

В.Л. Марчук, Н.В. Соболюк

Омская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Сравнительная характеристика эндотелиальной функции и эластических свойств артерий у детей с ювенильным идиопатическим и реактивным артритом

Контактная информация:

Марчук Варвара Леонидовна, аспирант кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «ОмГМА» МЗ РФ
 Адрес: 644007, Омск, ул. Орджоникидзе, д. 58, тел.: (3812) 23-01-84, e-mail: tigrara.82@mail.ru
 Статья поступила: 29.09.2013 г., принята к печати: 25.04.2014 г.

Цель исследования: оценить функцию эндотелия и эластические свойства артерий у детей с различными вариантами ювенильного идиопатического (ЮИА) и реактивного (РеА) артрита и возможности использования изучаемых показателей для ранней и дифференциальной диагностики заболеваний. **Пациенты и методы:** в одномоментном поперечном исследовании неинвазивным методом с помощью контурного анализа пульса изучена артериальная жесткость ($SI_{\text{нгл}}$) и эндотелиальная функция (ЭЗВД) у 36 пациентов с ЮИА, у 32 — с РеА и у 23 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. **Результаты:** показатели $SI_{\text{нгл}}$ у детей с ЮИА были значимо выше ($p = 0,0095$) по сравнению с пациентами с РеА и здоровыми детьми. У детей с ЮИА $SI_{\text{нгл}}$ положительно коррелировала с активностью болезни ($r_s = 0,33$; $p = 0,048$) и не зависела от длительности процесса ($r_s = 0,025$; $p = 0,89$). ЭЗВД у детей с ЮИА была значимо ниже в сравнении со здоровыми детьми ($p = 0,0264$). Различия функции эндотелия по ЭЗВД у детей с ЮИА и РеА отсутствовали ($p = 0,598$). **Выводы:** артериальная жесткость у детей с ЮИА уже на ранних стадиях заболевания значимо отличается от таковой у пациентов с РеА и здоровых детей и может быть использована как дополнительный диагностический критерий. **Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит, артериальная жесткость, эндотелиальная функция, контурный анализ пульса.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 124–128)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее частых и самых инвалидирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Ранняя

диагностика, адекватная стартовая терапия могут существенно влиять на течение заболевания, качество жизни, возможность социальной, психологической и профессиональной адаптации во взрослом возрасте [1].

V.L. Marchuk, N.V. Sobotuyk

Omsk State Medical Academy, Russian Federation

Comparative Analysis of Endothelial Function and Elastic Characteristics of the Arteries in Children with Juvenile Idiopathic and Reactive Arthritis

Aim: to estimate function of the endothelium and arterial elastic characteristics in children with various manifestations of juvenile idiopathic (JIA) and reactive arthritis (ReA) and possible use of studied indicators for early and differential diagnostics. **Patients and methods:** in cross sectional study we analyzed arterial stiffness (SI_{ngl}) and endothelial function of 36 patients with JIA, 32 — with ReA and 23 healthy children with help of the pulse contour analysis. **Results:** children with JIA had significantly higher SI_{ngl} values ($p = 0,0095$) than patients with ReA and healthy children. SI_{ngl} of children with JIA positively correlated with disease activity ($r_s = 0,33$; $p = 0,048$) and did not depend on duration of disease ($r_s = 0,025$; $p = 0,89$). Children with JIA had significantly lower endothelial-dependent vasodilatation function in comparison with healthy children ($p = 0,0264$), but not with patients with ReA ($p = 0,598$). **Conclusions:** arterial stiffness in children with JIA significantly differs from indicators of patients with ReA and healthy children already at early stages of the disease and can be used as additional diagnostic criterion.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, reactive arthritis, arterial stiffness, endothelial function, pulse contour analysis.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 124–128)

К сожалению, своевременность и адекватность терапии ревматических заболеваний затруднена из-за сложности верификации диагноза в силу отсутствия на ранних этапах надежных дифференциально-диагностических критериев. Это в первую очередь относится к разграничению различных вариантов ЮИА и реактивных артритов (РеА).

Как известно, патологический процесс при ЮИА начинается в синовиальной оболочке с нарушения микроциркуляции в результате повреждения эндотелия сосудов циркулирующими иммунными комплексами [1]. Это ведет сначала к развитию субклинических артериальных нарушений (эндотелиальная дисфункция, увеличение артериальной ригидности, увеличение толщины комплекса интима-медиа и др.), что в последующем способствует усилению атерогенеза, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых, церебральных осложнений, возникновения легочной гипертензии и тромбозов глубоких вен [2].

Нарушение эндотелиальной функции коррелирует с частотой возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем смертности от них [3]. При ревматоидном артрите у взрослых уже в первые месяцы заболевания выявляют нарушения эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) и структурные изменения артерий по сравнению с группой здоровых лиц [4].

В отдельных работах у взрослых установлены определенные различия в субклинических проявлениях атеросклероза при ревматоидном и реактивном артрите [5].

В последнее время появились результаты исследований по изучению эндотелиальной дисфункции при ЮИА [6] и единичные работы, оценивающие функцию эндотелия при РеА [7].

Цель исследования: изучить функцию эндотелия и эластических свойств артерий у детей с различными вариантами ЮИА и РеА; оценить возможность использо-

вания изучаемых показателей для ранней и, возможно, дифференциальной диагностики заболеваний и прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений в последующих возрастных периодах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Исследование проводилось в кардиоревматологическом отделении Детской клинической больницы № 2 им. акад. В. П. Бисяриной г. Омска. В него были включены 36 детей с ЮИА (основная группа), 32 — с РеА (группа сравнения) и 23 здоровых ребенка (группа контроля).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 6 до 18 лет;
- верифицированный диагноз ЮИА (для основной группы);
- верифицированный диагноз РеА (для группы сравнения);
- добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

- наличие сопутствующей патологии, способной повлиять на функцию эндотелия (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, гипергликемия и др.);
- отказ от участия в исследовании.

Характеристика обследованных детей представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, группы обследованных детей были сопоставимы по возрасту, полу и росту, показателям артериального давления и др. В анамнезе детей с ЮИА и РеА в отличие от группы контроля выявлялась отягощенность по заболеваниям суставов, тогда как по факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний все 3 группы обследованных не имели существенных различий.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Омской государственной медицинской академии. Каждый обследованный или его родители (если детям

Таблица 1. Характеристика детей, включенных в исследование, абсолютное значение (%) / Ме (LQ25; HQ75)

Показатель	ЮИА (n = 36)	РеА (n = 32)	Здоровые (n = 23)	p
Возраст, годы	11 (10; 14)	12 (8,5; 12,5)	12 (11; 14)	0,0510
Девочки/мальчики	23 (64)/13 (36)	23 (72)/9 (28)	17 (74)/6 (26)	0,3964
Рост, см	141 (134; 154,5)	148,5 (139,75; 157)	157 (144; 167)	0,0751
Отягощенность семейного анамнеза:				
• заболеваниями суставов	16 (44)	8 (25)	0	0,00078
• онкологической патологией	2 (6)	2 (6)	0	0,48807
• сосудистой патологией	10 (28)	8 (25)	3 (13)	0,40270
• артериальной гипертензией	22 (61)	14 (44)	12 (52)	0,35831
• сахарным диабетом	8 (22)	2 (6)	7 (30)	0,05949
• ранней ишемической болезнью сердца	8 (22)	10 (31)	7 (30)	0,66084
Вес, кг	35,5 (27; 46)	37,8 (28; 49,5)	48 (34; 59)	0,0263
Индекс массы тела*, кг/м ²	n = 22 18 (16; 21,5)	n = 27 18,5 (15,99; 20,86)	n = 19 19,5 (17,8; 22,3)	0,6732
Талия/бедрa*	0,77 (0,74; 0,83)	0,81 (0,76; 0,84)	0,8 (0,75; 0,82)	0,6705
Систолическое артериальное давление	95 (95; 110)	100 (92,5; 102,5)	100 (95; 110)	0,3776
Диастолическое артериальное давление	60 (60; 70)	60 (60; 70)	65 (60; 70)	0,2666
Общий холестерин, ммоль/л	4,51 (3,93; 4,68)	3,76 (3,34; 4,16)	4,34 (3,61; 4,5)	0,0549

Примечание. * — индекс массы тела и соотношение талии и бедер оценивали у детей при росте более 140 см.

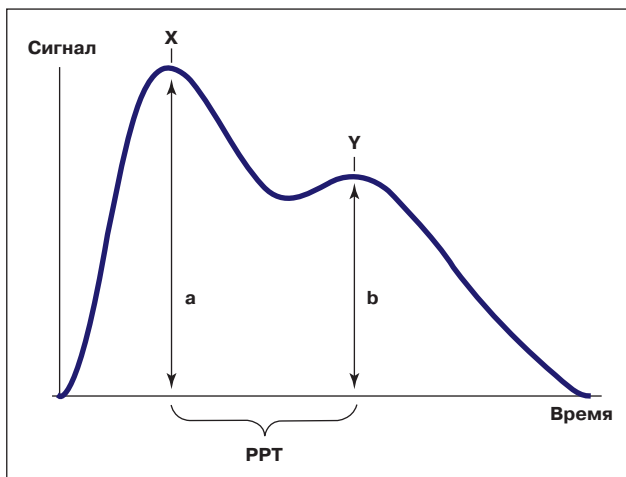
было меньше 14 лет) давали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ЮИА устанавливали на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов. С полиартикулярным вариантом заболевания было 19 человек, с пауциартикулярным — 15, с системным вариантом болезни — 2. Средняя длительность заболевания составила 5,5 (3; 8) лет. Высокая активность заболевания по DAS зарегистрирована у 10 пациентов, умеренная — у 19, низкая — у 7.

В качестве базисной терапии 18 больных получали метотрексат в дозе $12,8 \pm 3,8$ мг/м² в нед; 16 детей — комбинацию метотрексата ($12,8 \pm 2,3$ мг/м² в нед) и циклоспорина ($3,25 \pm 0,29$ мг/кг в сут). Два пациента с системным вариантом заболевания получали комбинацию метотрексата ($11 \pm 1,4$ мг/м² в нед), циклоспорина ($3,4 \pm 0,27$ мг/кг в сут) и преднизолона ($0,6 \pm 0,4$ мг/кг в сут). Комбинированную терапию получали больные, у которых сохранялись или прогрессировали показатели активности болезни при приеме метотрексата и нестероидных противовоспалительных препаратов в течение более 3 мес [1].

Диагноз РеА устанавливали на основании диагностических критериев, принятых на III Международном совещании по реактивным артритам в Берлине (1996). Острое течение РеА (длительностью до 6 мес) было зарегистрировано у подавляющего большинства обследованных ($n = 30$), затяжное течение (от 6 до 12 мес) наблюдали у 2 детей. Средняя длительность заболевания составила 18 (7; 45) сут. При оценке активности по DAS у 20 больных отмечена низкая, у 10 — умеренная и лишь у 2 — высокая активность. По числу опухших суставов дети с ЮИА и РеА не различались ($p = 0,198$). У 21 обследованного этиологическим фактором развития РеА была хламидийная инфекция, в остальных случаях ($n = 11$) лабораторно установить возбудителя не удалось. Детям с РеА помимо противовоспалительной терапии при верифицированной хламидийной инфекции также назначали макролиды.

Рис. 1. Схема формирования цифровой пульсовой волны



Примечание. X — прямая волна/систолический пик, Y — отраженная волна/диастолический пик, PPT — время от точки систолического пика (X) до точки диастолического (Y) пика (время отражения) [8].

Методы исследования

Артериальную жесткость и эндотелиальную функцию оценивали неинвазивным методом с помощью контурного анализа пульса (pulse contour analysis, PCA) прибором PulseTrace 2000 (MicroMedical Ltd., Великобритания). Схема формирования цифровой пульсовой волны (DVP) представлена на рис. 1. Обследование пациентов проводили в утренние часы после легкого завтрака либо натощак, согласно стандартному протоколу [9].

С помощью анализа цифровой пульсовой волны рассчитывали 2 основных коэффициента (индекса): индекс жесткости (arterial stiffness index, SI) и индекс отражения (reflective index, RI).

Индекс жесткости SI (см. рис. 1) рассчитывается как отношение роста пациента (в метрах) ко времени отражения PPT (в секундах):

$$SI \text{ (м/с)} = \text{Рост пациента (м)} / \text{Время отражения, PPT (с)}.$$

Индекс отражения RI — это процентное отношение высоты диастолического компонента DVP (b) к высоте систолического компонента (a):

$$RI \text{ (\%)} = b/a \times 100 \text{ (см. рис. 1)}.$$

Помимо базальной жесткости ($SI_{\text{баз}}$) мы оценивали этот индекс на фоне приема нитроглицерина ($SI_{\text{нгл}}$), который способствует расслаблению гладкомышечных волокон сосудистой стенки, тем самым устраняя влияние вегетативной системы на значение индекса жесткости [10].

Оценку функции эндотелия (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД) осуществляли по следующей формуле:

$$\Delta RI_{\text{слб}}, \% = (RI_{\text{баз}} - RI_{\text{слб}}) / RI_{\text{слб}} \times 100\%,$$

где $RI_{\text{баз}}$ — базальное значение индекса отражения, $RI_{\text{слб}}$ — индекс отражения после ингаляции сальбутамола. Установлено, что сальбутамол оказывает вазодилатирующее воздействие на артерии путем стимуляции выработки эндогенного оксида азота (NO) клетками эндотелия из L-аргинина [9].

Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) оценивали по формуле:

$$\Delta RI_{\text{нгл}}, \% = (RI_{\text{баз}} - RI_{\text{нгл}}) / RI_{\text{нгл}} \times 100\%,$$

где $RI_{\text{баз}}$ — базальное значение индекса отражения, $RI_{\text{нгл}}$ — значение индекса отражения после приема нитроглицерина.

ЭНВД по $\Delta RI_{\text{нгл}}, \%$ позволяет оценить функциональную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки в ответ на стимуляцию экзогенным донатором NO нитроглицерином.

Статистическая обработка данных

После анализа вида распределения данных с помощью критерия Шапиро–Уилка установлено, что основные признаки характеризовались распределением, отличным от нормального, поэтому при анали-

Таблица 2. Показатели артериальной ригидности у обследованных детей, Ме (LQ25; HQ75)

Показатель	ЮИА (n = 36)	PeA (n = 32)	Здоровые (n = 23)	p
SI _{баз.} , м/с	6,7 (5,58; 6,99)	5,62 (5,06; 5,92)	6,1 (5,66; 6,63)	0,001
SI _{нгл.} , м/с	5,1 (4,6; 5,37)	4,5 (4,17; 4,92)	4,54 (4,36; 4,92)	0,0095

Примечание. p — статистическая значимость различий, оцененная с помощью критерия Краскела–Уоллиса.

Таблица 3. Значения показателей функции эндотелия, полученные в ходе фотоплетизмографического исследования, Ме (LQ25; HQ75)

Показатель	ЮИА (n = 36)	PeA (n = 32)	Здоровые (n = 23)	p
RI _{баз.} , %	68,2 (60,3; 74,7)	63 (57; 72)	65 (55; 75)	0,2182
RI _{нгл.} , %	35,5 (23,25; 44)	28,5 (19,6; 36,25)	27,3 (17,8; 38,5)	0,1500
RI _{слб.} , %	60,25 (54,75; 65)	52,6 (43,5; 58,88)	50,5 (40,5; 56)	0,0044
ЭНВД по ΔRI _{нгл.} , %	-56,999 (-72,88; -49,76)	-61,91 (-71,3; -54,43)	-64,55 (-75,68; -48,31)	0,3719
ЭЗВД по ΔRI _{слб.} , %	-22,03 (-32,78; -16,82)	-26,25 (-39,13; -17,35)	-29,59 (-37,65; -22,09)	0,0421

зе использовали непараметрические критерии. Для количественных признаков результаты представлены как медиана (Ме) и интерквартильный размах — значение нижнего, 25-го (LQ25), и верхнего, 75-го (HQ75), перцентиля. Качественные признаки описаны в виде абсолютных (абс.) значений и их относительной частоты в процентах. При оценке различий между двумя несвязанными группами для количественных признаков использовали U-критерий Манна–Уитни, между тремя — критерий Краскела–Уоллиса. Различия по качественным признакам оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Связь между признаками изучали посредством рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s), по выборочному значению r_s . Максимально приемлемая вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу (ошибка первого рода) устанавливалась на уровне равном 0,05. Для всех сравнений указывали двустороннее значение p. При множественных сравнениях и корреляциях использовали значение p с поправкой Бонферрони [11]. Обработку данных проводили с использованием компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010, BioStat 2009, STATISTICA v. 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика показателей артериальной ригидности у обследованных детей представлена в табл. 2.

Как следует из приведенных данных, при попарном сравнении установлено, что базальные показатели жесткости у детей с ЮИА и в группе контроля были одинаковыми ($p = 1,00$), но значимо отличались от таковых у детей с PeA ($p = 0,001$). После приема нитроглицерина, устраняющего влияние вегетативной системы на параметры артериальной ригидности [9], у пациентов с ЮИА показатели жесткости сосудов были значимо выше ($p = 0,0095$) по сравнению с пациентами с PeA и здоровыми детьми, что наглядно иллюстрирует рис. 2. Индекс жесткости (SI_{нгл.}) в этой группе обследованных положительно коррелировал с длительностью утренней скованности ($r_s = 0,449$; $p = 0,0059$) и активностью болезни по DAS 4 ($r_s = 0,33$;

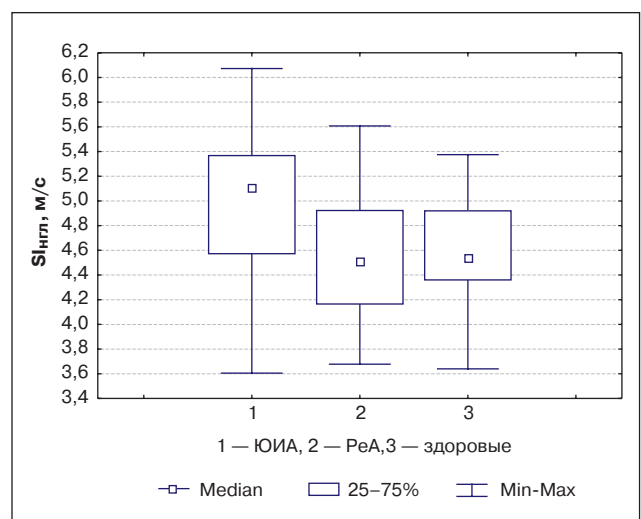
$p = 0,048$) и не зависел от длительности заболевания ($r_s = 0,025$; $p = 0,89$).

Дети с PeA не отличались по значению индекса жесткости (SI_{нгл.}) от здоровых детей ($p = 1,000$), и SI_{нгл.} у них не зависел от активности заболевания ($r_s = -0,12$; $p = 0,51$).

Повышение SI_{нгл.} у детей с ЮИА можно объяснить, во-первых, изменением пространственной организации структурных компонентов сосудистой стенки. Так, в иммуногистохимических и ультраструктурных исследованиях показано, что ригидность артериальной стенки находится под влиянием не только количества и плотности материала сосудистых стенок, но и его пространственной организации. Во-вторых, повышение индекса SI_{нгл.} обусловлено эндотелиальной дисфункцией, т.к. установлено, что на показатели эластичности влияет и состояние эндотелия, который определяет тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки [12].

Исследование функции эндотелия (табл. 3) показало, что базальные значения индекса отражения (RI_{баз.}, %)

Рис. 2. Показатели индекса ригидности (SI_{нгл.}) после приема нитроглицерина у обследованных детей



у всех обследованных были одинаковыми ($p = 0,2182$). Такая же закономерность отмечена и относительно показателей ЭНВД. Это свидетельствует о том, что миоциты сосудистой стенки сохранили чувствительность к NO, экзогенным донатором которого был нитроглицерин [13].

После ингаляции сальбутамола в группе детей с ЮИА индекс отражения ($RI_{отб}$) был выше по сравнению с детьми с РеА и здоровыми наблюдаемыми (см. табл. 3). Показатели ЭЗВД у детей с ЮИА значимо отличались от таковых здоровых детей ($p = 0,0264$). Обнаруженные изменения вазомоторной функции свидетельствуют о снижении NO-продуцирующей функции эндотелия у детей с ЮИА. Эти нарушения функции эндотелия могут быть следствием как прямого повреждения эндотелиальных клеток провоспалительными цитокинами, так и ингибированием агонистстимулированного синтеза NO [14].

Различия функции эндотелия по ЭЗВД у детей с ЮИА и РеА отсутствовали ($p = 0,598$). Не отличалась при попарном сравнении и ЭЗВД у детей с РеА и здоровых лиц ($p = 0,864$), хотя значения ЭЗВД у детей с ЮИА были самыми низкими. В исследовании М.П. Бойчак и

Г.О. Спаськой показано, что у 52,5% взрослых пациентов с РеА имеются нарушения ЭЗВД [7]. Нами отмечена лишь тенденция к снижению ЭЗВД у детей с ЮИА. Вместе с тем этот показатель у детей с ЮИА коррелировал с активностью процесса ($r_s = -0,431$; $p = 0,009$). У больных с РеА корреляционной связи ЭЗВД с активностью процесса не установлено ($r_s = -0,21$; $p = 0,26$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У обследованных нами детей с ЮИА независимо от длительности заболевания имело место повышение показателей ригидности сосудов ($SI_{нргл}$), степень выраженности которых коррелировала с активностью процесса.

Определение $SI_{нргл}$ у детей с ЮИА может послужить дополнительным дифференциальным признаком заболевания.

При РеА у детей $SI_{нргл}$ не зависело от активности заболевания и не отличалось от $SI_{нргл}$ у здоровых детей, что свидетельствует об отсутствии у них повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующие возрастные периоды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. *М.* 2007. 368 с.
2. Tanasescu C., Jurcut C., Jurcut R., Gingham C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: From subclinical lesions to cardiovascular risk. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20 (4): 348–354.
3. Ozbalkan Z., Efe C., Cesur M., Ertek S., Nasiroglu N., Berneis K., Rizzo M. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010; 212 (2): 377–382.
4. Hannawi S., Marwick T. H., Thomas R. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11 (2): 51.
5. Пальгуева А. Ю., Литвяков А. М. Субклинический атеросклероз при ревматоидном и реактивном артритах. *Вестник ВГМУ.* 2010; 9 (3): 55–65.
6. Прохоров Е. В., Синяченко О. В., Орлова А. К. Реологические свойства крови и эндотелиальная функция сосудов при ювенильном ревматоидном артрите. *Здоровье ребенка.* 2011; 5: 81–85.
7. Boichak M., Spas'ka H. Changes of the endothelial function and cardiac valves in patients with reactive arthritis. *Lik. Sprava.* 2010; 7–8: 57–60.
8. Gunarathne A., Patel J. V., Kausar S., Gammon B., Hughes E. A., Lip G. Y. Glycemic status underlies increased arterial stiffness and impaired endothelial function in migrant South Asian stroke survivors compared to European Caucasians: pathophysiological insights from the West Birmingham Stroke Project. *Stroke.* 2009; 40 (7): 2298–2303.
9. Chowienczyk P. J., Kelly R. P., MacCallum H., Millasseau S. C., Andersson T. L., Gosling R. G., Ritter J. M., Anggard E. E. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34 (7): 2007–2014.
10. Семенкин А. А., Новиков А. И., Процкий И. А., Новиков Ю. А., Жисилова Л. А., Назаров А. Г., Радул Е. В., Романов А. А. Метод определения структурных сосудистых изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения. *Тер. архив.* 2007; 79 (9): 54–59.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладной программы STATISTICA. *М.: МедиаСфера.* 2002. 312 с.
12. Олейников В. Э., Матросова И. Б., Борисочева Н. В. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. *Кардиология.* 2009; 49 (1): 59–64.
13. Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Метод. указания. *Самара: СамГАУ.* 2004. 18 с.
14. Ребров А. П., Инамова О. В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите. *Тер. архив.* 2004; 5: 79–85.