

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.13-004.6-06:616.72-002.77

КУРАК
Татьяна Александровна

**КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У ПАЦИЕНТОВ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ:
КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2012

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **МИТЬКОВСКАЯ Наталья Павловна**,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
3-й кафедрой внутренних болезней УО «Белорус-
ский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **МРОЧЕК Александр Геннадьевич**,
академик НАНБ, доктор медицинских наук, про-
фессор, директор РНПЦ «Кардиология»

РЕБРОВ Андрей Петрович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Са-
ратовский государственный медицинский универ-
ситет им. В.И. Разумовского» (РФ)

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия по-
следипломного образования»

Защита состоится 15 мая 2012 года в 10.00 на заседании совета по защите
диссертаций Д 03.18.09 в УО «Белорусский государственный медицинский
университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, т. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский гос-
ударственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ апреля 2012 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



Т.В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. Общность патогенетических процессов, лежащих в основе атеросклероза и РА, становится основным причинным фактором высокого риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и острого нарушения мозгового кровообращения у данной категории пациентов [Maradit-Kremers H. et al., 2005; Naranjo A. et al., 2008; Evans M. et al., 2011].

Проведенные исследования показали, что активация системного воспаления может являться связующим звеном между патологией сердечно-сосудистой системы и развитием эрозивного полиартрита при РА [Попкова Т.В. и др., 2009; Full L. et al., 2009; Innala L. et al., 2011; Targońska-Stepniak B. et al., 2011].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами. Диссертационная работа выполнялась в рамках научных исследований по теме «Коронарный атеросклероз у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой: клинические, биохимические и структурно-функциональные особенности» (2009–2012 гг., № госрегистрации 20090411 от 26.03.2009 г.), заданию «Разработать и внедрить технологию верификации сочетанного поражения коронарного и церебрального сосудистых бассейнов на фоне метаболического синдрома» ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограммы «Фундаментальная и прикладная медицина» (2011–2013 гг., № госрегистрации 20111042 от 25.05.2011 г.). Тема диссертации соответствует приоритетному направлению развития кардиологии, определенному Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2007–2010 гг.

Цель исследования: определить влияние факторов кардиоваскулярного риска и маркеров системного воспаления на развитие атеросклеротического процесса при ревматоидном артрите и усовершенствовать алгоритм диагностики коронарного атеросклероза у данной категории пациентов.

Для реализации поставленной цели определены **задачи:**

1. Изучить распространенность атеросклеротического поражения коронарных сосудов у пациентов с ревматоидным артритом с применением технологий мультиспиральной компьютерной томографии и стресс-эхокардиографии.

2. Оценить металлопротеиназную активность крови, адгезивные свойства эндотелия и содержание мозгового натрийуретического пептида при ревматоидном артрите.

3. Выявить взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза и другими структурно-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы, кардиоваскулярными факторами риска, маркерами системного воспаления, содержанием мозгового натрийуретического пептида, металлопротеиназной активностью крови и адгезивными свойствами эндотелия пациентов с ревматоидным артритом.

4. Усовершенствовать диагностический алгоритм с целью стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом с учетом наиболее значимых предикторов развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Объекты и предмет исследования: пациенты с ревматоидным артритом, коронарные сосуды, сердечно-сосудистая система, кардиоваскулярные факторы риска, маркеры системного воспаления, металлопротеиназная активность крови, адгезивные свойства эндотелия, мозговой натрийуретический пептид, показатели гемостаза.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Для пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом в сравнении с показателями сопоставимых по кардиоваскулярным факторам риска лиц без ревматоидного артрита характерна большая распространенность атеросклеротического поражения артерий коронарного и каротидного бассейнов в сочетании с более выраженным ремоделированием левого желудочка и развитием его диастолической дисфункции.

2. Наиболее информативными признаками, определяющими степень атеросклеротического поражения коронарных и каротидных артерий у пациентов с ревматоидным артритом, являются: показатели воспалительной активности (уровни высокочувствительного С-реактивного белка, значение индекса DAS 28), содержание мозгового натрийуретического пептида, возраст и наличие артериальной гипертензии.

3. У пациентов с ревматоидным артритом в сравнении с показателями сопоставимых по кардиоваскулярным факторам риска лиц без ревматоидного артрита установлены большая выраженность металлопротеиназной активности крови и увеличение адгезивных свойств эндотелия с повышением уровней растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 и матриксной металлопротеиназы-9.

4. Усовершенствованный диагностический алгоритм, включающий скрининг коронарного кальция и ультразвуковое исследование сонных артерий с учетом выявленных предикторов развития атеросклеротического поражения сосудов, позволяет оптимизировать подходы к стратификации сердечно-сосу-

дистого риска на доклинических стадиях развития коронарного атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом.

Личный вклад соискателя. Личный вклад соискателя в выполнении диссертационной работы состоял в определении цели и задач, выборе предмета и методов исследования, клинической работе с пациентами, научном анализе инструментальных и лабораторных обследований, проведении статистической обработки и анализа полученных результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций.

Основные научные данные, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Теоретическое обоснование и результаты применения методов ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ревматоидным артритом представлены в статьях [1–15], материалах конференций [16–20], тезисах докладов [21–25] – вклад диссертанта 85%. Особенности взаимосвязи некоторых биохимических показателей и структурно-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы отражены в статьях [1, 4, 6, 8, 9, 14], материалах конференций [18, 20], тезисах докладов [21–25] – вклад соискателя 85%.

Результаты выполненных исследований в период 2008–2011 гг. внедрены в УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Минский консультационно-диагностический центр», что подтверждено актами внедрения. По теме диссертации утверждена инструкция по применению [26].

Апробация результатов диссертации. Результаты диссертационной работы докладывались на ежегодной научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (2010, 2011), научно-практической конференции, посвященной 15-летию Витебского областного диагностического центра «Современные диагностические технологии, внедрение в практику» (Витебск, 2010), Международной научно-практической конференции «Антикоагулянтная терапия на современном уровне» (Минск, 2010), научно-практической конференции «Современные лечебно-диагностические технологии в кардиологии и ревматологии» (Минск, 2010), Республиканской научно-практической конференции «Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы» (Гродно, 2010), VI съезде кардиологов Республики Узбекистан (Узбекистан, 2010), Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию юбилею сотрудничества между Белорусским государственным медицинским университетом, интервенционными кардиологами Университета Западного Онтарио (Канада) и кардиологами РБ «Актуальные вопросы кардиологии» (Минск, 2010), Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» «Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине» (Минск, 2010), Всероссийской научно-практической конференции с меж-

дународным участием, посвященной 1000-летию г. Ярославля (Ярославль, 2010), Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций» (Томск, 2010), Международном конгрессе EULAR 2011 (London, United Kingdom, 25–28 May 2011), Международном конгрессе 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 19th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 8th Annual Meeting of the German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Berlin, Germany, 15–19 May 2011), юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2011), II Евразийском конгрессе кардиологов (Минск, 2011).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ: 8 статей в рецензируемых журналах (5 авторских листов), в том числе 1 единолично (0,25 авторских листа); 7 статей в сборниках научных трудов; 5 работ в материалах конференций; 5 тезисов докладов, в том числе 2 за рубежом; 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора научной литературы, главы с изложением клинической характеристики обследуемых лиц и описанием использованных методов, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 343 использованных источника (54 на русском и 289 на английском языках) и 26 публикаций соискателя, приложений. Работа изложена на 151 странице машинописного текста, содержит 48 таблиц и 31 рисунок. Вспомогательный материал (таблицы, иллюстрации) занимает 30 страниц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследуемых контингентов. Обследовано 82 пациента с диагнозом РА в возрасте 52 ± 5 лет. Распределение больных по полу было следующим: 81,71% ($n = 67$) составили женщины, 18,29% ($n = 15$) – мужчины. Медиана длительности РА с момента верификации заболевания равнялась 10 (6–16) годам. 93,9% ($n = 77$) пациентов с РА были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ). Функциональный класс (ФК) РА I был выявлен у 39,02% ($n = 32$), ФК II – у 58,54% ($n = 48$), ФК III – у 2,44% ($n = 2$) пациентов. Ремиссия РА по Disease Activity Score 28 (DAS 28) была диагностирована у 24,39% ($n = 20$) пациентов, низкая активность – у 30,49% ($n = 25$), средняя – у 45,12% ($n = 37$). По результатам рентгенографии кистей и стоп I стадия РА была определена у 9,21% ($n = 7$) пациентов, II – у 60,53% ($n = 46$), III – у 23,68% ($n = 18$), IV – у 6,58% ($n = 5$). Системные проявления РА были характерны для 13,41% ($n = 11$) пациентов. Все пациенты с РА получали базисную терапию, включающую прием метотрексата в дозах 7,5–20 мг в неделю непрерывно не

менее двух лет до включения в исследование, и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) по требованию. 26,83% (n = 22) пациентов принимали глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) в низких дозах (2,5–10 мг преднизолона в сутки) курсами (до 6–8 недель с постепенным снижением дозы до полной отмены) в случае необходимости коррекции дозы метотрексата.

В зависимости от активности артрита, приема ГКС, длительности и системности заболевания пациенты с РА были разделены на следующие подгруппы:

§ по активности РА:

1-я группа – пациенты с ремиссией РА (DAS 28 \leq 2,6) (n = 20);

2-я группа – пациенты с низкой активностью РА (DAS 28 2,6–3,2) (n = 25);

3-я группа – пациенты со средней активностью РА (DAS 28 3,3–5,1) (n = 37);

§ по приему ГКС:

1-я группа – пациенты, принимавшие ГКС (n = 22);

2-я группа – пациенты, не принимавшие ГКС (n = 60);

§ по длительности РА:

1-я группа – пациенты с длительностью РА до 10 лет включительно (n = 41);

2-я группа – пациенты с длительностью РА более 10 лет (n = 41);

§ по наличию системных проявлений РА:

1-я группа – пациенты, не имеющие системных проявлений РА (n = 71);

2-я группа – пациенты, имеющие системные проявления РА (n = 11).

Группу сравнения составили 38 сопоставимых по полу, возрастному составу и кардиоваскулярным факторам риска лиц без РА без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте 51 \pm 5 года (табл. 1).

Таблица 1 – Кардиоваскулярные факторы риска в исследуемых группах

Показатель, % (n)	Пациенты с РА (n = 82)	Группа сравнения (n = 38)
Мужской пол	18,29 (15)	21,05 (8)
Курение	12,2 (10)	10,53 (4)
Артериальная гипертензия I степени	46,34 (38)	44,74 (17)
Общий холестерол > 5 ммоль/л	69,51 (57)	76,32 (29)
Триглицеролы > 1,7 ммоль/л	4,88 (4)	7,89 (3)
Холестерол липопротеинов высокой плотности < 1 ммоль/л у мужчин, < 1,2 ммоль/л у женщин	23,17 (19)	23,68 (9)
Холестерол липопротеинов низкой плотности > 3 ммоль/л	80,49 (66)	84,21 (32)
Глюкоза > 6 ммоль/л	31,71 (26)	50,00 (19)
Семейный анамнез ранней ИБС	31,71 (26)	26,32 (10)
Индекс массы тела > 25	65,85 (54)	55,26 (21)
Абдоминальное ожирение	47,56 (39)	47,37 (18)

Примечание – статистически значимые межгрупповые различия не установлены.

Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие клинических проявлений ИБС, выявленных при объективном обследовании или

анамнестически, некоронарогенные заболевания миокарда, патология щитовидной железы, печени, почек, инфекционные заболевания, онкопатология, сахарный диабет, прием липидснижающих, антиагрегантных и антигипертензивных лекарственных средств, НПВС в течение недели до включения в исследование, высокая активность РА.

Клиническое обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных, исследование суставного статуса (определение числа припухших (ЧПС) и числа болезненных суставов (ЧБС), активности РА с использованием индекса DAS 28, выраженности болей в суставах и степени влияния заболевания на общее состояние здоровья пациента с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), ФК РА), выявление внесуставных проявлений заболевания, оценку функциональных возможностей пациента по опроснику Health Assessment Questionnaire (HAQ), измерение антропометрических показателей и артериального давления.

В работе использованы следующие инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: **электрокардиография (ЭКГ)** (запись электрокардиограмм в 12 отведениях на электрокардиографе «ИНТЕКАРД-3» (Республика Беларусь)), **мультиспиральная компьютерная томография со скринингом коронарного кальция** в пошаговом режиме при толщине среза 0,625 мм на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией и **контрастированием коронарных артерий** на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed 32 Pro» фирмы «GE Medical Systems Europe», **стресс-эхокардиография с физической нагрузкой** (тредмил-тест на стресс-системе «X-Scribe», Mortara Instrument (США)), **ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий** (дуплексное сканирование на аппарате «Vivid-7», General Electrics (США) с использованием ультразвукового датчика 7 МГц по стандартной методике), **эхокардиография (ЭхоКГ)** (аппарат «Vivid-7», General Electrics (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском).

Лабораторные исследования включали определение **липидного спектра крови** (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеролов (ТГ)) энзиматическим колориметрическим методом с использованием биохимического анализатора ФП-901 фирмы Labsystems (Финляндия) и диагностических ферментных наборов «Liquick CHOL-60», «Liquick TG-60», «HDL cholesterol» фирмы «Cormay P.Z.». Содержание **липопротеина (а), аполипопротеина А1, аполипопротеина В** определялось методом иммунотурбодиметрии с использованием наборов фирмы «Dialab». Исследование уровня **глюкозы**

плазмы крови проводилось с помощью коммерческих наборов GLUCOSE «E-D» (Россия) (высокоспецифичный гексокиназный метод). Уровни **высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и РФ** определялись методом иммунотурбодиметрии с применением наборов фирмы «Dialab». **Исследование системы гемостаза** включало оценку уровня тромбоцитов, концентрации фибриногена в плазме крови, Д-димеров, величины международного нормализованного отношения, протромбинового, тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени с использованием гематологического анализатора «Cell Dyn 3700», Abbott (США) и лабораторных тест-систем «STALiaTest», Diagnostica Stado (США). Определение **скорости оседания эритроцитов** проводили с помощью гематологического анализатора «Cell Dyn 3700», Abbott (США).

Выполнялось исследование уровней **матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1) и мозгового натрийуретического пептида (МНУП)** методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы DRG International, Inc. (США).

Для **обработки полученных данных** использовались статистические пакеты Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA), AtteStat. Описание количественных данных проводилось в зависимости от вида их распределения. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку осуществлялось при помощи критерия t-Стьюдента в случае нормального распределения признака в обеих группах и критерия Манна–Уитни при несоответствии распределения эмпирическому закону нормального распределения. Для сравнения трех и более групп по одному количественному или порядковому признаку применялся ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим выполнением парных сравнений групп с использованием критерия Манна–Уитни и поправки Бонферрони при оценке значений p . Для сравнения групп по качественным признакам проводилась оценка различия между независимыми выборками по относительной частоте встречаемости исследуемого признака с использованием теста χ^2 , точного критерия Фишера. Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$). При отсутствии статистически значимых отличий параметров в выделенных подгруппах пациентов с РА считалось, что данные подгруппы получены из одной генеральной совокупности, и проводилось сравнение соответствующих характеристик между группой пациентов с РА и группой лиц без РА. Для оценки взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ (методы Пирсона и Спирмена). С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо влияющих на развитие атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА, проведен регрессионный многофакторный анализ. Для интерпретации предсказательной силы моделей выполнен ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализ с расчетом чувстви-

тельности и специфичности. Для оценки качества моделей использовалось построение ROC-кривых с оценкой площади под ними (Area Under Curve (AUC)).

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Анализ данных мультиспиральной компьютерной томографии со скринингом коронарного кальция продемонстрировал более высокие значения объемного кальциевого индекса (КИ) в подгруппе пациентов с системными проявлениями РА по сравнению с показателями пациентов, не имеющих системных проявлений (0 (0–17) и 51 (0–120), $p < 0,05$), причем различия КИ между подгруппой пациентов с системными проявлениями РА и группой лиц без РА также имели статистическую значимость (51 (0–120), 0 (0–2), $p < 0,05$).

Установлены более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, в подгруппе пациентов со средней активностью артрита по сравнению с показателями подгруппы пациентов с ремиссией РА (объемный КИ, мм^3 17 (0–47), 0 (0–1), $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 15 (0–83), 0 (0–1,5), $p < 0,05$; массовый КИ, мг 2 (0–7), 0 (0–0), $p < 0,05$). Для пациентов со средней активностью РА характерны более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, чем аналогичные показатели в группе сравнения (объемный КИ, мм^3 17 (0–47), 0 (0–2), $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 15 (0–83), 0 (0–2), $p < 0,05$; массовый КИ, мг 2 (0–7), 0 (0–0), $p < 0,01$) (рисунок 1).

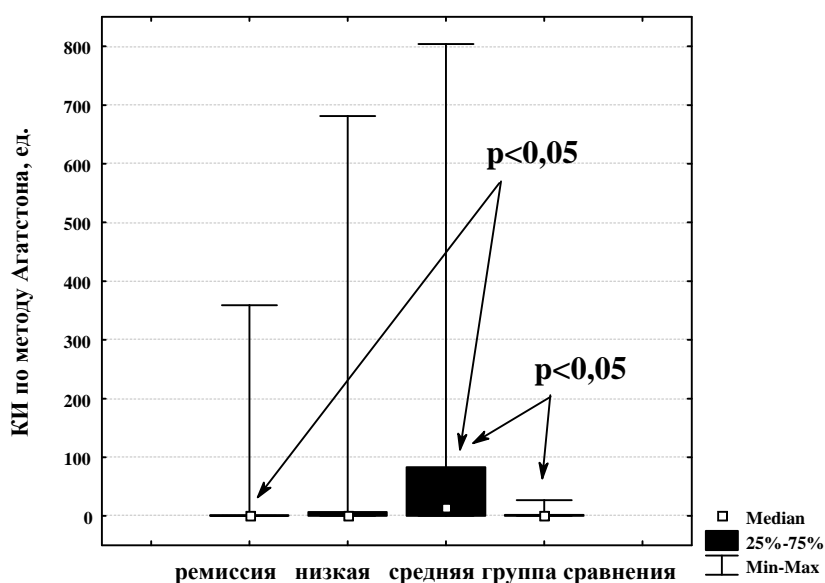


Рисунок 1 – Показатели кальциевого индекса (КИ), рассчитанного по методу Агатстона, в зависимости от активности ревматоидного артрита

Анализ клинической значимости полученных результатов оценивали с учетом четырех диапазонов значений КИ, согласно которым может быть опре-

делен риск сердечно-сосудистых осложнений. Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от значений КИ представлено в таблицах 2, 3.

Таблица 2 – Структура исследуемых групп в зависимости от диапазонов значений объемного КИ

Диапазон значений объемного КИ, % (n)	Активность РА			Группа сравнения
	ремиссия	низкая	средняя	
0	75 (15)	60 (15)	32,43 (12)*●	65,79 (25)
1–10	20 (4)	20 (5)	13,51 (5)	26,32 (10)
11–100	0 (0)**♠	8 (2)*♠	40,54 (15)**●	7,89 (3)
≥101	5 (1)	12 (3)	13,52 (5)	0 (0)

Примечание – * достоверность различия показателей при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, ● – достоверность различия показателей по сравнению со значениями в группе сравнения, ♠ – достоверность различия показателей по сравнению со значениями в подгруппе пациентов со средней активностью РА.

Таблица 3 – Структура исследуемых групп в зависимости от диапазонов значений КИ, рассчитанного по методу Агатстона

Диапазон значений КИ, рассчитанного по методу Агатстона, % (n)	Активность РА			Группа сравнения
	ремиссия	низкая	средняя	
0	65 (13)	68 (17)*♠	32,43 (12)*●	68,42 (26)
1–10	25 (5)	12 (3)	13,51 (5)	23,68 (9)
11–100	5 (1)	8 (2)	29,73 (11)	8,10 (3)
≥101	5 (1)	12 (3)	24,32 (9)**●	0 (0)

Примечание – * достоверность различия показателей при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, ● – достоверность различия показателей по сравнению со значениями в группе сравнения, ♠ – достоверность различия показателей по сравнению со значениями в подгруппе пациентов со средней активностью РА.

Удельный вес пациентов, у которых значения КИ, рассчитанного по методу Агатстона, были ≥ 101 , был достоверно больше в подгруппе пациентов со средней активностью РА по сравнению с аналогичным показателем группы лиц без РА (24,32%, 0%, $\chi^2=10,5$, $p < 0,01$). Относительная частота встречаемости объемного КИ, равного 11–100, была статистически значимо более высокой в подгруппе пациентов со средней активностью РА, чем доля лиц группы сравнения, имеющих вышеуказанный диапазон значений КИ (40,54%, 7,89%, $\chi^2=10,95$, $p < 0,01$). Удельный вес лиц, характеризующихся значениями КИ, рассчитанного по методу Агатстона и объему кальцинатов, равными 0, составил в группе сравнения 68,42% и 65,79%, что статистически значимо превышало относительную частоту встречаемости отсутствия кальциноза в подгруппе пациентов со средней активностью РА (32,43%, $\chi^2=9,71$, $p < 0,05$ и 32,43%, $\chi^2=8,35$, $p < 0,05$). Установлены достоверные межгрупповые отличия в значениях КИ в подгруппах пациентов с различной активностью РА (таблицы 2, 3).

Оценка результатов выполнения **мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием коронарных артерий** у пациентов с РА выявила увеличение кальциноза коронарных артерий у пациентов, имеющих стенозы коронарных сосудов вне зависимости от степени сужения, в сравнении с показателями пациентов без стенозирующего атеросклероза (объемный КИ, мм³ 25,5 (2,5–98,5), 0 (0–2), $p < 0,01$; КИ по методу Агатстона, ед. 44,5 (1–296), 0 (0–1), $p < 0,01$; массовый КИ, мг 4 (0–30), 0 (0–0,5), $p < 0,05$), а также при вовлечении в атеросклеротический процесс более 1 коронарного сосуда по сравнению с однососудистым поражением (КИ по методу Агатстона, ед. 208 (83–359), 12 (0–209), $p < 0,05$; массовый КИ, мг 27,5 (6–50), 0 (0–4), $p < 0,01$) и при гемодинамически значимом стенозировании по сравнению с неокклюзирующим атеросклерозом венечных артерий (объемный КИ, мм³ 107,5 (19–193), 14 (0,5–44), $p < 0,05$; массовый КИ, мг 35 (4–60), 2 (0–7), $p < 0,05$).

Выполнение **стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой** по субмаксимальному протоколу позволило установить, что пациенты с РА характеризовались более низкими значениями объема выполненной работы ($6,51 \pm 2,56$ МЕТ, $8,11 \pm 1,54$ МЕТ, $p < 0,05$), увеличением удельного веса лиц с низкой толерантностью к физической нагрузке, не связанной с функциональными нарушениями вследствие поражения суставов (18,52%, 0%, $\chi^2 = 5,51$, $p < 0,05$), и относительной частоты встречаемости нарушений локальной сократимости (НЛС) левого желудочка (ЛЖ) (33,33%, 0%, $\chi^2 = 10,8$, $p < 0,01$) по сравнению с показателями лиц без РА (рисунок 2).

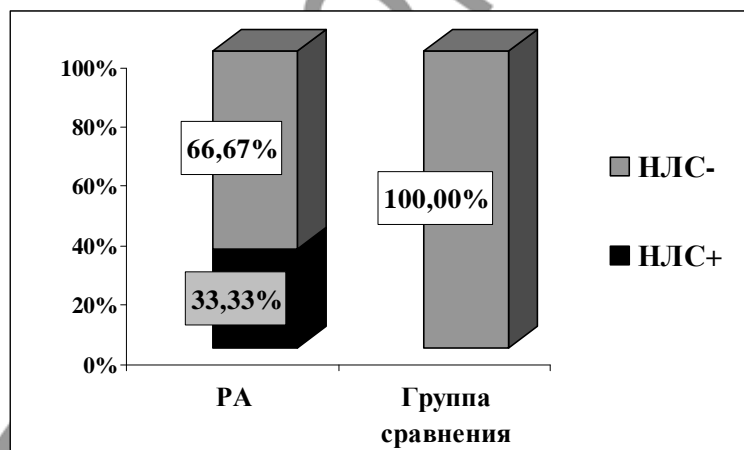


Рисунок 2 – Структура исследуемых групп в зависимости от наличия нарушений локальной сократимости (НЛС) левого желудочка

Стресс-индуцированные нарушения кинетики миокарда у пациентов с РА сопровождались более высокими значениями КИ в отличие от показателей, рассчитанных в случае отсутствия НЛС ЛЖ (объемный КИ, мм³ 77 (0–155), 0 (0–6), $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 209 (0–408), 0 (0–4), $p < 0,05$).

При проведении **ультразвукового исследования сонных артерий** выявлена достоверно меньшая частота встречаемости атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях в подгруппе пациентов, у которых диагностирована ремиссия РА по индексу DAS 28, по сравнению с аналогичным показателем в подгруппах пациентов с низкой (0%, 44%, $\chi^2=11,12$, $p<0,01$) и средней (0%, 51,35%, $\chi^2=15,41$, $p<0,001$) активностью артрита. Установлено увеличение доли лиц, имеющих АСБ в сонных артериях, в подгруппах пациентов с низкой и средней активностью РА по сравнению с относительной частотой встречаемости атеросклеротического поражения указанных артерий в группе лиц без РА (44%, 10,53%, $\chi^2=9,31$, $p<0,01$ и 51,35%, 10,53%, $\chi^2=14,69$, $p<0,001$) (рисунок 3).

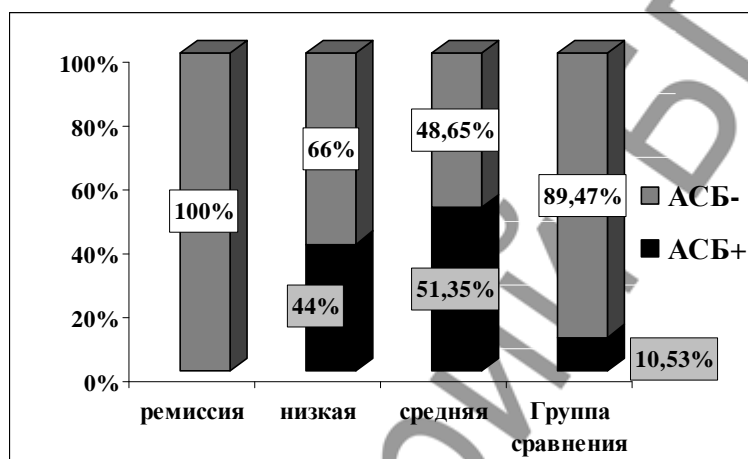


Рисунок 3 – Структура подгрупп пациентов с ревматоидным артритом и группы сравнения в зависимости от наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях

Анализ результатов ультразвукового исследования сонных артерий продемонстрировал более высокие значения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в группе пациентов с РА по сравнению с показателями лиц без РА (0,90 (0,80–1,00) и 0,80 (0,70–0,85) соответственно, $p<0,001$). Согласно рекомендациям ASE Consensus Statement, для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study. Показатели выше 75-й перцентили в соответствующей возрастной группе считались высокими и соответствовали увеличению кардиоваскулярного риска. Значения толщины КИМ выше 75-й перцентили были диагностированы у 85,19% ($n = 69$) пациентов с РА и 68,42% ($n = 26$) лиц группы сравнения ($\chi^2=4,51$, $p<0,05$). Согласно классификации АСБ в сонных артериях Geraulakos P. и соавторов (1993 г.), количество АСБ I типа (однородные эконегативные (мягкие) бляшки) в группе пациентов с РА было достоверно больше, чем аналогичный показатель в группе сравнения (1 (0–1) и 0 (0–0) соответственно, $p<0,05$).

Анализ результатов **эхокардиографического исследования** установил более высокие значения толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диа-

столу (1,1 (1,0–1,2) и 1,0 (0,9–1,1), $p < 0,01$), толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (1,10 (1,00–1,25) и 1,10 (1,00–1,18), $p < 0,05$), а также более низкий показатель соотношения скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ ($E/A_{МК}$) (1,12 (0,79–1,33) и 1,31 (1,14–1,50), $p < 0,01$) в группе пациентов с РА по сравнению с показателями, рассчитанными в группе лиц без РА. Среднее значение индекса массы миокарда ЛЖ в группе пациентов с РА достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения и составило $91,40 \pm 19,91$ г/м² и $81,98 \pm 16,72$ г/м² соответственно ($p < 0,05$). Индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу у пациентов с РА был статистически значимо выше, чем значение данного показателя, рассчитанного в группе сравнения (0,48 (0,43–0,52) и 0,44 (0,42–0,49) соответственно, $p < 0,05$). Установлено увеличение доли лиц, характеризующихся ремоделированием левых отделов сердца (65,00%, 37,84%, $\chi^2 = 7,59$, $p < 0,01$) и формированием гипертрофии ЛЖ (15%, 0%, $\chi^2 = 6,18$, $p < 0,01$), а также определена большая распространенность диастолической дисфункции ЛЖ (46,34%, 7,89%, $\chi^2 = 17,06$, $p < 0,001$) среди пациентов с РА по сравнению с аналогичными показателями группы лиц без РА.

МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ, АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ, СОДЕРЖАНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА, СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Для категории пациентов с РА установлено повышение металлопротеиназной активности крови (уровень ММП-9 $84,00$ ($47,00$ – $135,00$) нг/мл, $65,75$ ($50,50$ – $80,25$) нг/мл, $p < 0,05$) (рисунок 4) и адгезивных свойств эндотелия (уровень sICAM-1 $500,0$ ($390,0$ – $612,5$) нг/мл и 375 (325 – 475) нг/мл соответственно $p < 0,01$) в сочетании с более высоким уровнем МНУП $7,6$ ($4,3$ – $9,0$) нг/мл, $4,4$ ($2,8$ – $5,0$) нг/мл, $p < 0,001$).

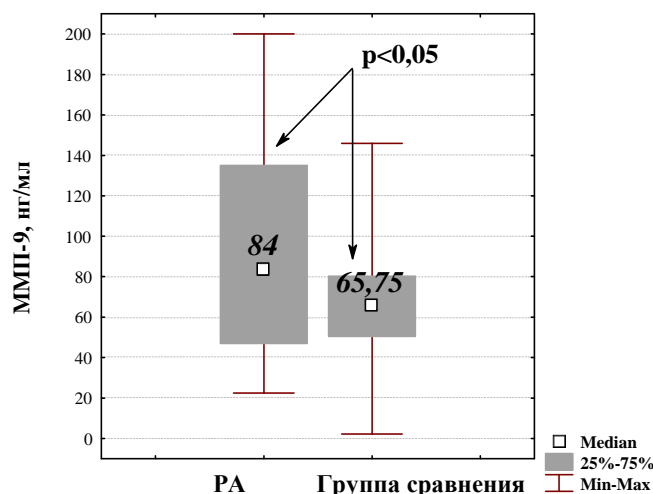


Рисунок 4 – Значения матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в исследуемых группах

Полученные результаты в группе пациентов с РА при сравнении с аналогичными значениями в группе лиц без РА демонстрируют более высокие значения уровня тромбоцитов крови ($270 (207-317) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, $229,5 (203,5-270,0) \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, $p < 0,01$), плазменной концентрации фибриногена ($3,01 \pm 0,68 \text{ г/л}$, $2,67 \pm 0,46 \text{ г/л}$, $p < 0,01$), Д-димеров ($332 (181-802) \text{ мкг/мл}$, $135 (85-204) \text{ мкг/мл}$, $p < 0,05$ (ремиссия РА), $385 (198-721) \text{ мкг/мл}$, $135 (85-204) \text{ мкг/мл}$, $p < 0,05$ (низкая активность РА), $1210 (485-1939) \text{ мкг/мл}$, $135 (85-204) \text{ мкг/мл}$, $p < 0,01$ (средняя активность РА)).

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В многофакторный анализ в качестве анализируемых признаков были включены кардиоваскулярные факторы риска, содержание sICAM-1, ММП-9, МНУП и следующие характеристики РА: длительность РА, прием ГКС, наличие системных проявлений РА, показатели DAS 28, боли в суставах по ВАШ и функциональных возможностей по опроснику HAQ, рентгенологическая стадия поражения суставов, серопозитивность по РФ, уровни РФ, высокочувствительного СРБ, фибриногена.

Доказано влияние активности РА, оцененной с помощью индекса DAS 28 (стандартизованный коэффициент 1,25, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=22,16$, $p=0,0000$), и артериальной гипертензии (стандартизованный коэффициент 0,96, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=4,24$, $p=0,0394$) на развитие каротидного атеросклероза. Показатель активности артрита DAS 28 и уровень высокочувствительного СРБ (стандартизованные коэффициенты 0,45 и 0,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=16,41$, $p=0,0003$), а также возраст и цифры артериального давления (стандартизованные коэффициенты 0,11 и 1,59 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=20,99$, $p=0,0000$) обладали максимальной информативностью в детерминировании кальцификации венечных артерий (КИ > 0). С повышением уровней высокочувствительного СРБ и МНУП у пациентов с РА достоверно возрастала вероятность выявления более выраженного коронарного кальциноза (КИ > 100) (стандартизованные коэффициенты 1,18 и 1,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=25,72$ $p=0,0000$) и НЛС ЛЖ (стандартизованный коэффициент 0,24, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=5,52$, $p=0,0188$ и стандартизованный коэффициент 0,62, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=18,06$, $p=0,0000$ соответственно).

Анализ корреляционных взаимоотношений продемонстрировал, что увеличение металлопротеиназной активности крови у пациентов с РА сочеталось с активацией системного воспаления (высокочувствительный СРБ $r = 0,33$, $p < 0,05$), повышение адгезивных свойств эндотелия – с увеличением кальциноза коро-

нарных артерий (объемный КИ $r = 0,48$, $p < 0,001$, КИ по методу Агатстона $r = 0,44$, $p < 0,01$, массовый КИ $r = 0,46$, $p < 0,01$), появлением НЛС ЛЖ ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Увеличение КИ (объемный КИ – $r = 0,36$, $p < 0,05$, КИ по методу Агатстона – $r = 0,37$, $p < 0,01$, массовый КИ – $r = 0,32$, $p < 0,05$), уровня высокочувствительного СРБ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), показателя по опроснику НАQ ($r = 0,40$, $p < 0,01$), развитие НЛС ЛЖ ($r = 0,73$, $p < 0,001$), усугубление его диастолической дисфункции (отношение $E/A_{МК}$ $r = -0,71$, $p < 0,001$) сопровождались увеличением уровня МНУП в крови пациентов с РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Результаты комплексного инструментального обследования, включающего мультиспиральную компьютерную томографию, стресс-эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом, выявили большую распространенность атеросклеротического поражения артерий коронарного и каротидного бассейнов по сравнению с показателями сопоставимых по кардиоваскулярным факторам риска лиц без ревматоидного артрита, что предполагает необходимость использования усовершенствованного диагностического алгоритма с целью ранней диагностики коронарного атеросклероза и стратификации кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов [1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 20, 21, 24].

2. У пациентов с ревматоидным артритом, характеризующихся наличием системных проявлений или средней активностью заболевания, отмечалось увеличение площади коронарного кальциноза по данным мультиспиральной компьютерной томографии. При проведении регрессионного анализа установлено, что показатель активности артрита DAS 28 и уровень высокочувствительного СРБ (стандартизованные коэффициенты 0,45 и 0,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=16,41$, $p=0,0003$), а также возраст и цифры артериального давления (стандартизованные коэффициенты 0,11 и 1,59 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=20,99$, $p=0,0000$) обладали максимальной информативностью в детерминировании кальцификации венечных артерий (кальциевый индекс > 0). С повышением уровней высокочувствительного С-реактивного белка и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ревматоидным артритом достоверно возрастала вероятность выявления более выраженного коронарного кальциноза (кальциевый индекс > 100) (стандартизованные коэффициенты 1,18 и 1,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=25,72$ $p=0,0000$) [1, 4, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 20, 21, 23].

3. При ревматоидном артрите установлено увеличение коронарного кальциноза у пациентов, имеющих стенозы коронарных сосудов, выявленные при

выполнении мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием, вне зависимости от степени сужения в сравнении с показателями пациентов без стенозирующего атеросклероза, при многососудистом поражении и наличии гемодинамически значимых стенозов по сравнению с однососудистым поражением и неокклюзирующим атеросклерозом венечных артерий, а также у пациентов с нарушениями локальной сократимости левого желудочка по данным стресс-эхокардиографии в отличие от показателей пациентов с неизменной кинетикой миокарда (объемный КИ, мм³ 77 (0–155), 0 (0–6), $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 209 (0–408), 0 (0–4), $p < 0,05$) [3, 8, 17].

4. Для пациентов с ревматоидным артритом установлены более выраженные структурно-функциональные изменения левого желудочка, что обуславливает увеличение доли лиц, характеризующихся ремоделированием левых отделов сердца, формированием гипертрофии левого желудочка и развитием его диастолической дисфункции; более низкие значения объема выполненной работы по результатам теста с физической нагрузкой ($6,51 \pm 2,56$ МЕТ, $8,11 \pm 1,54$ МЕТ, $p < 0,05$), увеличение относительной частоты встречаемости низкой толерантности к физической нагрузке (18,52%, 0%, $\chi^2 = 5,51$, $p < 0,05$), не связанной с функциональными ограничениями вследствие поражения суставов, и стресс-индуцированных нарушений локальной сократимости левого желудочка (33,33%, 0%, $\chi^2 = 10,8$, $p < 0,01$). Многофакторный анализ данных показал, что у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка и мозгового натрийуретического пептида, возрастает вероятность диагностирования нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка (стандартизованный коэффициент 0,24, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 5,52$, $p = 0,0188$ и стандартизованный коэффициент 0,62, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 18,06$, $p = 0,0000$ соответственно) [8, 15].

5. Наличие ревматоидного артрита характеризовалось большей толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии (0,90 (0,80–1,00), 0,80 (0,70–0,85), $p < 0,001$) и увеличением доли лиц, имеющих атеросклеротические бляшки в сонных артериях, в подгруппах пациентов с низкой и средней активностью РА (44%, 10,53%, $\chi^2 = 9,31$, $p < 0,01$ и 51,35%, 10,53%, $\chi^2 = 14,69$, $p < 0,001$). Структурный анализ типов атеросклеротических бляшек у пациентов с РА выявил более значительное число поражений I типа (однородные эхонегативные (мягкие) бляшки). При проведении многофакторного анализа установлено влияние активности ревматоидного артрита, оцененной с помощью индекса DAS 28 (стандартизованный коэффициент 1,25, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 22,16$, $p = 0,0000$), и артериальной гипертензии на развитие каротидного атеросклероза. Атеросклеротическое поражение сонных артерий сочеталось с более выраженным коронарным кальцинозом и ассоциировалось с наличием

гемодинамически значимых стенозов венечных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием [2, 4, 8, 11, 13, 18, 24].

6. Ревматоидный артрит протекает на фоне прогностически неблагоприятных особенностей системы гемостаза, включающих более высокие значения плазменной концентрации фибриногена, Д-димеров; повышения металлопротеиназной активности крови (уровень матриксной металлопротеиназы-9 84,00 (47,00–135,00) нг/мл, 65,75 (50,50–80,25) нг/мл, $p < 0,05$), адгезивных свойств эндотелия (уровень растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 500,0 (390,0–612,5) нг/мл, 375,0 (325,0–475,0) нг/мл, $p < 0,01$) и уровня мозгового натрийуретического пептида 7,6 (4,3–9,0) нг/мл, 4,4 (2,8–5,0) нг/мл, $p < 0,001$). У пациентов с ревматоидным артритом повышение содержания матриксной металлопротеиназы-9 сочеталось с активацией системного воспаления, уровень растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 коррелировал с выраженностью коронарного кальциноза и ассоциировался с развитием стресс-индуцированных нарушений локальной сократимости левого желудочка. Более выраженное атеросклеротическое поражение сосудов сердца, повышение активности заболевания и усугубление диастолической дисфункции левого желудочка сопровождалось увеличением уровня мозгового натрийуретического пептида в крови пациентов с ревматоидным артритом [4, 6, 8, 14, 22, 23].

Рекомендации по практическому использованию результатов

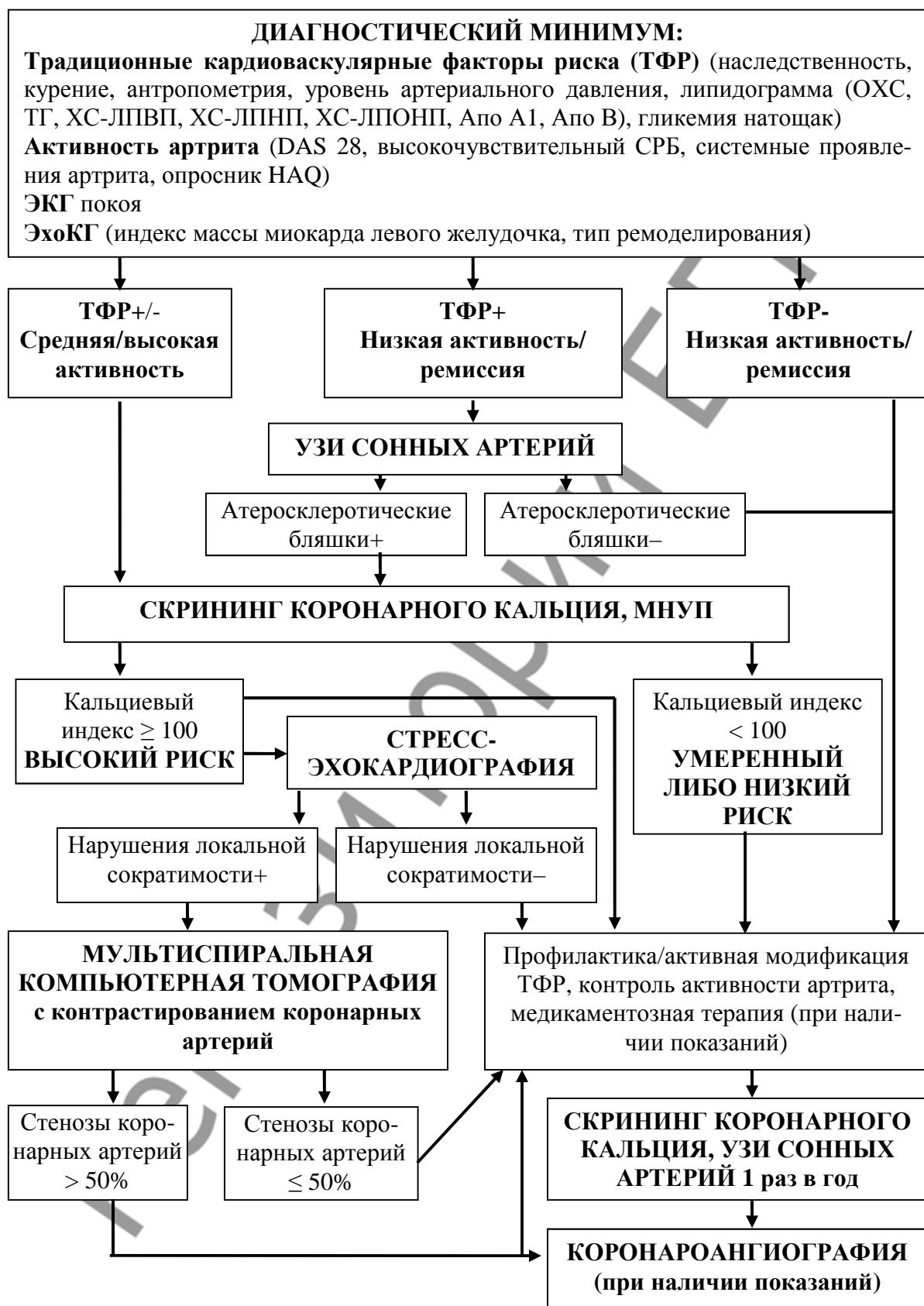
1. Пациентов с ревматоидным артритом необходимо относить к более высоким категориям риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

2. В связи с выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных сосудах на фоне отсутствия клинических признаков их поражения у пациентов с ревматоидным артритом рекомендовано использование скрининговых диагностических процедур, включающих проведение мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового исследования сонных артерий, с целью стратификации сердечно-сосудистого риска и определения необходимости дальнейших исследований.

3. Учитывая влияние активности заболевания на развитие атеросклеротического поражения сосудов, категория пациентов с ревматоидным артритом нуждается в тщательном мониторинге выраженности системного воспаления, включая динамическое определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и оценку активности артрита с использованием индекса DAS 28, с целью максимально ранней коррекции проводимой терапии.

4. При стратификации риска и обследовании пациентов с ревматоидным артритом необходимо использование дополнительного лабораторного маркера субклинической миокардиальной дисфункции мозгового натрийуретического пептида ввиду его прогностического значения в отношении выраженности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах.

Алгоритм диагностики коронарного атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом



СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Митьковская, Н.П. Системное воспаление и коронарный кальциноз у больных ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Л.Л. Авдей // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 6. – С. 70–80.

2. Курак, Т.А. Ультразвуковое исследование сонных артерий в диагностике ранних проявлений атеросклероза у больных с ревматоидным артритом / Т.А. Курак // Мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 76–78.

3. Неинвазивная диагностика стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Т.А. Курак, М.Г. Молочников, Ж.Н. Кот // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 6. – С. 4–12.

4. Атеросклероз у пациентов с ревматоидным артритом: роль некоторых показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Е.Г. Оганова, Т.А. Курак, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина, Э.И. Шкробнева, Ж.Н. Кот // Лечеб. дело. – 2011. – № 3(19). – С. 34–39.

5. Митьковская, Н.П. Некоторые аспекты структурно-функциональных изменений сосудов у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак // Лечеб. дело. – 2011. – № 3(19). – С. 49–53.

6. Металлопротеиназная активность у пациентов с ревматоидным артритом: роль системного воспаления и традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Л.Л. Авдей, Е.Г. Оганова, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина, Э.И. Шкробнева, Ж.Н. Кот, Л.В. Картун // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 3. – С. 34–44.

7. Возможность мультиспиральной компьютерной томографии в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Т.А. Курак, Е.А. Григоренко, Е.Г. Оганова, М.Г. Молочников, Ж.Н. Кот // Лечеб. дело. – 2011. – № 6(22). – С. 36–42.

8. Комплексный подход к ранней диагностике атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом: факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Л.Л. Авдей, Е.Г. Оганова, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина, Э.И. Шкробнева, Ж.Н. Кот, Л.В. Картун // Военная медицина. – 2011. – № 4. – С. 48–54.

Статьи в рецензируемых сборниках

9. Курак, Т.А. Коронарный атеросклероз у больных ревматоидным артритом: роль окисленных липопротеинов низкой плотности / Т.А. Курак, Н.П.

Митьковская // Антикоагулянтная терапия на современном уровне : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. С.Л. Кабака, Н.П. Митьковской. – Минск, 2010. – С. 189–192.

10. Возможности спиральной компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза у больных ревматоидным артритом / Т.А. Курак, Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, М.Г. Молочников // Антикоагулянтная терапия на современном уровне : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. С.Л. Кабака, Н.П. Митьковской. – Минск, 2010. – С. 193–196.

11. Ранние проявления атеросклероза у больных с ревматоидным артритом / Т.А. Курак, Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Ж.Н. Кот, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина, Э.И. Шкробнева // Актуальные вопросы кардиологии : сб. науч. тр., посвящ. 10-летию юбилею сотрудничества между Белорус. гос. мед. ун-том, интервенционными кардиологами ун-та Западного Онтарио (Канада) и кардиологами РБ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. С.Л. Кабака, Н.П. Митьковской. – Минск, 2010. – С. 158–165.

12. Опыт диагностики гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии / Л.Л. Авдей, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина, Е.М. Жолнерович, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, Е.Б. Петрова, Т.А. Курак, Е.А. Григоренко // Актуальные вопросы кардиологии : сб. науч. тр., посвящ. 10-летию юбилею сотрудничества между Белорус. гос. мед. ун-том, интервенционными кардиологами ун-та Западного Онтарио (Канада) и кардиологами РБ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. С.Л. Кабака, Н.П. Митьковской. – Минск, 2010. – С. 3–6.

13. Курак, Т. А Ультразвуковое исследование сонных артерий в диагностике ранних проявлений атеросклероза у больных с ревматоидным артритом: факторы риска формирования атеросклеротических бляшек / Т.А. Курак, Э.И. Шкробнева, Ж.Н. Кот // Труды молодых ученых 2010 : сб. науч. работ / под ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2010. – С. 60–63.

14. Кальциноз коронарных артерий у больных ревматоидным артритом: роль эндотелиальной активации / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Е.Г. Оганова, Т.А. Курак, Т.В. Ильина, Э.И. Шкробнева, Ж.Н. Кот, Л.В. Картун // Труды молодых ученых 2011 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. А.В. Сикорского. – Минск, 2011. – С. 105–107.

15. Курак, Т.А. Возможности стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в ранней диагностике атеросклероза коронарных сосудов у больных ревматоидным артритом / Т.А. Курак, Э.И. Шкробнева, Ж.Н. Кот // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр., посвящ. 90-летию БГМУ / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 1. – С. 47–48.

Материалы конференций

16. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике коронарного атеросклероза у больных ревматоидным артритом / Л.Л. Авдей, Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Т.В. Ильина, М.Г. Молочников // Современные диагностические технологии, внедрение в практику : сб. материалов, посвящ. 15-летию Витеб. обл. диагност. Центра / Витеб. обл. диагност. центр ; сост. : В.И. Орехова, Г.И. Наумова, А.П. Пилант. – Витебск, 2010. – С. 11–13.

17. Применение мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза у больных ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Л.Л. Авдей, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина // Сибир. мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 53–54. – [Современная кардиология: эра инноваций : материалы Междунар. конф., Томск, 24–25 июня 2010 г.].

18. Ранние проявления коронарного атеросклероза у больных с ревматоидным артритом: роль активности системного воспаления / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Т.А. Курак, Э.И. Шкробнева, Ж.Н. Кот, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 171. – [Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы : сб. материалов респ. конф., Гродн. р-н, сан. «Озерный», 16 сент. 2010 г.].

19. Неинвазивная диагностика стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ревматоидным артритом / Т.А. Курак, Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, М.Г. Молочников, Е.А. Григоренко, Ж.Н. Кот // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», Минск, 30 сент. 2010 г. / под ред. А.А. Троянова [и др.]. – Минск, 2010. – С. 457–459.

20. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности ранней диагностики атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Т.А. Курак, М.Г. Молочников // Новые лечебные и диагностические технологии в терапии : материалы конф. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С.Л. Кабака – Минск, 2011. – С. 33–36.

Тезисы докладов

21. Окисленные липопротеины низкой плотности и коронарный кальциноз у больных ревматоидным артритом / Т.А. Курак, Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, М.Г. Молочников, Т.В. Ильина // Материалы VI съезда кардиологов Республики Узбекистан. – Узбекистан, 2010. – С. 358–359.

22. Курак, Т.А. Коронарный кальциноз у больных с ревматоидным артритом: роль окисленных липопротеинов низкой плотности / Т.А. Курак // Актуальные вопросы медицинской науки : сб. науч. работ студентов и молодых уче-

ных Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 1000-летию г. Ярославля. – Ярославль : ООО «ЯрМедиаГруп», 2010. – С. 203–204.

23. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / N. Mitkovskaya, L. Avdej, N. Martusevich, E. Oganova, T. Kurak, M. Molochnikov, T. Iljina, E. Shkrebneva, Zh. Kot, T. Statkevich // Clin. Chem. Lab. Med. – 2011. – Vol. 49. – P. 213.

24. Risk factor associations with the presence of coronary artery calcium in rheumatoid arthritis / N. Mitkovskaya, L. Avdej, N. Martusevich, E. Oganova, T. Kurak, M. Molochnikov, T. Iljina, E. Shkrebneva, Zh. Kot, T. Statkevich // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 715.

25. Ранняя диагностика атеросклероза у больных ревматоидным артритом / Т.А. Курак, Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Э.И. Шкребнева, Ж.Н. Кот, Т.В. Ильина // Кардиология в Беларуси – 2011. – № 5. – С. 344–345. – [Тез. II Евразийского конгр. кардиологов, [Минск], 20-26 окт. 2011 г.].

**Инструкции по применению, утвержденные
Министерством здравоохранения Республики Беларусь**

26. Неинвазивная диагностика кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии при метаболическом синдроме / Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Е.И. Адаменко, Л.Л. Авдей, Т.В. Ильина, И.В. Патеюк, Т.В. Статкевич, Т.А. Курак // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструкт.-метод. док. ; вып. 10. – Минск, 2009. – Т. 3: Кардиология и ангиология. Хирургия. Ортопедия и травматология. – Минск, 2009. – С. 118–124.

РЭЗІЮМЭ

Курак Таццяна Аляксандраўна

**Каранарны атэрасклероз у пацыентаў з рэўматоідным артрытам:
клініка-біяхімічныя асаблівасці і структурна-функцыянальны стан
сардэчна-сасудзістай сістэмы**

Ключавыя словы: рэўматоідны артрыт (РА), каранарны атэрасклероз, запаленне.

Мэта даследавання: вызначыць уплыў фактараў кардыяваскулярнай рызыкі і маркраў сістэмнага запалення на развіцц атэрасклератычнага працэсу пры РА і ўдасканаліць алгарытм дыягностыкі каранарнага атэрасклероза ў дадзенай катэгорыі пацыентаў.

Метады даследавання: у даследаванні былі ўключаны 82 пацыенты з РА і 38 асоб без РА, супастаўных па полу, узросце і кардыяваскулярным фактарам рызыкі. Выкарыстаны клінічныя, антрапаметрычныя, інструментальныя (ЭКГ, мультыспіральная камп'ютарная тамаграфія са скрынінгам кальцыноза і кантраставаннем каранарных сасудаў, стрэс-эхакардыяграфія з фізічнай нагрузкай (трэдміл-тэст), ультрагукавое даследаванне сонных артэрый, ультрагукавое даследаванне сэрца), лабараторныя, статыстычныя метады даследавання.

Вынікі даследавання і іх навізна: для пацыентаў з РА на фоне тэрапіі метатрэксатам у параўнанні з паказчыкамі супастаўных па кардыяваскулярным фактарам рызыкі асоб без РА характэрна большая распаўсюджанасць атэрасклератычнага пашкоджання артэрый каранарнага і каратыднага басейнаў, прэдыктарамі якога з'яўляюцца паказчыкі запаленчай актыўнасці (узроўні высокаадчувальнага С-рэактыўнага бялку, значэнне індэкса DAS 28), утрыманне мазгавога натрыўрэтычнага пептыду, узрост і наяўнасць артэрыяльнай гіпертэнзіі. Пры РА выяўлена больш выражанае рэмадэліраванне левага жалудачка з развіцц яго дыясталічнай дысфункцыі; большая выяўленасць працэсаў металапратэіназнай актывацыі крыві і павелічэнне адгезіўных якасцей эндатэлія з павышэннем узроўняў растваральнай міжклетачнай малекулы адгезіі-1 і матрыкснай металапратэіназы-9. Прымяненне дыягнастычнага алгарытму, які ўключае скрынінг каранарнага кальцыя і ультрагукавое даследаванне сонных артэрый з улікам выяўленых прэдыктараў развіцця атэрасклератычнага паражэння сасудаў, пры абследаванні пацыентаў з РА дазволіць удасканаліць падыходы да стратыфікацыі сардэчна-сасудзістай рызыкі на даклінічных стадыях развіцця каранарнага атэрасклероза.

Галіна прымянення: установы практычнай аховы здароўя.

РЕЗЮМЕ

Курак Татьяна Александровна

Коронарный атеросклероз у пациентов с ревматоидным артритом: клинико-биохимические особенности и структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы

Ключевые слова: ревматоидный артрит (РА), коронарный атеросклероз, воспаление

Цель исследования: определить влияние факторов кардиоваскулярного риска и маркеров системного воспаления на развитие атеросклеротического процесса при РА и усовершенствовать алгоритм диагностики коронарного атеросклероза у данной категории пациентов.

Методы исследования: в исследование были включены 82 пациента с РА и 38 лиц без РА, сопоставимых по полу, возрасту и кардиоваскулярным факторам риска. Используются клинические, антропометрические, инструментальные (ЭКГ, мультиспиральная компьютерная томография со скринингом кальциноза и контрастированием коронарных сосудов, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой (тредмил-тест), ультразвуковое исследование сонных артерий, ультразвуковое исследование сердца), лабораторные, статистические методы исследования.

Результаты исследования и их новизна: для пациентов с РА на фоне терапии метотрексатом в сравнении с показателями сопоставимых по кардиоваскулярным факторам риска лиц без РА характерна большая распространенность атеросклеротического поражения артерий коронарного и каротидного бассейнов, предикторами которого являются показатели воспалительной активности (уровни высокочувствительного С-реактивного белка, значение индекса DAS 28), содержание мозгового натрийуретического пептида, возраст и наличие артериальной гипертензии. При РА выявлено более выраженное ремоделирование левого желудочка с развитием его диастолической дисфункции; большая выраженность процессов металлопротеиназной активации крови и увеличение адгезивных свойств эндотелия с повышением уровней растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 и матриксной металлопротеиназы-9. Применение диагностического алгоритма, включающего скрининг коронарного кальция и ультразвуковое исследование сонных артерий с учетом выявленных предикторов развития атеросклеротического поражения сосудов, при обследовании пациентов с РА позволит усовершенствовать подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска на доклинических стадиях развития коронарного атеросклероза.

Область применения: учреждения практического здравоохранения.

ABSTRACT

Kurak Tatyana

**Coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis:
clinical and biochemical features, structural and functional state
of the cardiovascular system**

Key words: rheumatoid arthritis (RA), coronary atherosclerosis, inflammation

Objective: to determine the effect of cardiovascular risk factors and markers of inflammation on the development of atherosclerotic process in RA and improve the diagnostic algorithm of coronary atherosclerosis in these patients.

Research methods: 82 patients with RA and 38 age, sex and cardiovascular risk factors matched persons without RA were studied. Clinical, anthropometric, instrumental (ECG, multispiral computed tomography with screening of coronary calcium and angiography, stress echocardiography with treadmill test, ultrasonography of the carotid arteries, echocardiography), laboratory and statistics methods were used.

Results of the study and their novelty: a greater prevalence of atherosclerotic lesions of coronary and carotid arteries was observed in patients with RA treated with methotrexate compared with indicators of age, sex and cardiovascular risk factors matched persons without RA, predicted by indicators of inflammatory activity (levels of high-sensitivity C-reactive protein, index DAS 28), the content of brain natriuretic peptide, age and the presence of hypertension. RA patients showed a more pronounced left ventricular remodeling with the development of its diastolic dysfunction, higher severity of blood metalloproteinase activation and increased adhesive properties of the endothelium with elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and matrix metalloproteinase-9. Diagnostic algorithm that includes coronary calcium screening and carotid ultrasonography taking into account the manifested predictors of atherosclerotic vascular disease will improve approaches to cardiovascular risk stratification in preclinical stages of coronary atherosclerosis development.

Field of application: practical public health institutions.

Подписано в печать 06.04.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».
Печать ризографическая. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,47. Тираж 60 экз. Заказ 215.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.