

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО**

**ГАЛЮТІНА Олена Юріївна**

УДК: 577.1:616.72-002:616.1:615.015

**МЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК  
З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ХАРАКТЕРОМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

14.01.12 – ревматологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Донецьк – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова  
Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Станіславчук Микола Адамович**, кафедра внутрішньої  
медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова  
МОЗ України, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Кузьміна Ганна Петрівна**, кафедра терапії факультету  
післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, професор  
кафедри

доктор медичних наук, професор **Яременко Олег Борисович**, кафедра внутрішньої медицини №2  
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри

Захист дисертації відбудеться "26" вересня 2008 року о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 11.600.02 при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького  
(83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Донецького національного медичного  
університету ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16).

Автореферат розісланий "22" серпня 2008 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,**

**доктор медичних наук, доцент**

**М. В. Єрмолаєва**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Розробка і впровадження в клінічну практику сучасних ефективних препаратів базисної терапії ревматоїдного артриту (РА) призвели до подовження життя цієї категорії пацієнтів і на перший план виступила проблема лікування супутніх захворювань, зокрема атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), тощо (Panoulas V.F. et al., 2007; Gonzalez A. et al., 2006; Коваленко В.М., 2005). Патологія серцево-судинної системи (ССС) стала основною причиною летальності хворих на РА (Gonzalez A. et al., 2008; Maradit-Kremers H. et al., 2005), зокрема, 50% хворих на РА гинуть від серцево-судинних ускладнень в середньому на 2,5 роки раніше, ніж особи загальної популяції. Частота інфаркту міокарда, серцевої недостатності та раптової коронарної смерті у хворих на РА перевищує таку в популяції від 3 до 5 разів (Dhawan S.S., et al., 2008; Kitas G.P., Erb N., 2003).

Причиною зростання частоти серцево-судинної патології серед хворих на РА вважається прискорення атерогенезу на тлі постійно персистуючого автоімунного запального процесу (Полякова С.А., 2007; Van Leuven, 2006; Carroll L. et al., 2006; Book C. et al., 2005). Отже, на сьогодні актуальною є проблема зв'язку між запаленням та атеросклерозом при РА (Мазуров В.И., 2006; Roman M.J. et al., 2006; Book C. et al., 2005). За сучасними уявленнями в основі атеросклерозу лежать два взаємопов'язані процеси: порушення метаболізму і транспорту ліпідів та локальне запалення судинної стінки, яке, можливо, пов'язане з автоімунними механізмами (Полякова С.А., 2007; Brenol C.V., et al., 2007). На сучасному етапі атеросклероз розглядають як своєрідну форму хронічного запального захворювання (Chung C.P. et al., 2007). У зв'язку з цим виявлення його ранніх, доклінічних, форм та їх зв'язку з маркерами запалення могло б слугувати основою розробки нових підходів до профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на РА.

Певний інтерес має питання щодо вагомості метаболічного синдрому (МС) в розвитку серцево-судинних ускладнень. За сучасними уявленнями, МС в цілому та його складові зокрема, є важливими чинниками акселерації атерогенезу та раннього розвитку серцево-судинних ускладнень (Jiamsripong P. et al., 2008; Kovaite M. et al., 2007). Особи з МС мають вищий ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), церебро-васкулярної патології тощо (Malesci D. et al., 2006). МС при РА присвячені лише окремі роботи, зокрема, Корочіна І.Е та співав. (2006) показали, що серед хворих на РА згаданий синдром реєструвався у 27% осіб з домінуванням АГ, дисліпідемії та ІХС. Іншим дослідженням було показано тісний зв'язок маркерів запалення, інсулінрезистентності та дисліпідемії у хворих РА (Ramuk O.N. et al., 2006).

Останніми роками широко обговорюється ціла низка нових факторів ризику атеросклерозу, серед яких гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) виступає чи не альтернативною гіперхолестеринемією, як головного патогенетичного чинника атеросклерозу. Показано, що рівень гомоцистеїну (ГЦ) є важливим фактором ризику серцево-судинної патології (Tinazzi I. et al., 2007; Жукова В.Б. та

співав., 2006). Встановлено зв'язок ГГЦ з розвитком атеросклерозу сонних артерій, аорти та периферичних судин (Bouchti I. et al., 2007; Lazzerini P.E. et al., 2007). З огляду на метаболізм ГЦ у хворих на РА створюються усі передумови до розвитку ГГЦ, оскільки фармакотерапія метотрексатом та/чи сульфасалазином (основними препаратами базисної терапії) асоціюється з формуванням дефіциту фолієвої кислоти, причетної до обміну ГЦ (Tiftikci A. et al., 2006; Dierkes J., Westphal S., 2005). Це може бути однією з причин зростання частоти серцево-судинної патології серед хворих на РА. При цьому, істинні причини прискореного атерогенезу та високої летальності від патології ССС у хворих на РА залишаються до кінця не з'ясованими. Комплексних досліджень, присвячених вивченню ролі цитокінемії, дисліпідемії, ГГЦ в розвитку ураження серцево-судинної системи до сьогодні не проводилось.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова: “Клініко-лабораторні та психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих з системним захворюванням сполучної тканини та фіброміалгією” (№ держреєстрації 0107V003479). Здобувач є співвиконавцем роботи.

**Мета роботи:** на основі вивчення метаболічних факторів ризику (дисліпідемія, ГГЦ, “С”-реактивний протеїн) серцево-судинної патології у хворих на РА, їх зв'язку з перебігом захворювання, розробити підходи до виявлення предикторів ураження ССС у даної категорії хворих.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити частоту метаболічних факторів ризику у хворих на РА та оцінити їх зв'язок з тривалістю захворювання, особливостями його перебігу.
2. Оцінити функцію ендотелію у хворих на РА, її зв'язок з рівнем ГЦ в крові, показниками активності запального процесу та ліпідним спектром крові.
3. Визначити частоту АГ, МС та ІХС, оцінити наявність асоціативних зв'язків серцево-судинної патології з особливостями перебігу основного захворювання, ГГЦ, дисліпідемією, вмістом в крові СРП та прозапальних цитокінів.
4. Здійснити стратифікацію ризику розвитку ІХС у хворих на РА, оцінити взаємозв'язок основних факторів ризику з перебігом основного захворювання.
5. Провести пошук предикторів ураження серцево-судинної системи у хворих на РА.

*Об'єкт дослідження:* метаболічні фактори ризику при РА.

*Предмет дослідження:* гомоцистеїнемія, дисліпідемія, активність запалення (СРП, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α)), функціональний стан ендотелію, морфофункціональний стан міокарда у хворих на РА.

**Методи дослідження:** клінічні, рентгенологічні, біохімічні (показники ліпідного спектру сироватки крові), імуноферментні (вміст ГЦ, ФНП-α, СРП, фактору Віллебранда (ФВ) в крові),

інструментальні (ЕхоКГ, проба з реактивною гіперемією, комплекс інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА), холтеровське моніторування ЕКГ).

**Наукова новизна одержаних результатів** Вперше комплексно вивчено метаболічні фактори ризику серцево-судинної патології у хворих на РА в їхньому взаємозв'язку з особливостями перебігу основного захворювання та зі станом серцево-судинної системи. Встановлено, що у хворих на РА має місце підвищення рівня ГЦ в крові, яке асоціювалось з традиційними факторами ризику (чоловічою статтю, віком, дисліпідемією, АГ та тютюнопалінням) та маркерами активності запального процесу (СРП, ФНП- $\alpha$  та шкали активності хвороби (ШАХ)). Дисліпідемія у хворих на РА характеризується зростанням вмісту в крові тригліцеридів (ТГ) та помірним зниженням в крові рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Продемонстровано, що виразність дисліпідемії у хворих на РА асоціюється з віком, тривалістю захворювання та активністю запального процесу. Показано, що достовірно вищі рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ТГ та нижчі значення ХС ЛПВЩ реєструються у хворих з високим вмістом СРП та ФНП- $\alpha$ . Доведено, що у хворих на РА має місце порушення функції ендотелію у вигляді зменшення ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД ПА) та збільшення активності ФВ, яке поєднується з потовщенням КІМ ЗСА та збільшенням кількості атеросклеротичних бляшок. Встановлено, що морфофункціональний стан міокарда у хворих на РА характеризується збільшенням маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та його ремоделюванням. Збільшення ММЛШ асоціювалось з АГ та, особливо, наявністю МС. Вперше у хворих на РА доведено тісні прямі кореляційні зв'язки між ММЛШ та вмістом ГЦ в крові. Показано, що гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та діастолічна дисфункція частіше зустрічалися серед хворих з високим вмістом СРП та ФНП- $\alpha$ , високим значенням ШАХ та НАQ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичне значення роботи полягає у встановленні причетності ГГЦ до розвитку серцево-судинної патології у хворих на РА. Показано, що ГГЦ асоціюється з порушенням функції ендотелію, потовщенням КІМ ЗСА, гіпертрофією міокарда ЛШ. Вперше встановлено, що потовщення КІМ ЗСА та ендотеліальна дисфункція (ЕД) у хворих на РА в більшій мірі асоціюються з підвищенням вмісту ГЦ в крові, показниками активності запального процесу, лікуванням метотрексатом, ніж з дисліпідемією. Показано, що серед хворих на РА достовірно частіше зустрічалась АГ, МС, безбольова ішемія міокарда (ББІМ) порівняно з групою контролю. Доведено, що виразність ББІМ у хворих на РА асоціюється з ГГЦ та маркерами активності запального процесу. Проведення стратифікації індивідуального 10-річного ризику коронарних катастроф у хворих на РА виявило, що більшість з обстежених хворих належать до групи з низьким ризиком. При цьому відсоток осіб з високим ризиком коронарних подій серед хворих на РА в п'ять разів перевищував такий серед осіб контрольної групи. Існуючі методики стратифікації ризику в загальній популяції не відображають реальний ризик розвитку

коронарних подій у хворих на РА, оскільки встановлена частка хворих з “німою” ішемією серед хворих на РА значно перевищувала частку з високим ризиком ішемічних подій.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику терапевтичної клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Донецького національного медичного університету ім. М.Горького, Українського державного науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів (м. Вінниця), Хмельницької обласної клінічної лікарні, а також у педагогічний процес Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Донецького національного медичного університету ім. М.Горького.

**Особистий внесок здобувача.** Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, поставлена мета, сформульовані задачі дослідження, проведено аналіз літератури з обраної теми, підбір та клінічне обстеження хворих згідно з розробленим протоколом, всі клінічні, біохімічні та інструментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини №1, пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини №3 та внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (лютий, 2008). Основні положення дисертації доповідались на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів” (Вінниця, 2004); міжнародному конгресі ревматологів (Бірмінгем, 2005, Велика Британія); міжнародному конгресі ревматологів (Глазго, 2006, Велика Британія); міжнародному конгресі ревматологів (Бірмінгем, 2007, Велика Британія); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми реабілітації інвалідів” (Вінниця, 2007); міжнародному конгресі ревматологів (Ліверпуль, 2008, Велика Британія).

**Публікації.** За темою роботи опубліковано 18 наукових робіт, із них 5 статей в фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 13 – у матеріалах конгресів, конференцій, пленумів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 195 сторінках машинописного тексту, з яких залікового тексту 160 сторінок і складається зі вступу, 5 розділів (зокрема огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень), узагальнення й аналізу одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 336 найменувань (51 кирилицею й 285 латиницею). Роботу ілюстровано 86 таблицями та 11 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 162 хворих на РА, серед яких було 124 жінки, що склало 76,5% та 38 чоловіків – 23,5%. Вік пацієнтів з РА був від 25 до 65 років та в

середньому становив  $46,7 \pm 9,5$  років. Діагноз РА встановлювали на основі АКР-критеріїв (1987). Тривалість захворювання була від 1 до 30 років (в середньому  $9,0 \pm 6,7$  років). Рентгенологічну стадію захворювання встановлювали за критеріями Штейнброека (1949). У обстежених хворих найбільша частка хворих була з другою рентгенологічною стадією захворювання та становила – 53,1%, третю стадію діагностовано у 30,9%, четверта стадія була у 12,9% хворих та лише 3,1% пацієнтів мали першу рентгенологічну стадію. Серопозитивний РА встановлено у 67,3%, активність за ШАХ<sub>28</sub> коливалась від 3,6 до 7,8 та в середньому становила  $5,48 \pm 0,76$ . Контрольна група (76 осіб) була сформована з осіб-донорів з урахуванням лише статевої та вікової репрезентативності. Проведено детальне клініко-біохімічне обстеження хворих на РА з визначенням шкали болю, індексу Річі, кількості болісних та набряклих суглобів, визначення тривалості вранішньої скутості, функціонального стану хворих, яке проводили за опитувальником стану здоров'я (HAQ), ШАХ<sub>28</sub>; в крові визначали вміст ліпідів, СРП, ФНП-а, ГЦ; стан серцево-судинної системи оцінювали за допомогою доплер-ехокардіографії, холтерівського моніторингу ЕКГ. Проведено кореляційний аналіз між клінічними проявами, біохімічними параметрами та інструментальними даними обстежених хворих.

Допплер-ехокардіографія проводили за стандартною методикою з використанням апарату Challenge Sim 2000.

Для визначення функції ендотелію проводили триплексне дослідження (В-режим, кольорове доплерівське картування, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот) ПА та оцінювали КІМ ЗСА на апараті Challenge Sim 2000. Реактивну пробу проводили методикою, яка розроблена D.S. Celermajer та співав. (1992). Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового діаметру. Для оцінки виразності та поширеності атеросклеротичного ураження ЗСА застосовували шкалу Wendelhag та співав. (1993): 0 – немає атеросклеротичного ураження; 1 – поодинокі ураження ЗСА (з атеросклеротичною бляшкою  $S \leq 10$  мм<sup>2</sup>); 2 – помірні ураження ЗСА (з атеросклеротичною бляшкою  $S > 10$  мм<sup>2</sup> без порушення гемодинаміки); 3 – виражені ураження ЗСА (атеросклеротичні бляшки причиняють порушення гемодинаміки).

Добове (холтерівське) моніторування ЕКГ проводили за допомогою програмно-апаратного комплексу – системи кардіомоніторингу “Ритм-2000”. Моніторинг ЕКГ проводили протягом 24-х годин, оцінювали епізоди ББІМ. За епізод ішемії вважали депресію ST по горизонтальному та косонисхідному типу  $ST \geq 1$  мм, яка визначалась на відстані 0,06 с від точки J та тривала більше 60 с.

Для стратифікації ризику коронарних подій використовувались шкали Framingham, JBCSRPC, SCORE, PROCAM. Для порівняння провели стратифікацію наших хворих за всіма вказаними методиками. При цьому стратифікація за шкалою PROCAM у відповідності з

методикою проводили у чоловіків віком 35-65 років та жінок після 45 років (постменопаузальний період).

Рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ в сироватці крові визначали уніфікованим методом; ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою Friedwald (1997):  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \cdot \text{ТГ})$ . Визначали рівні ГЦ, ФНП- $\alpha$ , СРП та ФВ в сироватці крові імуноферментними методами. В роботі використані реактиви фірм “Axis-Shield”, Велика Британія; “Chemicon International”, Temecula, CA; “Diagnostic Automation Inc.”, США; “Shield diagnostics”, Велика Британія.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм “Microsoft Excel” для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за t-критерієм Стьюдента. При порівнянні частоти змін використовували точний критерій Фішера. Різниця показників вважалась вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Результати власних досліджень.** Було доведено, що хворі на РА мали достовірно вищі (на 39,4%) рівні ГЦ зі значенням даного показника  $14,1 \pm 4,89$  мкмоль/л у жінок та  $17,7 \pm 6,29$  мкмоль/л для чоловіків порівняно з контролем відповідної статі ( $p < 0,001$ ). Водночас, розподіл хворих на РА та осіб контрольної групи за рівнями ГЦ з'ясував, що серед хворих на РА достовірно зростає частка осіб з ГГЦ, яка склала 41%, тоді як серед осіб контролю ця частка становила лише 10%. Натомість частка осіб з нормальним рівнем ГЦ серед хворих на РА була в 2,4 рази менша в порівнянні з такою серед осіб контрольної групи.

За результатами дослідження хворі на РА з високою активністю, а саме максимальними рівнями СРП, ФНП- $\alpha$  та високим значенням індексу ШАХ мали найбільші рівні ГЦ і серед них частіше зустрічались хворі з ГГЦ і значно рідше – пацієнти з нормальним рівнем ГЦ. Кореляційним аналізом встановлено тісні зв'язки між вмістом ГЦ в крові та показниками активності запального процесу (СРП, ФНП- $\alpha$  та ШАХ). Тоді як зв'язку з функціональною здатністю, кількістю болісних та набряклих суглобів знайдено не було. Відмічалася тенденція до зростання середнього рівня ГЦ у хворих з максимальним значенням НАQ. Проведений аналіз залежності рівнів ГЦ від віку показав, що і в осіб контрольної групи, і в хворих на РА спостерігається зростання рівнів ГЦ з віком, однак у хворих на РА вміст ГЦ в крові був вищим. Окрім цього, було встановлено, що у хворих на РА з віком зростала частка осіб з ГГЦ і, відповідно, зменшувалась частка хворих з нормальним рівнем ГЦ. Вивчаючи зв'язок вмісту ГЦ з іншими факторами ризику коронарних подій таких як: АГ, тютюнопаління, ожиріння, дисліпідемія було встановлено, що у хворих на РА була лише тенденція до збільшення середнього рівня ГЦ у пацієнтів, які палили в порівнянні з хворими, які не палять, і серед них частіше зустрічались пацієнти з ГГЦ. Водночас, серед хворих на РА з підвищеним АТ достовірно зменшувалась (в 2,3 рази) частка осіб з нормальним рівнем ГЦ. Щодо ожиріння, то нами не було знайдено відмінностей за рівнями ГЦ між хворими на РА з ожирінням та без нього. Водночас, нами було встановлено, що у пацієнтів з високими та гранично



підвищеними рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та з низьким вмістом ХС ЛПВЩ були вищими рівні ГЦ, а також і було більше хворих з ГЦ. Кореляційним аналізом було підтверджено наявність зв'язків між ГЦ та показниками ліпідного спектру.

Аналіз характеру фармакотерапії засвідчив, що 76% хворих, в якості базисного препарату, отримували метотрексат та 24% були на амінохінолінових препаратах. При цьому з'ясувалось, що рівень ГЦ був достовірно вищий (на 22%) у хворих, які отримували метотрексат порівняно з такими, що приймали амінохінолінові препарати.

У хворих на РА аналіз показників ліпідного спектру крові виявив, що дисліпідемія реєструвалась у вигляді зниження середнього рівня ХС ЛПВЩ та підвищення вмісту ТГ. Розподіл хворих на РА в залежності від рівнів ліпідів засвідчив, що серед даної категорії пацієнтів частіше зустрічаються особи з високими рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та низьким вмістом ХС ЛПВЩ. Дисліпідемія у хворих асоціювалась з віком хворих, тривалістю та активністю захворювання. Пацієнти з високим вмістом СРП, ФНП- $\alpha$  та максимальним значення індексу ШАХ мали достовірно вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та нижчі значення рівнів ХС ЛПВЩ крові.

Дослідженням встановлено, що хворі на РА мають порушення функції ендотелію, а саме, зменшення ЕЗВД ПА (на 76,7% на 60 сек. реактивної проби) та збільшення активності ФВ (на 76%). При цьому спостерігалось збільшення товщини КІМ ЗСА (на 16,9%), зростання частоти виявлення та тяжкості ураження ЗСА. Розподіл хворих на РА в залежності від стану ЕЗВД ПА засвідчив, що серед обстежених пацієнтів достовірно переважає частка осіб з ЕЗВД ПА <5%, ніж в контролі, відповідно, зменшується частка хворих з ЕЗВД ПА >10%. Водночас, встановлено достовірно збільшення часток хворих на РА в групі з товщиною КІМ ЗСА >1 мм та 0,7-0,99 мм в та зменшення частки хворих з товщиною КІМ ЗСА <0,7 мм. При цьому, хворі на РА з ЕЗВД ПА <5% та КІМ ЗСА >1 мм мали достовірно вищу активність ФВ в крові.

Окрім цього, серед хворих на РА достовірно частіше зустрічались враження ЗСА третього ступеня (з гемодинамічними порушеннями) за шкалою Wendelhag, ніж серед осіб контрольної групи. Такі зміни було підтверджено тісними кореляційними зв'язками між ФВ та ЕЗВД ПА ( $r=-0,37$ ), КІМ ЗСА ( $r=0,32$ ) і з ступенем враження ЗСА ( $r=0,25$ ).

Таблиця 1

**Коефіцієнти парної кореляції між віком, АГ, тютюнопалінням, тривалістю захворювання, показниками активності захворювання, ГЦ, ліпідним спектром та ЕЗВД ПА, активністю ФВ, товщиною КІМ ЗСА і ступенем враження ЗСА у хворих на РА**

Показник	ЕЗВД ПА на 60 сек., (%)	Активність ФВ, (%)	Товщина КІМ ЗСА, (мм)	Ступінь враження ЗСА
Вік	-0,35*	0,20*	0,6*	0,44*

АГ	-0,24*	0,19*	0,27*	0,28*
Тривалість захворювання	-0,15	0,05	0,37*	0,05
Кількість набряклих суглобів	-0,28*	0,20*	0,18*	0,09
Кількість болісних суглобів	-0,22*	0,14	0,12	0,04
НАQ	-0,21*	0,13	0,20*	0,09
ШАХ	-0,37*	0,27*	0,22*	0,01
СРП, мг/л	-0,46*	0,37*	0,36*	0,12
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	-0,42*	0,47*	0,37*	0,08
ГЦ, мкмоль/л	-0,55*	0,48*	0,43*	0,31*
ЗХС, ммоль/л	-0,23*	0,22*	0,39*	0,35*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,16	-0,18*	-0,34*	-0,17
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,22*	0,24*	0,38*	0,35*
ТГ, ммоль/л	-0,17	0,11	0,36*	0,11

Примітка. \* – достовірне значення коефіцієнта кореляції.

В дослідженні встановлено (табл.1), що як функціональні (ЕЗВД ПА, активність ФВ), так і морфологічні (потовщення КІМ ЗСА, атеросклеротичні бляшки) маркери судинної патології у хворих на РА в значній мірі асоціювались з такими традиційними факторами ризику як вік, АГ та дисліпідемія.

При цьому показано, що до судинних змін та їх прогресування причетні також ГЦ та прозапальні чинники (ФНП- $\alpha$ , СРП). А саме у хворих на РА з високою активністю захворювання спостерігалися найменша ЕЗВД ПА, найбільша товщина КІМ ЗСА, достовірно вища активність ФВ в крові та більша частка пацієнтів з атеросклеротичними бляшками, що підтверджується і кореляційним аналізом. Також кореляційний аналіз встановив, зв'язок між товщиною КІМ ЗСА та тривалістю захворювання ( $r=0,37$ ), тоді як між ЕЗВД ПА та тривалістю захворювання ( $r=-0,15$ ) кореляційного зв'язку не виявлено.

Водночас, погіршувалась функція ендотелію в залежності від фармакотерапії, а саме хворі, які отримували метотрексат мали достовірно меншу ЕЗВД ПА, яка склала лише  $5,7 \pm 5,1\%$ , тоді як у хворих які в якості базисної терапії приймали амінохінолінові препарати така становила  $8,1 \pm 4,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Окрім цього, застосування метотрексату у хворих на РА спричиняло тенденцію до зростання КІМ ЗСА та переважання частки осіб з атеросклеротичним враженням ЗСА.

Було встановлено, що у пацієнтів з РА достовірно частіше виявляли АГ (34,6%) та МС (25%), ніж у осіб контрольної групи. Хворі на РА з МС мали суттєвіше збільшення середніх

показників СРП, ФНП- $\alpha$ , ШАХ, тоді як, в групах хворих на РА без МС та АГ і хворих з АГ без МС достовірної різниці в згаданих показниках знайдено не було.

Виявлені нами зміни у хворих на РА, які представлені біохімічним дисбалансом (дисліпідемія та ГГЦ) та індуковані ними функціональні розлади (ЕЗВД ПА та ремоделювання артеріальних судин) є об'єктивним підґрунтям формування серцево-судинної патології у цієї категорії пацієнтів. Подальші дослідження засвідчили наявність у хворих на РА морфофункціональних змін з боку ССС. Зокрема, реєструвався достовірно більший індекс ММЛШ, який склав  $143,8 \pm 61,7$  г/м<sup>2</sup>, що на 32% перевищувало аналогічний показник в осіб контрольної групи ( $p < 0,001$ ). При цьому, з'ясувалось (рис. 1), що індекс ММЛШ мав прямі кореляційні зв'язки з активністю захворювання. Зокрема найтіснішими зв'язки були з СРП, ФНП- $\alpha$  і дещо менші з ШАХ, НАQ та кількістю набряклих суглобів. Тоді як з тривалістю РА таких зв'язків знайдено не було.

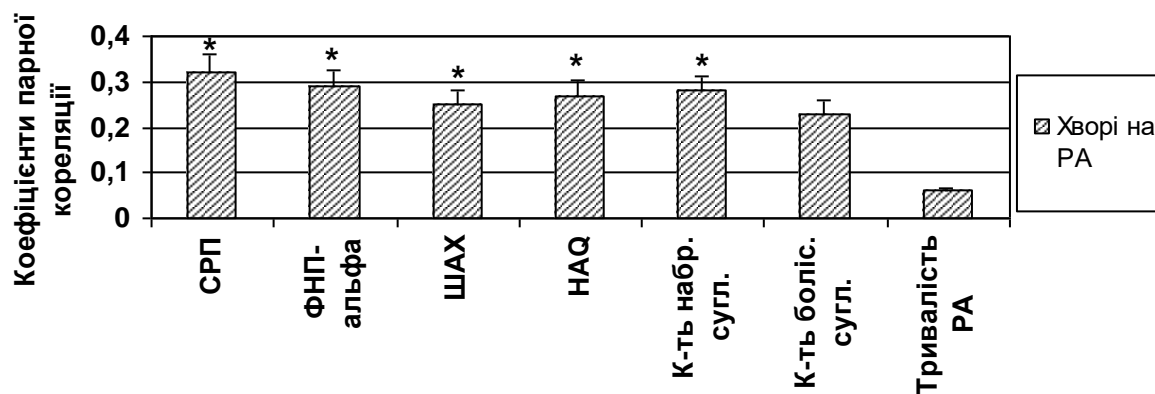


Рис. 1. Коефіцієнти парної кореляції між індексом ММЛШ та перебігом РА

Примітка. \* - достовірне значення коефіцієнта кореляції.

Зростання маси міокарда в частини хворих супроводжувалось зміною геометрії ЛШ, а саме, серед обстежених нами хворих на РА з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ГЛШ) було 31%, що було достовірно більше в 2,1 рази порівняно з контрольною групою. Крім цього, у хворих на РА частіше виявляли концентричну ГЛШ (29%) та значно рідше – концентричне ремоделювання ЛШ і нормальну геометрію ЛШ. Порівнюючи стан систолічної та діастолічної дисфункції слід зазначити, що серед хворих на РА достовірно частіше зустрічались особи з діастолічною дисфункцією ЛШ (40,4%), тоді як, систолічну дисфункцію виявляли лише у 25,3%, або на рівні такої у осіб контрольної групи.

У дослідженні було встановлено, що частка пацієнтів з ББІМ серед хворих на РА була достовірно більшою (59,1%), ніж в контрольній групі (12,8%). При цьому, у хворих на РА тривалість ББІМ в середньому складала  $10,9 \pm 8,05$  хв. за добу, що було достовірно більше в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Збільшення тривалості ББІМ асоціювалось з МС,

зокрема, хворі на РА з МС мали достовірно більшу тривалість ББІМ не лише в порівнянні з групою хворих на РА без МС та АГ, але й з пацієнтами з АГ без МС. Тоді як вірогідних відмінностей в тривалості “німої” ішемії між групами без МС та АГ і пацієнтами з АГ без МС знайдено не було. Кореляційним аналізом було доведено, що тривалість ББІМ корелювала з високою активністю РА, а саме СРП, ФНП- $\alpha$ , індексом ШАХ, НАQ, кількістю набряклих та болісних суглобів. При цьому тривалість ББІМ не залежала від давності захворювання.

Встановлено, що зниження коронарного резерву міокарда у вигляді “німої” ішемії тісно асоціюється з ГГЦ. Тривалість ББІМ була більш ніж удвічі більшою у хворих з рівнем ГЦ >15 мкмоль/л, ніж у пацієнтів, у яких вміст ГЦ був <15 мкмоль/л. Кореляційний аналіз засвідчив наявність кореляційних зв'язків ГГЦ як з масою міокарда ( $r=0,45$ ), так і розмірами лівого передсердя ( $r=0,37$ ), товщиною задньої стінки ЛШ ( $r=0,4$ ), товщиною міжшлуночкової перетинки ( $r=0,43$ ), фракцією викиду ЛШ ( $r=-0,18$ ) та співвідношенням Е/А ( $r=-0,18$ ).

Найбільш тісний кореляційний зв'язок з ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ був з масою міокарда, товщиною задньої стінки ЛШ, товщиною міжшлуночкової перетинки. Систолічна дисфункція не асоціювалась з рівнями ліпідів, тільки для ЗХС та ХС ЛПНЩ були характерні зворотні кореляційні зв'язки з діастолічною дисфункцією ЛШ. Стосовно ХС ЛПВЩ був встановлений негативний кореляційний зв'язок з “німою” ішемією міокарда ( $r=-0,47$ ).

На основі стратифікації індивідуального 10-річного ризику за шкалами PROCAM, Framingham, SCORE та JBCSRPC, у хворих на РА було встановлено, що більшість з обстежених пацієнтів належать до групи з низьким ризиком. При цьому, слід зазначити, що частка обстежених з високим ризиком коронарних подій серед хворих на РА перевищувала таку серед осіб контрольної групи. Це обумовлено тим, що у хворих на РА реєструвалися достовірно вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ. Тютюнопаління та обтяжена спадковість за нашими даними не мали суттєвого значення для ризику коронарних подій у хворих на РА.

Таким чином, існуючі методики стратифікації ризику не відображають реальний ризик розвитку коронарних подій у хворих на РА, оскільки встановлена частка хворих з “німою” ішемією серед хворих на РА (59,1%) значно перевищувала частку з високим ризиком (11,3% за шкалою PROCAM) ішемічних подій. Це, можливо, пов'язано з наявністю у даній категорії пацієнтів підвищеного рівня ГЦ в крові та високими показниками маркерів запалення, яка не входить до оцінки критеріїв ризику за існуючими шкалами.

Так, за нашими даними (рис. 2) саме хворі на РА з ГГЦ та високим вмістом СРП, ФНП- $\alpha$ , максимальним значенням ШАХ мали достовірно більшу тривалість ББІМ. Аналіз ліпідного спектру показав, що лише у хворих на РА зі зниженим вмістом ХС ЛПВЩ реєструвалась більша тривалість “німою” ішемії міокарда. Тоді як, достовірної різниці за тривалістю ББІМ серед хворих на РА з мінімальним та середнім ризиком ішемічних подій в порівнянні з такими з високим ризиком за шкалою PROCAM знайдено не було.

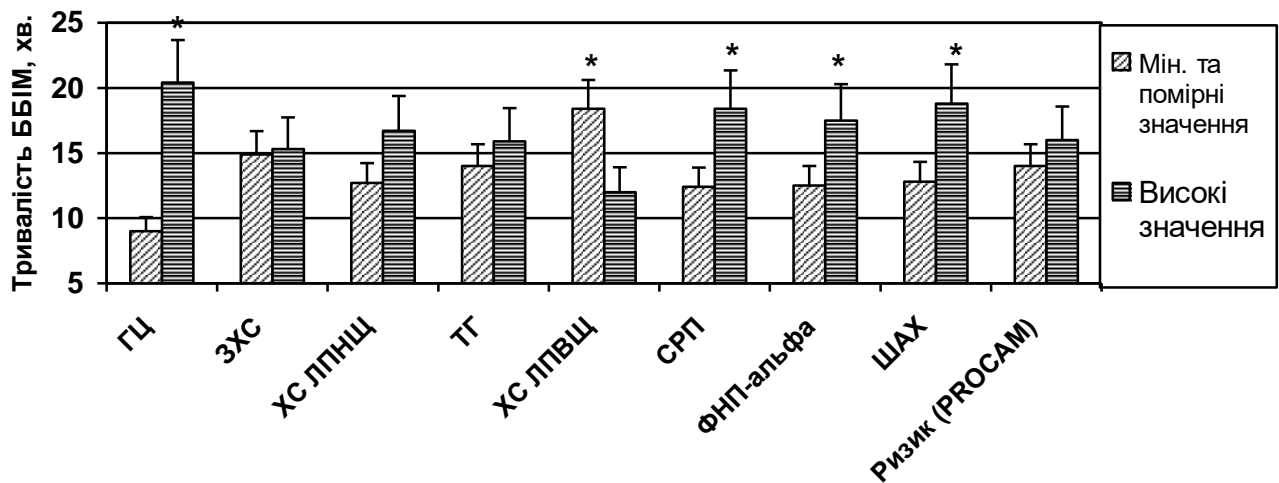


Рис. 2 Зв'язок ББІМ у хворих на РА з ГЦ, ліпідним спектром, СРП, ФНП- $\alpha$  в крові, індексом ШАХ та ризиком ішемічних подій за шкалою PROCAM

Примітка. \* - достовірне значення коефіцієнта кореляції.

Тому, на нашу думку, для прогнозу кардіоваскулярної патології у хворих на РА необхідно враховувати не лише традиційні фактори ризику, які широко використовують в загальній популяції, але й специфічні фактори, які асоційовані з основним захворюванням. На нашу думку предикторами враження ССС у хворих на РА є висока активність РА (підвищений вміст СРП, ФНП- $\alpha$ ) та високе значення ШАХ, ГГЦ та маркери дисфункції ендотелію.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у встановленні закономірностей змін рівнів ГЦ, ліпідів та маркерів функції ендотелію у хворих на РА в залежності від перебігу захворювання, стану серцево-судинної системи та характеру фармакотерапії, а також доведено проатерогенну роль ГГЦ.

1. У хворих на РА реєструється підвищення вмісту ГЦ в крові. Частота ГГЦ серед хворих на РА становить 41%, що в 4 рази вище, ніж серед осіб контрольної групи. Підвищення вмісту ГЦ в крові асоціюється з високою активністю запального процесу та лікуванням метотрексатом. Ліпідний спектр крові хворих на РА характеризується зниженням в крові рівня ХС ЛПВЩ та підвищенням вмісту ТГ. Гіперхолестеринемію виявлено у 18,1% пацієнтів, підвищення рівнів ХС ЛПНЩ – 31,7%, ТГ – 27,3% та зниження вмісту ХС ЛПВЩ у 38,5%. Дисліпідемія асоціюється з віком хворих та активністю запального процесу.
2. У хворих на РА спостерігається порушення функції ендотелію, яке супроводжується достовірним зменшенням ЕЗВД ПА та збільшенням активності ФВ в крові. Виявлено потовщення КІМ ЗСА (на 16,9%) та збільшення кількості атеросклеротичних бляшок.

Виразність даних порушень в більшій мірі асоціюється з підвищенням вмісту ГЦ в крові, високою активністю запального процесу та лікуванням метотрексатом, ніж з дисліпідемією.

3. Серед хворих на РА значно частіше виявляється ББІМ (59,1%), АГ (34,6%) та МС (25%), ніж серед осіб контрольної групи (12,8%, 12,7% та 6,6%, відповідно). Виразність “німої ішемії” у хворих на РА асоціюється з ГГЦ та маркерами запалення. Встановлено, що МС у хворих на РА асоціюється з підвищенням рівнів в крові СРП, ФНП- $\alpha$ , індексом ШАХ та дисліпідемією, тоді як у хворих на РА з АГ без МС таких асоціацій не виявлено. У хворих на РА встановлено збільшення маси міокарда ЛШ зі структурно-функціональною перебудовою серця, формуванням ексцентричної ГЛШ (у 31%) та концентричної ГЛШ (у 29%). ГЛШ асоціюється з підвищенням вмісту ГЦ в крові.
4. На основі стратифікації індивідуального 10-річного ризику ішемічних подій у хворих на РА було встановлено, що більшість з обстежених пацієнтів належать до групи з низьким ризиком подій. Частка обстежених з високим ризиком коронарних подій серед хворих на РА (в 5 разів) перевищувала таку серед осіб контрольної групи. Існуючі шкали ризику не дозволяють адекватно оцінити ризик ішемічних подій у хворих на РА, що підтверджується невідповідністю частоти високого ризику (11,3%) та частці хворих з ББІМ (59,1%).
5. Предикторами ураження серцево-судинної системи у хворих на РА є висока активність запального процесу (підвищений вміст в крові СРП, ФНП- $\alpha$ ), ГГЦ та зниження вмісту ХС ЛПВЩ в крові.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на РА, які отримують лікування метотрексатом, слід контролювати рівень ГЦ в крові.
2. Хворим на РА з ГГЦ (більше 15 мкмоль/л) та високою активністю запального процесу для виявлення ранніх маркерів ураження ССС комплекс діагностичних тестів слід доповнити пробою з реактивною гіперемією, УЗД серця, ЗСА та холтеровським монітуванням ЕКГ.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Галютіна О.Ю. Дисліпідемія у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з особливостями перебігу захворювання / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2007. – №1 (27). – С. 8-12. *(Здобувачем особисто вивчено ліпідний спектр крові у хворих на РА, оброблено матеріали дослідження, підготовлено матеріали до друку).*
2. Галютіна О.Ю. Стратифікація ризику коронарних подій у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2007. – №2

- (28). – С. 69-73. *(Здобувачем особисто проведено стратифікацію ризику коронарний події у хворих на РА, підготовлено матеріали до друку).*
3. Галютіна О.Ю. Функція ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з перебігом захворювання / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2007. – №3 (29). – С. 48-51. *(Здобувачем особисто проведено співставлення стану функції ендотелію судин та перебігом РА, підготовлено матеріали до друку).*
  4. Галютіна О.Ю. Функція ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з факторами ризику ІХС / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11 (2/1). – С. 632-637. *(Здобувачем особисто вивчено функцію ендотелію у хворих на РА, зібрані та проаналізовані літературні джерела, підготовлено матеріали до друку).*
  5. Галютіна О.Ю. Рівень гомоцистеїну в крові хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з факторами ризику ІХС та перебігом захворювання / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2007. – №4 (30). – С. 69-73. *(Здобувачем особисто проаналізовано взаємозв'язок рівнів ГЦ в крові та факторами ризику ІХС і перебігом РА, виконано написання статті).*
  6. Галютіна О.Ю. Ендотеліальна дисфункція та рівень гомоцистеїну в крові у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – №8 (1). – С. 34. *(Здобувачем особисто проаналізовано взаємозв'язок ЕЗВД ПА з рівнями ГЦ в крові у хворих на РА, підготовлені матеріали до друку).*
  7. Galyutina O.Y. Association between inflammatory markers and atherosclerotic disturbance of common carotid artery in patients with rheumatoid arthritis / O.Y. Galyutina, M.A. Stanislavchuk // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44. – P. i103. *(Здобувачем особисто оцінено стан КІМ ЗСА у хворих на РА, підготовлені матеріали до друку).*
  8. Галютіна О.Ю. Зв'язок фактору Віллебранда з маркерами запалення та ендотеліальною дисфункцією у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Матеріали нац. конгр. ревматологів України 18-21 жовтня 2005 р.: Тези докл. – Полтава, 2005. – С. 118. *(Здобувачем особисто проведено обстеження хворих на РА, зібрані та проаналізовані літературні джерела, оформлено тези до друку).*
  9. Галютіна О.Ю. Взаємозв'язок ліпідного спектру крові з маркерами запалення у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Пленум правління асоціації ревматологів України. – 4-5 жовтня 2006р. Київ, 2006. – С. 60. *(Здобувачем особисто оцінено зв'язок дисліпідемії з маркерами запалення у хворих на РА, підготовлені матеріали до друку).*

10. Galyutina O.Y. Association between inflammatory markers and endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis / O.Y. Galyutina, M.A. Stanislavchuk // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45. – P. i92. *(Здобувачем особисто зібрані та проаналізовані літературні джерела, підготовлені матеріали до друку).*
11. Галютіна О.Ю. Вплив фолієвої кислоти на функцію ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології та ревматології: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 7-8 грудня 2006 р. – Вінниця, 2006. – С. 90. *(Здобувачем особисто проведено лікування хворих на РА, зібрані та проаналізовані літературні джерела, підготовлені матеріали до друку).*
12. Галютіна О.Ю. Зв'язок фактору Віллебранда з факторами ризику коронарних подій та перебігом захворювання у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Сучасні проблеми реабілітації інвалідів: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 20-21 вересня 2007 р. – Вінниця, 2007. – С. 214-220. *(Здобувачем особисто оцінено зв'язок рівнів ФВ в крові з факторами ризику ІХС та перебігом РА, виконано написання статті).*
13. Галютіна О.Ю. Зв'язок рівнів гомоцистеїну в крові з маркерами запалення у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології та ревматології: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., 13-14 грудня 2007 р. Вінниця, 2007. – С. 68. *(Здобувачем особисто вивчено рівні ГЦ та маркери запалення в крові у хворих на РА, зібрані та проаналізовані літературні джерела, підготовлені матеріали до друку).*
14. Galyutina O.Y. 10-year absolute risk of coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis / O.Y. Galyutina, M.A. Stanislavchuk // Rheumatology. – 2007. Vol. 46. – P. i91. *(Здобувачем особисто проаналізовано 10-річний абсолютний ризик ішемічних подій у хворих на РА, підготовлені матеріали до друку).*
15. Galyutina O.Y. Cardiovascular risk by SCORE in patients with rheumatoid arthritis / O.Y. Galyutina, M.A. Stanislavchuk // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66 (Suppl II). – P. 595. *(Здобувачем особисто проведено статистичну обробку отриманих результатів, зібрані та проаналізовані літературні джерела, оформлено тези до друку).*
16. Galyutina O.Y. Homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate / O.Y. Galyutina, M.A. Stanislavchuk // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47 – P. i102. *(Здобувачем особисто зібрані та проаналізовані літературні джерела, вивчено рівні ГЦ в залежності від базисної терапії у хворих на РА, підготовлені матеріали до друку).*



17. Галютіна О.Ю. Зв'язок морфофункціонального стану міокарда лівого шлуночка з маркерами запалення та гіпергомоцистеїнемією у хворих на ревматоїдний артрит / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Молодь та медицина майбутнього: матеріали V міжнар. наук. конф., студентів та молодих вчених. – Вінниця, 2008. – С. 16. *(Здобувачем особисто проаналізовано морфофункціональний стан міокарда ЛШ у хворих на РА, сформульовані висновки та підготовлені матеріали до друку).*
18. Галютіна О.Ю. Зв'язок безбольової ішемії міокарда з рівнем ГЦ в крові хворих на РА / О.Ю. Галютіна, М.А. Станіславчук // Молодь та медицина майбутнього: матеріали V міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених. – Вінниця, 2008. – С. 17-18. *(Здобувачем особисто проаналізовано результати холтеровського моніторингу ЕКГ дослідження у хворих на РА та оформлено тези до друку).*

### АНОТАЦІЯ

**Галютіна О. Ю. Метаболічні фактори ризику у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з перебігом захворювання та характером фармакотерапії. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12. – ревматологія. – Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, Донецьк, 2008.

Дисертацію присвячено вивченню метаболічних факторів ризику (ГГЦ, дисліпідемії та СРП) серцево-судинної патології у хворих на РА та їх зв'язку з перебігом захворювання та характером фармакотерапії. Встановлено, що у хворих на РА є підвищення рівня ГЦ в крові та дисліпідемія, у вигляді зростання вмісту ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ в крові. Доведено, що у хворих з максимальною активністю, тривалістю РА та ГГЦ має місце зменшення ЕЗВД ПА та збільшення активності ФВ, збільшення товщини КІМ ЗСА та кількості атеросклеротичних бляшок в ЗСА. Встановлено, що гіпертрофія міокарда ЛШ та діастолічна дисфункція частіше зустрічалися серед хворих з високим вмістом ГЦ, СРП та ФНП- $\alpha$ , високим значенням ШАХ та НАQ. Доведено, що виразність ББІМ у хворих на РА асоціюється з ГГЦ та маркерами запалення. Предикторами враження ССС у хворих на РА є високі показники активності РА (СРП, ФНП- $\alpha$ ), рівні ГЦ в крові та зниження вмісту ХС ЛПВЩ.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, серцево-судинна система, гомоцистеїн, дисліпідемія, маркери запалення.

## АННОТАЦИЯ

**Галютина Е.Ю. Метаболические факторы риска у больных ревматоидным артритом: связь с течением заболевания и характером фармакотерапии. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МОЗ Украины, Донецк, 2008.

Диссертация посвящена изучению метаболических факторов риска (ГЦ, дислипидемии, С-реактивного белка) сердечно-сосудистой патологии у больных РА и их связи с течением заболевания и характером фармакотерапии. Обследовано 162 больных РА. Диагноз РА устанавливали на основании АКР-критериев (1987). Контрольную группу составили 76 человек без РА, которые были сопоставимы по возрасту и полу. Среди больных РА регистрируется достоверно больший процент пациентов с высоким риском ишемических катастроф при сравнении с такими среди контрольной группы. При этом нарушения липидного спектра крови проявлялись только умеренными изменениями, а именно, увеличением уровня ТГ и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови. Установлено, что у больных РА имеет место повышение уровня ГЦ в крови, которое ассоциируется не только с традиционными факторами риска (возраст, дислипидемия, АГ, курение), а и с активностью РА. В исследовании установлено, что у больных РА наблюдаются более выраженные нарушения функции эндотелия, а именно – уменьшение ЕЗВД ПА и увеличение активности ФВ в крови, одновременно, наблюдалось увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и количества атеросклеротических бляшек. Показано, что выраженность данных нарушений более тесно ассоциируется с активностью воспалительного процесса и лечением метотрексатом, чем дислипидемией у больных РА. Проведенное исследование больных РА и лиц контрольной группы дало возможность выявить, что среди пациентов РА достоверно чаще регистрируют АГ и МС, чем среди лиц контрольной группы. Установлено, что у больных на РА с МС имеет место не только увеличение уровня ТГ и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, но и достоверное увеличение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности в крови. Кроме этого, именно больные РА с МС имели значительное увеличение средних показателей С-реактивного белка, фактора некроза опухоли–альфа, шкалы активности болезни и циркулирующих иммунных комплексов. Тогда как, в группах больных РА без МС и АГ и больных с АГ без МС достоверной разницы в данных показателях не было.

Установлено, что больные РА имеют достоверно большие изменения со стороны морфофункционального состояния миокарда левого желудочка, а именно – увеличение массы миокарда левого желудочка и его ремоделирование. Доказано, что у больных РА имеют место тесные корреляционные связи между массой миокарда левого желудочка и уровнем ГЦ в крови.

Установлено, что гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция чаще встречается среди больных с высоким уровнем С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-альфа, высокими показателями шкалы активности болезни и HAQ. Среди исследованных больных РА с эксцентрической гипертрофией левого желудочка было 31% пациентов, что было достоверно больше в 2,1 раза, чем у лиц контрольной группы. Кроме этого, чаще выявляли концентрическую гипертрофию левого желудочка (21%) и значительно реже – концентрическое ремоделирование левого желудочка и нормальную геометрию левого желудочка. Установлено, что выраженность безболевого ишемии миокарда у больных РА ассоциируется с ГГЦ, маркерами воспаления. Кроме этого, увеличение продолжительности “немой” ишемии миокарда ассоциировалась с МС, а именно, больные РА с МС имели достоверно большую продолжительность безболевого ишемии миокарда не только в сравнении с больными РА без МС и АГ, но и с такими с АГ без МС.

Установлено, что существующие методики стратификации риска не отображают реальный риск развития коронарных событий у больных РА, поскольку процент больных с “немой” ишемией (59,1%) значительно превышает такой пациентов с высоким риском (11,3%) по шкале PROCAM ишемических событий. Это очевидно связано с наличием у данной категории пациентов повышенного уровня в крови ГЦ и высокими показателями маркеров воспаления, которые не входят в критерии оценки риска за существующими шкалами. Поэтому, для прогноза кардиоваскулярной патологии у больных РА необходимо учитывать не только традиционные факторы риска, которые широко используются в общей популяции, но и специфические факторы, которые ассоциируются с основным заболеванием. Таким образом, предикторами поражения ССС у больных РА есть показатели активности РА (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа), уровень ГЦ в крови и понижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая система, гомоцистеин, дислипидемия, маркеры воспаления

## ANNOTATION

**Galyutina O.Y. Metabolic risk factors in patients with rheumatoid arthritis: associate with a condition of cardiovascular system, course of disease and character of pharmacotherapy. - Manuscript.**

The dissertation on degree of candidate of medical sciences by speciality 14.01.12 - rheumatology. M. Gorkey Donetsk National Medical University. Ministry of Health of Ukraine, Donetsk, 2008.

Dissertation is devoted to studying of metabolic risk factors (hyperhomocysteinaemia, dyslipidaemia, CRP) to a cardiovascular pathology in patients with RA and its communication with course of disease and character of pharmacotherapy. It is set that in patients with RA have increase of a level of homocysteine in blood and dyslipidaemia, namely, increase in level triglycerides and decrease in level high-density lipoprotein cholesterol in blood. It is established that in patients with the maximal

activity, course RA and hyperhomocysteinaemia reduction endothelium-dependent dilation of brachial artery and increases of activity of von Willebrand factor, increase of carotid artery intima-media thickness and quantities atherosclerotic plaques. It is set that the hypertrophy of the left ventricle and diastolic dysfunction meets among patients high level of homocysteine, CRP and tumor necrosis factor - $\alpha$ , DAS and HAQ is more often. It is established, that expressiveness "not mine" an ischemia in patients with RA associates with hyperhomocysteinaemia and markers of an inflammation. Predictor of defeat CVC in patients with RA has higher parameters of activity RA (CRP and tumor necrosis factor - $\alpha$ ), level homocysteine in blood and decrease in level high-density lipoprotein cholesterol.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular system, homocysteine, dyslipidaemia, markers of an inflammation

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія

ГЦ – гомоцистеїн

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕЗВД ПА – ендотелійзалежна вазодилатація плечових артерій

ЗХС – загальний холестерин

ІХС – ішемічна хвороба серця

КІМ ЗСА – комплекс інтима-медіа загальної сонної артерії

ЛШ – лівий шлуночок

МС – метаболічний синдром

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

РА – ревматоїдний артрит

СРП – “С”-реактивний протеїн

ССС – серцево-судинна система

ТГ – тригліцериди

ФВ – фактор Віллебранда

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин-альфа

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ШАХ – шкала активності хворого

HAQ – опитувальник стану здоров'я