



(чрескожным) воздействием на целостный организм повышенного парциального давления кислорода и диоксида углерода [9]. Такое воздействие является для организма дополнительным регуляторным фактором, обуславливающим развитие спектра приспособительных реакций, направленных на оптимизацию кислородного баланса организма.

Кроме этого, возможно, определенное значение имеет постепенное уменьшение рефлекторного и обструктивного бронхоспазма в связи с синтезом под действием циклических респираторных воздействий ряда эндогенных субстанций, обладающих бронхолитическим действием. В качестве дополнительного фактора оптимизации функ-

ционального состояния пациентов, прошедших курс ГРР можно также рассматривать повышение резистентности организма, являющееся одним из неспецифических компонентов любого адаптационного процесса.

#### Заключение

Проведенные исследования позволяют рассматривать использование ГРР в разработанном нами режиме в качестве эффективного и безопасного немедикаментозного метода оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий больных с различными формами ХПНДП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Loddenkemper R. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? / R. Loddenkemper, G.J. Gibson, Y. Sibille // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 869-875.
2. Gibson G.J. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book / G.J. Gibson, R. Loddenkemper, Bo Lundbäck, Y. Sibille // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 559-563.
3. Forum of International Respiratory Societies. Respiratory Diseases in the World: Realities of Today, Opportunities for Tomorrow. - Lausanne, Forum of International Respiratory Societies, 2013.
4. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов. – СПб.: Нормедиздат, 2006. – 308 с.
5. de Groot R.J. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group / R.J. de Groot, S.C. Baker, R.S. Baric et al. // J. Virol. – 2013. – Vol. 87. – P. 7790-7792.
6. Чучалин А.Г. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ / А.Г. Чучалин, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский и др. // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 36 - 43.
7. Прошилин С.М. Использование циклических гипоксически-гиперкапнических воздействий для оптимизации функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой / С.М. Прошилин // Воен.-мед. журнал. - 2006. - Т. XXXVII, № 2. - С. 48-51.
8. Елисеев Д.Н. Новый немедикаментозный метод коррекции пограничных и патологических состояний, основанный на комбинированном применении ГБО и гипоксической гипоксии / Д.Н. Елисеев, Э.Н. Безкишский, О.В. Прошилина и др. // Материалы VIII межвузовской конф. с Междунар. участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – Р.-н.-Д., 2009. – С. 50-53.
9. Кулешов В.И. Выбор метода баротерапии – периодической гипобарической или гипербарической оксигенации / В.И. Кулешов, И.В. Левшин. – СПб., 2002. – 208 с.
10. Иванов А.О. Формирование ортостатической устойчивости организма специалистов путем использования тренировок к гипербарической ререспирации / А.О. Иванов, А.В. Баранов, М.В. Мазур и др. // Материалы науч.-практ. конф. с Междунар. участием «Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины». – Гомель, 2014. - С. 29-31.

ПОСТУПИЛА: 06.04.2015

УДК 616.72-002.77-073

Е.Б. Комарова, Б.А. Ребров

## ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МАРКЕРА АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ

Луганский государственный медицинский университет,  
Кафедра внутренних болезней факультета последипломного образования,  
91031, Украина, г. Луганск, ул. 50-лет Оборона Луганска 1. E-mail: fpdo@ukr.net



Цель: изучить особенности ультразвуковых показателей суставов и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня антител к циклическому цитруллиновому пептиду (аЦЦП) в крови.

Материалы и методы: 155 пациентам с ревматоидным артритом проведено УЗИ суставов с доплером, иммуноферментным методом определены уровни аЦЦП и VEGF в крови. Пациенты разделены на две группы: I группа - отрицательных или низко положительных по уровню аЦЦП ( $\leq 40$  МЕ/мл), II группа - высоко положительных по уровню аЦЦП ( $> 40$  МЕ/мл).

Результаты: у пациентов с уровнем аЦЦП  $> 40$  МЕ/мл было увеличение уровня VEGF в 1,5 раза, показателей выпота в полость сустава, гиперваскуляризации синовиальной оболочки (в 2 раза чаще градация в 2-3 балла), тендосиновитов и костно-хрящевых эрозий при сравнении с больными с низким уровнем аЦЦП.

Заключение: с увеличением уровня аЦЦП в крови растет концентрация VEGF в крови, интенсивность ангиогенеза синовии, а также увеличиваются показатели выпота в полость сустава, тендосиновитов и костно-хрящевых эрозий.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду

E.B. Komarova, B.A. Rebrov

## FEATURES OF ULTRASOUND PARAMETERS AND MARKER OF ANGIOGENESIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING OF THE LEVEL ANTI-CCP

*Lugansk State Medical University,*

*Department of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Education*

*1 50 let Oboronu Lugansk st., Lugansk, Ukraine, 91031. E-mail: fpdo@ukr.net*

Purpose: to study features of ultrasound parameters of the joints and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with rheumatoid arthritis, depending of the level of antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) in the blood.

Materials and Methods: 155 patients with rheumatoid arthritis joints had done ultrasound with Doppler of the joints, the levels of anti-CCP and VEGF in the blood - ELISA. The patients were divided into two group: 1st gr. - patients with negative or low positive level of anti-CCP ( $\leq 40$  IU/ml) in the blood, 2nd gr. patients with highly positive level of anti-CCP ( $> 40$  IU/ml).

Results: In patients with anti-CCP levels  $> 40$  IU/ml were to increase the level of VEGF in 1.5 times, higher effusion of joints, angiogenesis (vascularization of synovium in 2 times was more likely gradation 2-3 points), were more tendosynovitis and erosions compared with patients with low levels of anti-CCP.

Conclusion: the concentration of VEGF in the blood, the intensity of synovial angiogenesis, effusion in the cavity of joint, tendosynovitis and erosion were to increase with had been increasing levels of anti-CCP in the blood.

Key words: rheumatoid arthritis, angiogenesis, vascular endothelial growth, antibodies to cyclic citrullinated peptide.

### Введение

Одним из звеньев многоуровневого патогенеза формирования паннуса и эрозии хряща при ревматоидном артрите (РА) является гиперваскуляризация синовиальной оболочки (СО) (ангиогенез) [1,2]. Гипоксия тканей, нарушения системы антиоксидантной защиты, провоспалительные цитокины и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) стимулируют процессы ангиогенеза, которые, в свою очередь, увеличивают инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и костно-хрящевые эрозий [2,3]. Методом визуализации ангиогенеза СО при РА является ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов с использованием доплера, при котором сигнал генерируется путем перемещения клеток крови и информацию можно получить легко и неинвазив-

но [4]. Кроме того, УЗИ суставов относится к инструментальным методам ранней диагностики РА, так как помогает установить не только рентгеннегативные эрозивные изменения в суставах, но и выявить патологические изменения мягких тканей сустава и околосуставных структур (утолщение СО, выпот в полость сустава, васкуляризация СО, тендосиновиты, наличие паннуса) [5].

Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (аЦЦП) являются маркером ранней диагностики РА, они высокочувствительны и высокоспецифичны при РА [6]. Кроме этого, аЦЦП используют, как маркер прогноза скорости костно-деструктивных изменений в суставах [7] и тяжести клинической картины у пациентов с РА [8].

Изучение особенностей показателей УЗИ суставов и маркеров ангиогенеза в зависимости от иммунологических показателей позволит выявлять больных с высоким



риском быстрой деструкции суставов, которые требуют назначения ранней «агрессивной» базисной терапии, что является актуальной задачей современной ревматологии.

Цель исследования - изучить особенности показателей УЗИ суставов и VEGF у больных РА в зависимости от уровня аЦЦП в крови.

### Материалы и методы

Были обследованы 155 пациентов с диагнозом РА (диагноз верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010). Среди обследованных больных РА преобладали женщины 86,6%, мужчин было 13,4%. Возраст больных был в среднем  $47,7 \pm 10,22$  года, средняя длительность течения РА  $4,22 \pm 3,43$  года.

В зависимости от уровня аЦЦП в крови все больные были разделены на 2 группы: I группу («-» аЦЦП) отрицательных или низко положительных по уровню аЦЦП ( $\leq 40$  МЕ/мл) составили 53 пациента (34,2%), во II группу высоко положительных («+» аЦЦП) ( $> 40$  МЕ/мл) вошло 102 больных (65,8%) [9]. Выделенные группы больных были однородны и не отличались друг от друга по полу, возрасту, и клиническим показателям ( $p > 0,05$ ).

Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли уровень аЦЦП (Euroimmun, Германия) и VEGF (BCM Diagnostic, Канада).

Методика УЗИ суставов, разработанная рабочей группой Ассоциации ревматологов Украины и утвержденная МОЗ Украины в 2008 г. [10], включала полуколичественную оценку суставных поверхностей (наличие кист, эрозий, других дефектов), наличие выпота в суставную щель

(СЩ), толщину синовиальной оболочки (СО), оценку околосуставных структур в режиме серой шкалы и при использовании энергетического доплеровского исследования. УЗИ суставов проводилось с помощью ультразвукового аппарата «ESAOTE MyLAB40» (Нидерланды) с линейным датчиком 7 см и частотой 7,5 Мгц. Оценка васкуляризации СО проводилась по методике, предложенной M. Nau et al. (1999), включающей 3-балльную шкалу: 0 – отсутствие визуализации цветных сигналов на полученном изображении в анализируемой области, 1 – незначительно визуализируемый паннус и/или единичные цветные сигналы, 2 – умеренная визуализация паннуса или умеренное количество цветных сигналов, 3 – максимальная визуализация паннуса и/или высокая плотность цветных сигналов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью непараметрических методов, корреляционного, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) на персональном компьютере с использованием пакетов (лицензионные программы «Microsoft-Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали медианы (Me), нижние и верхние квартили (LQ и UQ), коэффициенты корреляции Спирмена (R), Манна-Уитни (Z), Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), Крускала-Уоллиса (KW), статистически значимые различия определяли при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Показатели УЗИ суставов и уровня VEGF в крови в исследуемых группах пациентов с РА отображены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели УЗД суставов, VEGF в зависимости от уровня аЦЦП, Me (LQ; UQ)

Показатели	Группы пациентов с РА		Статистические отличия	
	«-»аЦЦП (n=53)	«+»аЦЦП (n=102)	KW	p
Выпот в СЩ	1 (0; 1)	1 (1; 2)*	6,61	0,01
Утолщение СО	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,57	0,45
Васкуляризация СО	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	6,56	0,01
Костно-хрящевые эрозии	1 (0; 1)	2 (1; 2)*	5,01	0,04
Паннус	1 (0; 2)	1 (1; 2)	1,17	0,28
Тендосиновиты	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	5,1	0,03
VEGF, нг/мл	343,35 (190,62;561,28)	470,23 (324,3;676,85) *	7,88	0,005

Примечание. \* - достоверное отличие между группами  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни.

При межгрупповом сравнении было установлено достоверное увеличение оценки выпота в СЩ в группе «+» аЦЦП ( $Z=2,19$ ,  $p=0,028$ ); толщина СО не отличалась между группами ( $Z=0,63$ ,  $p=0,53$ ); васкуляризация СО и наличие костно-хрящевых эрозий также статистически преобладала в группе «+» аЦЦП ( $Z=2,41$ ,  $p=0,02$ ;  $Z=2,62$ ,  $p=0,01$ , соответственно); оценка паннуса не отличался между группами ( $Z=0,99$ ,  $p=0,32$ ); а увеличение оценки тендосиновитов также преобладало в группе «+» аЦЦП больных ( $Z=2,04$ ,  $p=0,04$ ). Уровень VEGF в крови был значительно выше в группе пациентов «+» аЦЦП ( $Z=2,81$ ,  $p=0,005$ ).

При дисперсионном анализе ANOVA было установлено, что уровень аЦЦП в крови у обследованных больных с РА влияет на показатели выпота в СЩ, васкуляризации СО ( $p=0,01$ ), количества костно-хрящевых эрозий, наличие тендосиновитов ( $p < 0,05$ ) и на уровень VEGF в крови ( $p < 0,001$ ). Показатели толщины СО и паннуса не зависели от уровня аЦЦП у обследованных больных с РА ( $p > 0,05$ ).

Анализ балльной оценки ангиогенеза СО при УЗИ в зависимости от уровня аЦЦП у пациентов с РА отражены на рис. 1.

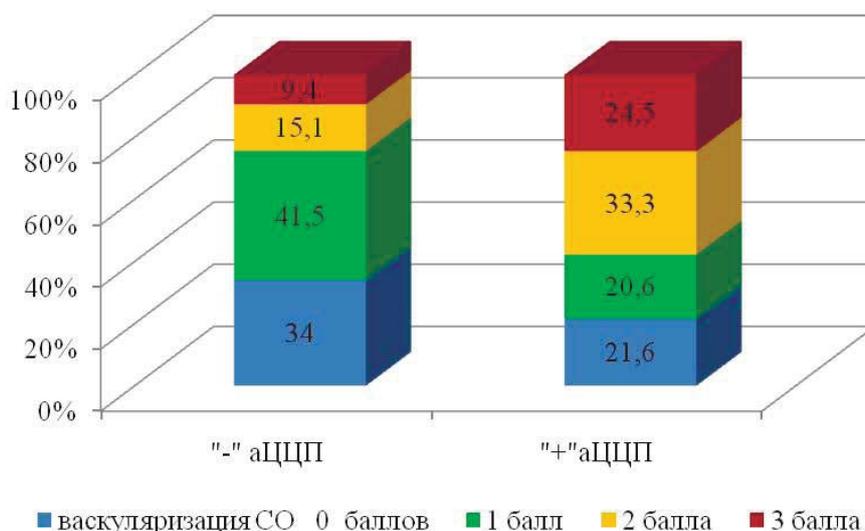


Рис. 1 Степень васкуляризации СО по шкале М.Нau et al. (1999) у больных РА в зависимости от уровня аЦЦП в крови, %.

Оценка в 0 баллов встречалась с одинаковой частотой в исследуемых группах: ( $\chi^2=2,19$ ,  $p=0,14$ ). С васкуляризацией СО в 1 балл преобладали больные в «-» аЦЦП группе ( $\chi^2=6,61$ ,  $p=0,01$ ), а пациенты с оценкой в 2 и 3 балла преобладали в группе «+» аЦЦП ( $\chi^2=4,99$ ,  $p=0,03$ ;  $\chi^2=4,16$ ,  $p=0,04$ , соответственно). То есть, у пациентов с уровнем аЦЦП до 40 МЕ/мл чаще встречалась оценка кровотока в 0-1 балла (у 75% всех пациентов этой группы), а у больных с аЦЦП > 40 МЕ/мл чаще была оценка в 2-3 балла (у 58% всех пациентов этой группы).

Анализ корреляционных связей уровня аЦЦП в крови и показателей УЗИ суставов, VEGF у обследованных больных РА показал, что в группе «-» аЦЦП между уровнем антител и показателем васкуляризации СО была достоверная прямая корреляция слабой силы ( $R = + 0,21$ ,  $p < 0,05$ ), с остальными показателями не было установлено взаимодействий ( $p > 0,1$ ). В группе больных «+» аЦЦП уровень антител в крови имел прямые корреляции с показателями васкуляризации СО ( $R = + 0,22$ ,  $p < 0,01$ ) и уровнем VEGF ( $R = + 0,29$ ,  $p < 0,01$ ). Следует отметить, что наблюдалась тенденция к прямой взаимосвязи с показателями выпота в СЩ, толщины СО, паннуса, костно-хрящевых эрозий и тендосиновитив, но они не достигали статистической достоверности.

Таким образом, в нашем исследовании дисперсионный анализ показал, что уровень аЦЦП в крови больных с РА влияет на концентрацию VEGF, показатели выпота в СЩ, васкуляризацию СО, количество костно-хрящевых эрозий и наличие тендосиновитов. У пациентов с уровнем аЦЦП > 40 МЕ/мл было увеличение уровня VEGF в 1,5 раза, высокие показатели выпота в ЩС, гиперваскуляризации СО (в 2 раза чаще фиксировалась градация в 2-3 балла), тендосиновитов и костно-хрящевых эрозий при сравнении больных с низким уровнем аЦЦП. Анализ корреляционных связей установил, что с увеличением уровня аЦЦП растет концентрация VEGF в крови, интенсивность ангиогенеза СО. Полученные данные подтверждают ряд исследований, связанных с тяжелым воспалительно-деструктивным течением РА у больных с высоким уровнем аЦЦП [7, 8].

#### Выводы

У пациентов РА с уровнем аЦЦП > 40 МЕ/мл в крови установлено увеличение уровня VEGF в 1,5 раза, в 2 раза чаще встречается высокая градация васкуляризации СО, а также увеличиваются показатели выпота в СЩ, тендосиновитов и костно-хрящевых эрозий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dhaouadi T., Sfar I., Abelmoula L. et al. Role of immune system, apoptosis and angiogenesis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint destruction, a systematic review // Tunis Med. – 2007. - Vol. 85(12). - P.991-998.
2. Clavel G. Angiogenesis Markers in Rheumatoid Arthritis / G. Clavel, M. C. Boissier // Future Rheumatol. – 2008. – Vol. 3(2). – P. 153-159.
3. Марченко Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно-практ. ревмат. – 2005. – №1. – С. 57-60.
4. Taylor P. C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy / P. C. Taylor // Rheumat. – 2005. – Vol. 44(6). – P. 721-728.
5. Возможности ультразвукового исследования в оценке активности воспалительного процесса и эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом / Г. И. Назаренко, И. Б. Героева, А. Н. Хитрова и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 5. – С. 83-91



6. Сучасні аспекти імунологічної діагностики раннього ревматоїдного артриту. / О. П. Борткевич, Т. І. Гавриленко, Ю. В. Білявська, Н. О. Рижкова. // Український медичний часопис. – 2009. - № I-II (69). – С. 34-37.
7. 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.
8. Яременко О. Б. Клиническая и лабораторная характеристика РА в зависимости от наличия анти ЦЦП / О. Б. Яременко // Украинский ревматологический журнал. – 2008. - №4(34). - С.51-55.
9. Kirksey D. Cyclic Citrullinated Peptide Antibody [Электронный ресурс] // Medscape Reference: Aug 2, 2012. URL: emedicine.medscape.com/article/2094136-overview. (дата обращения: 08.12.2014)
10. Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату: Методичні рекомендації / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, О.П. Борткевич та співавт. – Київ, 2008. - 40с.

ПОСТУПИЛА: 23.01.2015

УДК 616.12-008.331.1:[611.018.74+611.13/.16+616.8-008.615-036.12]

**И.С. Луцкий, С.В. Зяблицев, М.С. Кишеня, Л.В. Лютикова, П.А. Чернобrivцев**

## **РОЛЬ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНЫХ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича 16. E-mail: contact@dsmu.dnmu.ru.*

Цель: оценить роль вазоактивных факторов эндотелия (оксида азота (NO) и эндотелина 1 (ЭТ-1)) в формировании артериальной гипертензии (АГ) в условиях действия хронического стресса (ХС).

Материалы и методы: обследовано 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ) со стажем работы от 1 года до 35 лет. В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых волонтеров. Для оценки состояния стрессорной системы (СС) определяли содержание в крови адренокортикотропного гормона, кортизола и кортикостерона.

Результаты: действие ХС сопровождается этапной реакцией со стороны СС: - периодами активации, адаптации и дезадаптации. В периоды активации и адаптации отмечалось повышение синтеза NO на фоне умеренного роста содержания ЭТ-1. Период дезадаптации сопровождался снижением продукции NO и двукратным увеличением уровней ЭТ-1, увеличением толщины комплекса интима-медия общих сонных артерий (свидетельство процессов ремоделирования сосудов). Недостаточный синтез вазодилататоров, избыточное образование вазоконстрикторов, ремоделирование сосудистой стенки способствовали формированию, течению и прогрессированию АГ.

Вывод: полученные данные позволяют уточнить патогенетические механизмы формирования АГ в условиях действия ХС.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, хронический стресс, оксид азота, эндотелин, эндотелиальная дисфункция.

**I.S. Lutskyu, S.V. Ziablices, M.S. Kishenia, L.V. Liutykova, P.A. Chernobrivcev**

## **THE PLACE OF THE ENDOTHELIAL VASOREGULATION FACTORS IN THE FORMATION OF THE HYPERTENSION IN CONDITION OF THE CHRONIC STRESS**

*Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, 16 Illich st., Donetsk, Ukraine, 83003. E-mail: contact@dsmu.edu.ua.*

Purpose: the assessment of place of the endothelial vasoregulation factors (nitrogen oxide (no) and endothelin 1 (et-1)) in the formation of the arterial hypertension (AH) in condition of chronic stress (CS) was held.