4 1.6	>0.01	3.2 1.5	3.5 1.4	>0.01	>0.01
	Ig M, г/л	2.4 0.8	1.8 0.5**	<0.01	2.3 0.9	1.7 0.5*	<0.02	>0.01
	Ig G, г/л	18.1 6.7	14.2 4.9***	<0.05	18.7 7.0	13.8 4.2**	<0.02	>0.01
	Ig E, КЕ/л	162 59	118 43**	<0.02	167 61	121 47**	<0.02	>0.01
Циркулюючі імунні комплекси	ЦИК3,5%, од.опт.пл.	147 38	102 29**	<0.001	139 41	108 31**	<0.02	>0.01
	ЦИК 7%, од.опт.пл.	902 198	746 201*	<0.05	889 212	738 187*	<0.05	>0.01

Примітки: * - p <0.05, ** - p <0.01, *** - p <0.001 у порівнянні з показниками групи здорових осіб

Таблиця 4

Ендотелін-1, циклічний гуанозинмонофосфат, співвідношення ЕТ-1/цГМФ після лікування в плазмі хворих на РА із СР до та після холодового навантаження (M, SD, p)

Показники, розмірність	Хворі на РА із СР						p між підгрупами 1 і 2 після лікування
	Підгрупа 1 (n=19)			Підгрупа 2 (n=18)			
	до наванта-ження	після навантаження	p	до наванта-ження	після навантаження	p	
ЕТ-1, пг/мл	5.43 2.31	9.61 2.47**	<0.01	5.49 2.41	9.52 2.63**	<0.001	>0.01
ЦГМФ, ммоль/л	7.31 1.50	8.42 1.71*	<0.05	7.72 1.82	7.31 1.40	>0.01	<0.01
ЕТ-1/цГМФ	0.74 0.27	0.97 0.39*	<0.05	0.70 0.25	1.36 0.41**	<0.001	<0.01

Примітки: * - p <0.05, ** - p <0.001 у порівнянні з показниками групи здорових осіб

Вміст цГМФ у плазмі крові хворих на РА, асоційованим із СР, після проведеної терапії до холодового навантаження не змінився. Проведене холодове навантаження привело до достовірного підвищення даного показника в підгрупі 1 (табл.4), не позначаючись значною мірою на рівні цГМФ у підгрупі 2.

Як видно з табл.4, співвідношення ЕТ-1/цГМФ достовірно зменшувалося після проведеного холодового навантаження в підгрупі хворих, яких лікували ніфедипіном. Отримані дані можуть свідчити про відновлення у хворих на РА, асоційованим із СР, відповідальних за вазорелаксацію компенсаторних механізмів на тлі лікування ніфедипіном.

Таким чином, проведене дослідження показало, що РА, асоційований з СР, відзначають більш виражені запальні зміни в суглобах при відсутності достовірних відмінностей у ступені деструктивних змін і більша частота зустрічальності системних міжкісткової м'язової атрофії, шкірного васкуліту, артеріальної гіпертензії та полінейропатії, причому швидкість прогресування захворювання не пов'язана прямо з СР. Для РА з СР характерні більш часте виявлення сироваткового РФ при співвідносних титрах, більший ступінь гіпокомплементемії із зниженням С4 компонента системи комплементу, більш значне підвищення рівня плазмового ФН і ЕТ-1 після холодового навантаження. Підвищення вмісту ЕТ-1 і співвідношення ЕТ-1/цГМФ найбільш виражено при поєднанні СР з шкірним васкулітом, артеріальною гіпертензією, полінейропатією й трофічними розладами. Встановлені кореляційні залежності свідчать про наявну взаємодію в процесах, зумовлених запаленням і порушенням функції ендотелію при поєднанні РА з СР. Доповнення терапії хворих на РА, асоційованим із СР, ніфедипіном, крім суттєвого впливу на клінічні прояви захворювання і стан запального процесу, сприяло достовірному зниженню плазмового ФН і збільшенню у відповідь на холодове навантаження вмісту вторинного месенджеру NO – цГМФ, що є свідченням покращення функціонального стану ендотелію.

ВИСНОВКИ

1. Клінічні вияви та ефективність терапії ревматоїдного артриту, асоційованого з синдромом Рейно, значною мірою визначаются активностю запального процесу та функційним станом ендотелію. Прогресування РА не пов'язано з наявністю або відсутністю СР.

2. Виражені запальні зміни в суглобах і більша частота зустрічальності супутніх захворювань та системних виявів (міжкістковая м'язовая атрофія, шкірний васкуліт, артеріальная гіпертензія та полінейропатія) є патогномонічними для ревматоїдного артриту з синдромом Рейно.

3. При ревматоїдному артриті, асоційованому з синдромом Рейно, достовірно частіше виявляється сироватковий ревматоїдний фактор, знижений рівень комплементарної активності сироватки крові та С4 компонента системи

комплементу, підвищений рівень плазмового фібронектину. Синдром Рейно значною мірою не впливає на зміни імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів. Виявлені закономірності щодо змін цих показників обумовлені перебігом ревматоїдного артриту.

4. Достовірно підвищений вміст ендотеліна-1 виявляється у холодовому навантаженні та свідчить про порушення функції ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, асоційований з синдромом Рейно. Високий вміст ендотеліна-1 та зумовлене ним підвищене співвідношення ЕТ-1/цГМФ найбільше у поєднанні синдрома Рейно з , шкірним васкулітом, артеріальною гіпертензією, полінейропатією і трофічними розладами.
5. Встановлені кореляційні залежності між рядком показників стану запального процесу та функції ендотелію свідчать про наявну взаємодію в процесах, зумовлених запаленням та порушенням функційного стану ендотелію при поєднанні ревматоїдного артриту з синдромом Рейно.
6. Доповнення терапії ревматоїдного артрита, асоційованого з синдромом Рейно, ніфедипіном приводить до достовірного зниження рівня плазмового фібронектина. Вплив ніфедипіна також позитивно позначається на функційному стані ендотелія та полягає у достовірному підвищенні вазодилятуючої субстанції - вторинного месенджеру NO – циклічного гуанозінмонофосфата.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінка активності запального процесу при ревматоїдному артриті, асоційованому з синдромом Рейно, має включати в себе визначення ревматоїдного фактора, комплементарної активності сироватки крові, С4 компонента системи комплементу та фібронектин плазми крові.
2. Проведення дослідження функційного стану ендотелію при ревматоїдному артриті з синдромом Рейно можливо на підставі визначення ендотеліна-1 та циклічного гуанозінмонофосфата плазми крові з використанням холодового навантаження.
3. Для досягнення покращення функційного стану ендотелію при ревматоїдному артриті, асоційованому з синдромом Рейно, рекомендовані дози ніфедипіну ставлять 30 мг/доб на протязі ні меньш ніж 30 діб.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лысенко Н.В. Эндотелин–1 и циклический гуанозинмонофосфат в плазме крови больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно // «Український ревматологіний журнал». – 2002. - №1(7). – С. 57-60.
2. Лысенко Н.В. Нифедипин, воспалительный процесс и состояние эндотелия у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно //

Лекарства – человеку. Сб. нучн. раб. – Харьков, 2001. – Т.XV, №1-2. – С. 341-347.
3. Лысенко Н.В. Фибронектин и показатели воспалительного процесса в плазме крови больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно // Медицина сегодня и завтра. – 2001. - №3. – С. 45-47.
4. Лысенко Н.В. Особенности клинического течения ревматоидного артрита, ассоциированного с синдромом Рейно // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2001. – Т.2, №2-3. – С. 197-200.
5. Lysenko N.V. Endothelin-1 level in blood plasma of patients with rheumatoid arthritis associated with Raynaud's phenomenon // School of Fundamental Medicine Journal. – 1999. – Vol.5, N2. – P. 64-66.
6. Kovalenko V.N., Grishina E.I., Lysenko N.V. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // School of Fundamental Medicine Journal. – 1995. – Vol.1, N1. – P. 93-96. Дисертантом проведено клінічне обстеження тематичних хворих, аналіз та обробка отриманих результатів, прийнята участь у написанні статті.
7. Grishina E.I., Lysenko N.V., Panchuk S.N. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis // School of Fundamental Medicine Journal. – 1999. – Vol.5, N1. – P. 5-8. Дисертант обстеживала тематичних хворих, спостерігала за ефективністю лікування, проводила аналіз та обробку отриманих результатів, приймала участь у написанні статті.
8. Гришина Е.И., Лысенко Н.В. Ферритин при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева // Український кардіологічний журнал (додаток). Матеріали пленуму асоціації та товариства ревматологів України "Актуальні питання ревматизму, дифузних хвороб сполучної тканини та ревматоїдного артриту". – Київ. - 1995. – С. 80-81. Автором здійснено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, участь у написанні тезисов.
9. Лысенко Н.В. Диагностическое значение определения уровня иммуноглобулина Е при ревматоидном артрите // Укріїнський кардіологічний журнал (додаток). Матеріали пленуму асоціації та товариства ревматологів України "Актуальні питання ревматизму, дифузних хвороб сполучної тканини та ревматоїдного артриту". – Київ. - 1995. – С. 97-98.
10. Лысенко Н.В., Гришина Е.И. Динамика иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом в комбинации с тактивином // Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні проблеми ревматичних захворювань у дітей та підлітків". – Харків. – 1996. – С. 71-73. Дисертантом проведено клінічне обстеження тематичних хворих, аналіз та обробка отриманих результатів, прийнята участь у написанні статті.
11. Гришина Е.И., Лысенко Н.В. Диагностическая значимость сывороточного иммуноглобулина Е при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева // Медицина сегодня и завтра. Сб. научн. трудов молодых ученых и

специалистов. – Харьков. – 1996. – С. 56-57. Дисертантом забезпечено виконання клінічної частини роботи – обстеження тематичних хворих, зроблені висновки та прийнята участь у написанні роботи.
12. Грішина О.І., Лисенко Н.В. Рівень інтерлейкіну-1В як прогностичний фактор перебігу ревматоїдного артриту // Матеріали наукових праць II Національного конгресу ревматологів України. – Київ. – 1997. – 90 с. Дисертантом проведени клінічні спостереження за тематичними хворими, аналіз отриманих результатів, прийнята участь у написанні тезисов.
13. Лысенко Н.В. Влияние терапии нифедипином на эндотелий-зависимую вазодилятацию у больнных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно // Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов». – Харьков. – 2000. - С. 284-286.
14. Лысенко Н.В. Фибронектин и показатели эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно // Збірник тез конференції “Медицина третього тисячоліття”. – Част. I. – Харків. – 2001. – 72 с.
15. Лысенко Н.В. Маркеры активности воспалительного процесса и функционального состояния эндотелия у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно // Український ревматологічний журнал (додаток). Матеріали III Національного конгресу ревматологів України. – Дніпропетровськ. – 2001. – 28 с.

АНОТАЦІЯ

Лисенко Н.В. Особливості клінічних виявів, стану запального процесу та показників функції ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, асоційований із синдромом Рейно. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. – Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України, Київ, 2002.

Дисертація присвячена вивченню клінічних виявів, особливостей запального процесу та показників функціонального стану ендотелію при ревматоїдному артриті (РА), асоційованому з синдромом Рейно (СР), до та після доповнення стандартної терапії ніфедипіном. РА, асоційований з СР, виявляється більш виразними запальними змінами в суглобах, більшою частотою зустрічальності системних міжкісткової м’язової атрофії, шкірного васкуліту, артеріальної гіпертензії та полінейропатії. Для РА, асоційованого з СР, характерні найчастіші вияви ревматоїдного фактора, більший ступінь гіпокомплементемії зі зниженням С4 компонента системи комплементу, більш значне підвищення рівня плазмового фібронектину (ФН) та ендотеліну–1 (ЕТ-1) після холодового навантаження. Встановлені кореляційні залежності в рівнях ЕТ-1 та ФН, з однієї сторони, ФН та С4 компонента системи комплементу, з

другої, показують, що при РА, асоційованому з СР, має місце взаємодія у процесах запалення та ендотеліальної дисфункції. Доповнення терапії РА, асоційованого з СР, ніфедипіном веде до достовірного зниження плазмового ФН та збільшення у відповідь на холодове навантаження вмісту циклічного гуанозинмонофосфату, що є свідченням покращення функціонального стану ендотелію.

Ключові слова: синдром Рейно, ревматоїдний артрит, запалення, показники функції ендотелію, лікування.

АННОТАЦИЯ

Лысенко Н.В. Особенности клинических проявлений, состояния воспалительного процесса и показателей функции эндотелия у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – Институт кардиологии им. акад. Н.Д.Стражеско АМН Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена изучению клинических проявлений, особенностей воспалительного процесса и показателей функционального состояния эндотелия при ревматоидном артрите (РА), ассоциированном с синдромом Рейно (СР), до и после дополнения стандартной терапии нифедипином. Под наблюдением находилось 130 больных РА (104 женщины и 26 мужчин) в возрасте 49.5+14.3 лет, которые были разделены на две группы, соответственно, имевшие (группа 1, n=37) и не имевшие (группа 2, n=93)в своей клинической картине СР. В группах больных, классифицированных по признаку наличия или отсутствия СР, изучались частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и основных клинических синдромов и симптомов: суставного синдрома, наличия ревматоидных узлов, атрофии мышц, кожного васкулита, артериальной гипертензии; поражения сердца, легких и плевры, почек, глаз, нервной системы, щитовидной железы, гепатомегалии, спленомегалии, лимфоаденопатии. Трофические нарушения со стороны кожных покровов были выявлены у 14 больных РА, ассоциированным с СР. Суставной синдром оценивался по совокупности следующих показателей: длительность утренней скованности, количество припухших суставов, количество болезненных суставов, суставной индекс (индекс Ричи), сила сжатия кисти, недостаточность функции суставов, рентгенологическая стадия иизменений в суставах. Определяли в крови содержание иммуноглобулинов классов A, M, G, E; ревматоидного фактора (РФ); комплементарной активности сыворотки крови (CH50) и его фракций C3-C5; фибронектина (ФН); циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); эндотелина-1 (ЭТ-1); циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Содержание в крови ЭТ-1, цГМФ и ФН определялось до и после холодовой нагрузки. Всем больным назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),

глюкокортикостероиды (ГКС) внутрисуставно (по показаниям) и средства базисной терапии (метотрексат, сульфосалазин или препараты 4-аминохинолинового ряда). Больные РА, ассоциированным с СР, были разделены случайным образом на две равновеликие подгруппы. В подгруппе 1 (n=19) они дополнительно получали антагонист кальция нифедипин в дозе 30 мг/сут (по 10 мг 3 раза/день) на протяжении 30 дней, в подгруппе 2 (n=18) препарат не назначался.

У пациентов группы 1 достоверно чаще выступала в качестве фактора риска РА стрессовая ситуация – 9 (24.3%, $p<0.02$). Кроме того, в отличие от пациентов группы 2 они достоверно чаще могли связать начало заболевания с каким-либо из факторов риска ($p<0.001$). Выраженность суставного синдрома в исследуемых группах больных достоверно различалась по количеству припухших суставов ($p<0.01$) и индексу Ричи ($p<0.02$), которые выше оказались в группе пациентов с СР, что следует расценивать как свидетельство более выраженной активности имевшего у них воспалительного процесса. Наличие СР у больных РА является свидетельством системного характера заболевания. По нашим данным РА с сопутствующими заболеваниями и системными проявлениями, включая СР, наблюдался в 21 случае (56.8%), тогда как вне СР в 33 случаях (35.5%). Различия достоверны ($p<0.02$). Из 25 сопутствующих заболеваний и системных проявлений РА с СР достоверно чаще ассоциировался с межкостной атрофией мышц ($p<0.05$), артериальной гипертензией ($p<0.01$), кожным васкулитом ($p<0.001$) и полинейропатией ($p<0.01$). Количество пациентов серопозитивных по РФ в группе 1 было достоверно выше, чем в группе 2 ($p<0.05$) при сопоставимых титрах. Для больных с СР была выявлена большая степень гипокомплементемии ($p<0.05$) со снижением С4 компонента системы комплемента ($p<0.001$); более значимое повышение уровня плазменного ФН ($p<0.01$) и ЭТ-1 после холодовой нагрузки ($p<0.001$). Повышение содержания ЭТ-1 и соотношения ЭТ-1/цГМФ было наиболее выражено при сочетании СР с артериальной гипертензией, кожным васкулитом, полинейропатией и трофическими расстройствами. Установленные в группе 1 корреляционные зависимости в уровнях ЭТ-1 и ФН после холодовой нагрузки ($r=0.36$, $p<0.05$), с одной стороны, ФН и С4 компонента системы комплемента ($r=-0.34$, $p<0.05$), с другой, показали, что при РА с СР имеет место взаимодействие в процессах, обусловленных воспалением и эндотелиальной дисфункцией. Дополнение терапии больных РА, ассоциированным с СР, нифедипином вне существенного влияния на клинические проявления заболевания и состояние воспалительного процесса способствовало достоверному снижению плазменного ФН ($p<0.02$) и увеличению в ответ на холодовую нагрузку содержания вторичного мессенджера NO – цГМФ ($p<0.01$), что явилось свидетельством улучшения фукнционального состояния эндотелия.

Ключевые слова: синдром Рейно, ревматоидный артрит, показатели функции эндотелия, лечение.

ANNOTATION

Lysenko N.V. The features of clinical currents, condition of inflammation process and parameters of functional condition of endothelium at rheumatoid arthritis with Raynaud's phenomenon patients. - Manuscript.

Thesis for a candidate's degree of medical science in speciality 14.01.12 – rheumatology. M.D.Strashesko Institute of Cardiology of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev, 2002.

The dissertation dedicated for studying of clinical currents, peculiarities of inflammation process and parameters of functional condition of endothelium at rheumatoid arthritis with Raynaud's phenomenon , before and after nifidipine addition to standard therapy. Rheumatoid arthritis with Raynaud's phenomenon shows it self by more significant inflammation changes in joints, more frequency of systemic intrabones muscular atrophy, vasculitis of cutaneus and polyneuropathy. Rheumatoid arthritis with Raynaud's phenomenon characterized by more frequently rheumatic factor appearance, more great level of hypocomplemnetmia with decreasing of C4 component of compliment system , more significant increasing of plasma fibronectin (FN) and endothelin - 1 (ET – 1) level after cold stress. The correlation connections in FN and ET – 1; in FN and C4 component of compliment system levels were detected. This funding suggest that there is interaction between inflammation process and endothelium dysfunction at rheumatoid arthritis with Raynaud's phenomenon. The addition of nifidipine to standard therapy of rheumatoid arthritis with Raynaud's phenomenon lead to significant decreasing of plasma FN and increasing of cyclic guanosinmonophosphat after cold stress. This changes are markers of improving of functional endothelium condition.

Key words: Raynaud's phenomenon, rheumatoid arthritis, inflammation, parameters of functional condition of endothelium, therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГКС - глюкокортикостероїди
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
РА – ревматоїдний артрит
РФ – ревматоїдний фактор, розведення
СР – синдром Рейно
цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат, нмоль/мл
ЦИК – циркулюючі імунні комплекси, од.оп.пл.
ФН – фібронектин, нг/мл
ЭТ-1 – ендотелін-1, пг/мл
СН50 – комплементарна активність сироватки крові, од.оп.пл
С3-С5 – компоненти системи комплемента, г/л
Ig – імуноглобуліни, г/л
NO – окис азота