



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **48188** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61B 1/00**  
**G01N 29/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

1

(21) u200909365

(22) 11.09.2009

(24) 10.03.2010

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) РЕБРОВ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ, БЛАГІНІНА ІРИНА ІВАНІВНА, БЛУДОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЙВНА, РЕБРОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, БЛАГОДАРЕНКО ГАННА БОРИСІВНА, БАХТОЯРОВ ПАВЛО ДМИТРОВИЧ

(73) РЕБРОВ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ, БЛАГІНІНА ІРИНА ІВАНІВНА, БЛУДОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЙВНА, РЕБРОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, БЛАГОДАРЕНКО ГАННА БОРИСІВНА, БАХТОЯРОВ ПАВЛО ДМИТРОВИЧ

2

(57) Спосіб ранньої діагностики атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит, що включає вивчення ультразвукових та клінічних ознак атеросклерозу судин, який **відрізняється** тим, що додатково визначається комплекс клінічних проявів артриту, які при одночасному поєднанні з традиційними чинниками ризику кардіоваскулярної патології та порушенні ендотеліальної регуляції судин (при ендотеліальній вазодилатації менше 8,5% і ендотеліальній незалежній вазодилатації менше 13,5%) є прогностично значущими критеріями відносно розвитку і подальшого прогресування атеросклерозу судин у даної категорії пацієнтів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ревматології і може бути використана для ранньої діагностики атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Як відомо, існують дані, які дозволяють вважати причиною високого рівня серцево-судинної смертності в популяції хворих на РА прискорення прогресування атеросклерозу. На думку більшості дослідників, важливу роль в розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів на РА грають не тільки традиційні кардіоваскулярні чинники ризику, а й загальні імуннозапальні механізми, що лежать в основі патогенезу як РА, так і атеросклеротичного ураження судин. Доведено, що дисліпідемія, дисфункція ендотелію (ДЕ), потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій, які спостерігаються у більшості пацієнтів на РА також мають істотне значення як чинники ризику розвитку кардіоваскулярної патології.

Тому актуальність і соціальна значущість більш ранньої діагностики атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА визначаються як його значною поширеністю, ранньою інвалідизацією, ураженням людей працездатного віку, а також тим, що кардіоваскулярна патологія є причиною летальних випадків більш ніж у половини хворих на РА.

Відомий спосіб діагностики атеросклеротичного ураження судин з використанням ультразвукового доплерографічного дослідження (УЗДГ) загальної сонної артерії (ЗСА) (Лелюк В.Г. Методика ультразвукового дослідження судинистої системи: технологія сканування, нормативні показателі: методическі рекомендації / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. - Москва, 2002. - 40с.) Цей спосіб заснований на визначенні товщини комплексу інтима-медіа (КІМ). Рекомендації по дослідженню товщини КІМ засновані на взаємозв'язку цього показника з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (Greenland P. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests / P.Greenland, S.C.Jr. Smith, S.M. Grundy // Circulation. - 2001. - Vol.104. - P.1863-1867). Також вивчали внутрішній діаметр ЗСА та ПА, швидкісні показники ЗСА та ПА - пікову швидкість кровотоку систоли (Vps) в см/с, кінцеву швидкість кровотоку діастоли (Ved) в см/с, систоло-діастолічне співвідношення (S/D), індекс периферичного опору (індекс Пурсело) - RI та індекс пульсації (індекс Геслінга) - PI. Одночасно проводили дослідження ендотеліальної регуляції судинного тону за методикою D. Celermajer, використовуючи проби з реактивною гіперемією і

(13) **U**

(11) **48188**

(19) **UA**

нітрогліцерин, які характеризують ендотеліязалежну вазодилатацію (ЕЗВД) та ендотеліїнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) відповідно, що є спільними з ознаками запропонованої корисної моделі.

Цей спосіб досконало вирішує проблему діагностики атеросклеротичного ураження судин, є необхідним та ефективним на сучасному етапі доказової медицини. Але відомий спосіб потребує значних додаткових витрат для технічного оснащення цього дослідження, навченого персоналу, що не завжди можливе при масовому обстеженні хворих на РА.

Мета пропонованого нами методу - покращення діагностики атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА шляхом додаткового визначення комплексу клінічних проявів захворювання, які є прогностичне значущими критеріями відносно розвитку і подальшого прогресування атеросклерозу судин.

Суть корисної моделі полягає в тому, що виявлення в результаті математичної обробки прямої залежності розвитку атеросклеротичного ураження судин від низки клінічних проявів дозволяє визначити прогностичне значущі критерії щодо розвитку і подальшого прогресування атеросклеротичного ураження судин серед хворих на РА.

Ультразвукове доплерографічне (УЗДГ) дослідження проводилось у 187 хворих на РА. В дослідження не включали пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією 2-3 ст.; перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу; наявністю в анамнезі проявів недостатності кровообігу і інфарктів міокарду; артеріальної гіпертензії (АГ) і атеросклерозу (АС), які були верифіковані раніше, ніж РА; непереносимістю метотрексату; застосуванням антиоксидантної і ліпідкоригуючої терапії впродовж останніх 6 місяців.

За допомогою УЗДГ визначали товщину КІМ (мм). Товщина КІМ сонних артерій визначалася по стандартному протоколу як відстань між першою і другою ехогенною лінією локуємої судини. КІМ вимірювали в кінці діастолі по задній стінці загальної сонної артерії (ЗСА) як найбільш віддаленої від датчика в двох локаціях: на протязі ЗСА і на 1 см проксимальне від біфуркації. Надалі розраховували середнє значення КІМ як середнє з вимірювань. Наявність атеросклеротичного ураження підтверджувалася при потовщенні КІМ (від 0,9 до 1,2 мм), виявленні атеросклеротичних бляшок (АТБ). АТБ діагностували при виявленні локальних змін в стінці судини, що містять включення підвищеної ехогенності, і/або локальне або пролонговане потовщення стінки судини більше 1,2 мм або стенозу більше 20% від діаметру.

При наявності АТБ визначався ступінь стенозування, що відповідав максимальному звуженню просвіту судини, яке було викликано АТБ. По ступеню розрізняли: малий стеноз - 0-29%, помірний - 30-59%, виражений - 60-79%, критичний - 80-99% і оклюзія - 100% [5]. Ступінь стенозування судини визначався як співвідношення фактичного діаметру артерії в зоні максимального звуження до діаметру "референтного" сегменту судини, за який брали передбачуваний/належний діаметр ЗСА в тому ж сегменті.

Ступінь вираженості атеросклеротичного процесу (ВАП) оцінювався за шкалою Wendelhag та співав. (1993р.) [6], відповідно якої 0 - немає атеросклеротичного ураження; 1 - одиночне ураження ЗСА з наявністю бляшки  $S \leq 10 \text{ мм}^2$ ; 2 - помірне (без порушень гемодинаміки) ураження ЗСА; 3 - виражене ураження ЗСА (АТБ порушують гемодинаміку).

У всіх хворих на РА з підвищеною товщиною КІМ або наявністю АТБ оцінювали наявність клінічних проявів атеросклеротичного ураження судин за наступними ознаками: зниження пульсації та систолічний шум на сонних артеріях, різниця САТ і ДАТ між правою і лівою рукою, ослаблення пам'яті, зниження розумової працездатності, особові патологічні зміни, запаморочення, періоди затьмарення свідомості. У кожного з цих хворих оцінювався індекс клінічних проявів (ІКП) атеросклеротичного ураження судин, що розраховувався за формулою:  $\text{ІКП} = n/N$ ; де  $n$  - кількість клінічних ознак атеросклеротичного ураження судин,  $N$  - загальна кількість ознак.

Також у хворих оцінювали традиційні (вік на момент включення в дослідження, спадковість за ССЗ, тютюнопаління, АГ, індекс маси тіла (ІМТ), дисліпідемія, менопауза, цукровий діабет 2 типу) та специфічні кардіоваскулярні чинники ризику (активність РА, наявність позасуглобових проявів РА, рентгенологічна стадія суглобового ураження, маркери запалення, а саме - підвищений рівень ревматоїдного фактора (РФ) та С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові, імунологічні показники), клінічні прояви захворювання.

Стан ЗСА та плечових артерій (ПА) досліджували на апараті «Technos MP ESAOTE» (Італія, 2002), оснащеному програмами для вивчення об'ємних і швидкісних показників кровотоку, з використанням лінійного датчика 7,5 МГц, що дозволяє вимірювати товщину стінки судин з точністю до 0,1 мм.

У 64 з обстежених хворих на РА було встановлено ознаки атеросклеротичного ураження сонних артерій. Серед них було 6 чоловіків і 56 жінок середній вік яких складав  $49,9 \pm 0,89$  років, тривалість РА  $12,4 \pm 0,67$  років, вік на початку захворювання на РА  $37,6 \pm 1,1$ . За даними анкетування у 40 з 64 обстежених встановлена АГ, у 29 - обтяжена спадковість по ризику розвитку кардіоваскулярної патології, у 51 - наявність дисліпідемії, у 2 - тютюнопаління, у 11 хворих - цукровий діабет 2 типу. Системні прояви РА встановлено в 53 випадках, з них в 44 випадках - ураження серця, в 13 - нирок, в 10 - легенів, в 4 - плеври, в 6 - ураження периферійної нервової системи. Серопозитивний варіант захворювання встановлено у 59 хворих, порушення ендотеліальної регуляції судинного тону - у 53 пацієнтів. І рентгенологічна стадія - у 2, II - у 35, III - у 21, IV - у 6 хворих. Недостатність функції суглобів (НФС) І ступеня - у 1 хворого, II - у 51, III - у 12 хворих. Індекс маси тіла (ІМТ) склав  $28,1 \pm 0,42$ . Із 64 обстежених протягом останніх 1,5 років метотрексат приймали 43 хворих, ГЛГ - 37 пацієнтів. Рівень РФ у даних хворих складав  $133,4 \pm 12,3 \text{ МО/мл}$ , вміст СРП -  $10,1 \pm 0,42 \text{ мг/л}$ , ШОЕ

32,4±1,6мм за год.; показники ЕЗВД та ЕНВД склали 8,1±0,4% та 12,8±0,7% відповідно.

Серед 123 хворих на РА без вивчаємої поєднаної патології, що залишилися, було 34 чоловіки і 89 жінок - вік (42,8±0,9 років), тривалість РА (8,1±0,4 років), вік на початку РА (34,3±1,0 років). У 35 з них встановлено наявність АГ, у 40 - обтяжену спадковість по ризику розвитку кардіоваскулярної патології, у 51 - наявність дисліпідемії, у 7 - тютюнопаління, у 10 хворих цукровий діабет 2 типу. Системні прояви РА встановлено в 46 випадках, з них в 42 випадках - ураження серця, в 14 - нирок, в 11 - легенів, в 8 - плеври, в 8 - ураження нервової системи. Серопозитивність виявлено у 85 хворих, ознаки порушень ендотеліальної регуляції судинного тонусу - у 62 хворих. І рентгенологічну стадію - у 35, II - у 48, III - у 38, IV - у 2 хворих. НФС I - у 4 хворих, II - у 109, III - у 10 хворих. Середній ІМТ склав - 23,4±0,22. Метотрексат приймали 79 хворих, а ГКГ - 27 пацієнтів без поєднаної патології. Рівень РФ у даних хворих складав 71,7±7,4МО/мл, вміст СРП - 7,3±0,35мг/л, ШОЕ 26,5±1,3мм за год.; показники ЕЗВД та ЕНВД склали 9,7±0,4% та 14,5±0,47% відповідно.

Хворі в групах розрізнялися за наявністю АГ ( $\chi^2=17,2$ ,  $p<0,001$ ), дисліпідемії ( $\chi^2=3,25$ ,  $p=0,071$ ), цукрового діабету ( $\chi^2=28,0$ ,  $p<0,001$ ), обтяженої спадковості ( $\chi^2=25,1$ ,  $p<0,001$ ), тютюнопалінням ( $\chi^2=42,2$ ,  $p<0,001$ ), вживанням метотрексату ( $\chi^2=32,5$ ,  $p<0,001$ ), позасуглобовими проявами РА ( $\chi^2=20,3$ ,  $p<0,001$ ), наявністю порушень ендотеліальної регуляції судинного тонусу ( $\chi^2=34,2$ ,  $p<0,001$ ), серопозитивністю ( $\chi^2=69,3$ ,  $p<0,001$ ) - на користь хворих з поєднаною судинною патологією.

Однофакторний дисперсійний аналіз демонструє вплив наявності атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на РА на показники вираженості суглобового синдрому, а саме: кількості набряклих суглобів ( $p=0,006$ ), вираженості болю при русі за візуальною аналоговою шкалою ( $p<0,001$ ), тривалості ранкової скрутності ( $p=0,001$ ), HAQ ( $p=0,0018$ ), індексу Річі ( $p=0,008$ ); а також на

показники активності запального процесу - індекс DAS28 ( $p=0,0058$ ), РФ ( $p<0,001$ ), СРП ( $p<0,001$ ), ШОЕ ( $p=0,0074$ )

Проведений регресійний аналіз вказує на існування прямої залежності розвитку атеросклеротичного ураження ЗСА від рентгенологічної стадії РА ( $p=0,048$ ), прийому метотрексату ( $p<0,001$ ), наявності порушень ендотеліальної регуляції судинного тонусу ( $p=0,033$ ), показників ІМТ ( $p<0,001$ ), РФ ( $p=0,042$ ), СРП ( $p=0,019$ ). Розвиток атеросклеротичного ураження ЗСА прямо залежить від наявності позасуглобових проявів РА ( $p=0,038$ ), проте була встановлена його зворотна залежність з наявністю плевриту ( $p=0,0023$ ), що свідчить про те, що із усіх позасуглобових проявів, які спостерігалися у хворих на РА, плеврит не є характерним для атеросклеротичного ураження ЗСА.

Регресійний аналіз, який було проведено серед хворих з поєднаною патологією встановив, що з індексом клінічних проявів атеросклеротичного ураження, який відображує його функціональну тяжкість, позитивно пов'язана наявність АГ ( $p<0,001$ ) та дисліпідемії ( $p=0,029$ ). Також встановлено, що у даних хворих від виявленої АГ прямо залежить наявність запаморочення ( $p=0,017$ ), а від віку пацієнтів та дисліпідемії - різниця систолічного та діастолічного артеріального тиску між правою та лівою рукою ( $p=0,041$ ,  $p=0,046$  відповідно).

Таким чином, з урахуванням отриманих нами результатів, прогностичне значущими критеріями відносно розвитку і подальшого прогресування атеросклеротичного ураження ЗСА у хворих на РА віком більше 49 років при тривалості РА більше 12 років є поєднання чинників ризику розвитку кардіоваскулярної патології, а саме - обтяженої спадковості, тютюнопаління, АГ, цукрового діабету 2 типу; наявності порушення ендотеліальної регуляції судинного тонусу загальних сонних артерій при показниках ЕЗВД менше 8,5% і ЕНВД менше 13,5%; підвищення ІМТ до 27,7; наявності позасуглобових проявів РА, а саме - ураження легенів, серця, нирок, периферійної нервової системи; вмісту СРП більше 9,7мг/л; а також серопозитивного варіанту захворювання з підвищенням показнику РФ більше 121МО/мл.