

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК: 616.12-039.3-052:616.72-002.77(043.3)

Кудлай Оксана Олександрівна

**УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА
РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

14.01.38- загальна практика-сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Деміхова Надія Володимирівна,

Доктор мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини з курсами
пропедевтики внутрішніх хвороб та ендокринології

Суми – 2016

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

РА - ревматоїдний артрит

ІХС - ішемічна хвороба серця

ЕКГ – електрокардіографія

ЕХО КС – ехокардіоскопія

ПМК – пролапс мі трального клапана

НБПНПГ – неповна блокада правої ножки пучка Гіса

НБЛНПГ - неповна блокада лівої ножки пучка Гіса

А - максимальна швидкість наповнення лівого шлуночка в систолу передсердь (при ехокардіоскопії)

Е - максимальна швидкість потоку раннього діастолічного наповнення

Е / А - коефіцієнт швидкостей Е до А

ШЕ – шлуночкові екстрасистоли

ПШЕ - парні шлуночкові екстрасистоли

НШЕ - надшлуночкові екстрасистоли

«R на T» ШЕ - ранні шлуночкові екстрасистоли

НШТ - нестійка шлуночкова тахікардія

ДДФ – діастолічна дисфункція

ФВ - фракція викиду лівого шлуночка

УО - ударний обсяг лівого шлуночка

ЧСС - частота серцевих скорочень

ЕхоКГ - ехокардіографія

КДР - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КСР - кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

КДО - кінцевий діастолічний об'єм

КСО - кінцевий систолічний об'єм

ЛП - ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ЗМІСТ.....	3
ВСТУП.АКТУАЛЬНІСТЬ.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 Медико-соціальне значення ревматоїдного артриту.....	8
1.2 Ураження серця при ревматоїдному артриті.....	10
1.2.1 Ураження перикарда.....	12
1.2.2 Ураження ендокарда.....	13
1.2.3 Ураження міокарда.....	15
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
2.1 Матеріали дослідження.....	21
2.2 Методи дослідження.....	22
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	25
РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	41
ВИСНОВКИ.....	46
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	49

ВСТУП

Актуальність

Ревматоїдний артрит - хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з ураженням переважно периферичних суглобів за типом прогресуючого симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту.

Розповсюдженість РА становить близько 0,5-1,5% населення у всьому світі, а економічні втрати від РА для суспільства можна зіставити з такими при ішемічній хворобі серця.

За даними МОЗ України в 2014 р. поширеність ревматоїдного артриту (РА) 302,9 випадків на 100 тис. осіб, а захворюваність – 17,1 на 100 тис. дорослого населення. Поширеність РА у Сумській області становить 343,54 випадки на 100 тис. осіб, захворюваність – 22,41 на 100 тис. дорослого населення, що перевищує загальні показники по Україні.[21]

Для ревматоїдного артриту характерний розвиток різноманітних системних проявів. Іноді вони можуть переважати в клінічній картині хвороби. Розвиток позасуглобових проявів (васкуліт, плеврит, перикардит, вади серця синдром Фелті, периферична невропатія, ураження очей, гломерулонефрит та ін.) вважають фактором ризику смерті, в першу чергу від кардіоваскулярної патології.

Ураження серця при РА включають перикардит, міокардит, ендокардит, набуті вади серця, порушення серцевого ритму і провідності, легенева гіпертензія дуже рідко – коронарний артеріт, гранулематозний аортит. Проте, кардіальна патологія у хворих РА часто не діагностується, відступаючи на другий план у порівнянні з вираженим суглобовим синдромом. Структурні зміни міокарда, перикарда або ураження клапанів рідко супроводжуються гемодинамічними порушеннями і часто виявляються лише при ехокардіографічному дослідженні. [26]

Серцево-судинні катастрофи як причина передчасної летальності пацієнтів з РА, за даними різних авторів, становлять від 10,8 до 48%. У недавніх дослідженнях показано, що ризик кардіоваскулярних ускладнень у

хворих РА значно вище, ніж в популяції, і не відрізняється від ризику, кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які страждають захворюваннями з доведеним високим кардіоваскулярним ризиком (цукровий діабет 2-го типу, АГ). У цьому зв'язку саме захворювання і його лікування нині визнані ймовірними факторами ризику ураження серця.[13,14]

Проблема ураження серця при ревматоїдному артриті та інших ревматичних захворюваннях є пріоритетною в сучасній ревматології. Медико-соціальна значимість цієї проблеми визначається її високою поширеністю, неухильно прогресуючим перебігом, незадовільним довгостроковим прогнозом і відсутністю позитивної динаміки кардіоваскулярної захворюваності та смертності при РА протягом останніх десятиліть, незважаючи на значне зниження цих показників у загальній популяції. Несвоєчасна діагностика кардіоваскулярних захворювань і особливості їх перебігу (ранній розвиток, атипова симптоматика або безсимптомний перебіг) у хворих РА підтримують ці несприятливі епідеміологічні тенденції.

Мета

Дослідження полягає у визначенні частоти ураження серця у хворих на РА в залежності від активності запального процесу та клініко-імунологічної характеристики.

Завдання роботи

1. Оцінити частоту ураження серця за даними комплексного клініко-інструментального обстеження хворих на РА.
2. Виявити особливості структурних уражень серця при різних варіантах і ступені активності РА.
3. Визначити частоту порушень серцевого ритму у хворих на РА.
4. Вивчити стан діастолічної функції лівого шлуночка за даними ЕхоКГ в залежності від активності процесу, варіанту перебігу РА.

Об'єкт дослідження: 105 хворих ревматоїдним артритом

Предмет дослідження: клінічні прояви, дані інструментальних і лабораторних методів обстеження хворих на РА з ураженням серця в залежності від активності запального процесу та клініко-імунологічній характеристиці.

Методи дослідження: загальноприйняті методи клінічного та лабораторного обстеження, інструментальні методи: ЕКГ, ЕхоКС, холтерівське моніторування ЕКГ.

Наукова новизна роботи

1. Вивчено діагностичне значення комплексного клініко-інструментального дослідження серцево-судинної системи у хворих, що дозволило виявити частоту ураження серця у хворих на РА.

2. Вивчені особливості функціональних змін серцевого м'яза у хворих на РА.

3. Проведено комплексний аналіз порушень серцевого ритму в залежності від активності процесу, варіанту перебігу РА.

4. Представлена структура виявлених уражень серця в обстеженій групі хворих РА.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі проведених досліджень отримано переконливі дані про ураження серцево-судинної системи у переважної більшості хворих на РА. У частини хворих виявлено ураження серця, що протікало субклінічно і представлено різними ураженнями ендокарда, перикарда, порушеннями ритму серця. Установлена необхідність проведення ЕхоКС, ЕКГ, холтерівського моніторування ЕКГ для ранньої діагностики та виявлення ураження серцевого м'яза, що необхідно враховувати при виробленні стратегії обстеження та призначення комплексної терапії хворим РА.

Особистий внесок здобувача

Автором проаналізовано та систематизовано сучасну наукову літературу з даної проблеми. Проведено відбір і клінічне обстеження хворих на РА. Узагальнено та проаналізовано результати клінічного обстеження,

лабораторних та інструментальних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і аналіз отриманих результатів, сформовані наукові висновки і практичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Медико-соціальне значення ревматоїдного артриту

У останні роки спостерігається підвищена увага науковців усього світу до проблеми ревматичних захворювань. На сьогодні ревматичні хвороби залишаються найбільш поширеною патологією в усьому світі, і в Україні зокрема. На першому місці серед них виступає ревматоїдний артрит – найпоширеніша форма запального захворювання суглобів.[23]

Ревматоїдний артрит реєструють в усіх регіонах світу без вираженого географічного або кліматичного впливу.

Розповсюдженість РА становить близько 0,5-1,5 % населення у всьому світі, а економічні втрати від РА для суспільства можна зіставити з такими при ішемічній хворобі серця. Через 5 років від початку хвороби, незважаючи на лікування базовими препаратами, 16% пацієнтів втрачають працездатність, а через 20 років – 90%, у третини з яких розвивається повна інвалідність.[26]

Втрата працездатності і зростання інвалідності є найважливішим соціально- економічним наслідком РА. Вона може початися вже на ранній стадії розвитку хвороби і стає життєвою проблемою у 27% хворих на РА протягом перших трьох років після початку хвороби, а через 8-11 років виникає приблизно у 85% пацієнтів, які потребують постійного сучасного медикаментозного лікування, проведення реабілітаційних заходів, обов'язкової госпіталізації при загостренні хвороби, нерідко складних ортопедичних оперативних втручань. Рівень смертності у хворих на РА вищий, принаймні, у два рази ніж у загальній популяції. Цей показник погіршується з кожним роком.[16]

В Україні налічується понад 118 тис. хворих на РА, серед них близько 54 тис. – працездатного віку та перебувають на диспансерному обліку.

За даними МОЗ України в 2014 р. поширеність ревматоїдного артриту (РА) 302,9 випадків на 100 тис. осіб, а захворюваність – 17,1 на 100 тис. дорослого населення. Поширеність РА у Сумській області становить 343,54 випадки на 100 тис. осіб, захворюваність – 22,41 на 100 тис. дорослого населення, що перевищує загальні показники по Україні. Це зумовлено тим, що недостатніми є профілактичні заходи, спрямовані на раннє виявлення захворювання, дуже повільно впроваджуються сучасні методи діагностики та лікування РА, недостатня кількість медикаментів та обладнання .[21]

Жінки хворіють частіше за чоловіків у 2-5 разів, співвідношення чоловіків і жінок становить у середньому 1:2,5-3. РА може виникати в будь-якому віці (в дитячому – ювенільний РА), але найчастіше хворобу діагностують у віці 40-50 років. Серед осіб у віці молодше 35 років поширеність РА становить 0,38%, а 55 років і старше- 1,4%. Високу частоту розвитку РА відзначають у близьких родичів хворих (3,5%), особливо у осіб жіночої статі (5,1%).[26]

За відсутності належного лікування протягом перших 5–6 років після встановлення діагнозу майже половина хворих стає інвалідами, недуга призводить до погіршення загального стану здоров'я та якості життя пацієнтів, зниження їхньої працездатності [6].

Лікування хворих з РА потребує великих коштів, які суттєво перевищують витрати на лікування більшості хронічних захворювань. Наприклад, загальні витрати в системі охорони здоров'я Великобританії, пов'язані з РА, були оцінені в 1,3 млрд. фунтів стерлінгів, а в Швеції ці витрати становили більше 3 млрд. шведських крон (близько 423 млн. доларів США), що приблизно дорівнює витратам на лікування онкологічних хворих. Згідно з даними фармакоеконічного аналізу, проведеного в США, встановлено, що роботодавець з 5000 працівниками за рік витрачає 1,2 млн. дол. за рахунок працівників з РА, що приблизно відповідає 15,9 тис.дол. на одного працівника з РА на рік.[4,8]

1.2 Ураження серця при ревматоїдному артриті

Поряд із залученням в патологічний процес опорно-рухового апарату, не меншу значимість при цьому захворюванні має ураження внутрішніх органів і систем, зокрема серцево-судинної системи [7,37,46,]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про збільшення серцево-судинної захворюваності та смертності у хворих РА в порівнянні з загальною популяцією [41,23].

У квітні 1941 року року на патологоанатомічній конференції клініки Mayo Bagenstoss и Rosenberg продемонстрували Історію хвороби хворого на РА з ураженням серця - пороком, підтвердженим аутопсією. У цьому ж році вийшла їхня робота про серцеві ураження, що поєднуються з «хронічним інфекційним артритом». Дослідження цих авторів можна вважати відправною точкою у вивченні ураженні серця при РА.

Ураження серця - одне з перших виявлених позасуглобових проявів при РА - досі залишається одним з найчастіших серед виявлених вісцеральних проявів, нерідко визначаючи прогноз захворювання [18,21]. Ряд авторів констатує більш високу (35%) летальність при РА в порівнянні з контрольною групою (22%), в основному за рахунок ураження системи кровообігу [1]. Так, серед більш ніж 2 млн. пацієнтів з РА, остеоартрозом та пацієнтів без артриту, що спостерігалися 594 лікарями загальної практики у Великобританії протягом 5 років, частота серцево-судинних ускладнень була на 30-60% вище при РА, ніж при остеоартрозі та при відсутності артриту [50,33].

Відомості про частоту ураження серця у хворих РА суперечливі і не збігаються у клініцистів і морфологів. За даними ряду дослідників у хворих РА клінічні прояви кардіальної патології виявляються частіше, ніж у популяції в цілому, складаючи відповідно від 11 до 40% проти 1,6% [6,14]. За даними аутопсії залучення в патологічний процес серця при РА відзначається значно частіше - в 44 -45% випадків [25,11]. Це пояснюється тим, що клінічна діагностика ревматоїдного ураження серця представляє відомі труднощі, що

обумовлено в ряді випадків відсутністю яскравих клінічних проявів і малою вираженістю морфологічних специфічних змін в серці.

Раніше лише в одиничних роботах згадувалося про розвиток гострого інфаркту міокарда, ускладненого розривом серця, на тлі РА [43] або формування комбінованого мітральному-аортального пороку у хворого з класичним серопозитивним РА, з приводу якого проведено клапанне протезування [5,48], а також поява гострої мітральної недостатності внаслідок розриву хорди на тлі ревматоїдного ураження серця [15,47]. Але накопичені до цього часу дослідження стверджують, що частота інфаркту міокарда, серцевої недостатності та раптової коронарної смерті значно вище у хворих РА, ніж у загальній популяції [54]. Основною причиною високої серцево-судинної смертності при РА є прискорене прогресування атеросклерозу і, отже, формування ІХС [28]. Частіше все ж клінічні прояви ураження серця маскуються яскравим суглобовим больовим синдромом і обмеженням рухової активності хворих, у зв'язку з чим, потрібне активне їх виявлення [30,35].

Специфічне ревматоїдне ураження серця гістологічно проявляється утворенням ревматоїдних гранульом, які можуть розвиватися в будь-яких ділянках серця і його оболонках. За походженням і гістологічною будовою гранульоми ідентичні підшкірним ревматоїдним вузликам [52]. За гістологічною будовою вони являють собою гранульому з центральним фібриноїдним некрозом і ураженням судин - васкуліт [9]. Гранульоматозні зміни, в оболонках серця на аутопсії виявляють у 3 - 47% випадків [34]. Ревматоїдні гранульоми можуть перебувати на різних стадіях розвитку, включаючи стадії звапніння, гіалінозу і склерозу. Якщо специфічні гранульоми локалізуються в області основи клапанів і фіброзних кілець, то вони можуть бути причиною склерозу, що веде до формування справжніх вад [13,51].

Набагато частіше (21-66%) в оболонках серця у хворих РА знаходять неспецифічні зміни: лімфоцитарну і плазмогістіоцитарну інфільтрацію,

фіброз. Гранульоматозні і неспецифічні запальні гістологічні зміни в серці нерідко виявляються одномоментно [8,32]. У патологічний процес при РА можуть залучатися всі три оболонки серця, як ізольовано, так і в різних поєднаннях [39].

1.2.1 Ураження перикарда

Перикардит - частий і характерний прояв ураження серця при РА [2]. Клінічно найбільш часто перикардит протікає безсимптомно, але в ряді випадків проявляється болями в області грудей і збільшенням розмірів серця. Може вислуховуватися перехідний шум тертя перикарда. На ЕКГ відзначають низький вольтаж зубців, неспецифічні зміни сегмента ST і зубця Т. При рентгенографії можна виявити збільшення розмірів серця, а також плевроперикардіальні спайки [15]. За даними ЕхоКГ ознаки перикардиту діагностуються у 16-47% хворих РА [10,52]. При рутинному клініко-інструментальному обстеженні частота його виявлення істотно рідше - до 10% [53]. Мізерність клінічних проявів пояснюється малою кількістю ексудату. При дослідженні перикардіальної рідини виявляється ревматоїдний фактор і зниження концентрації комплементу. При гістологічному дослідженні листків перикарда виявляється їх потовщення, набряклість, підвищена васкуляризація в глибоких шарах, фокальне скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин і гістіоцитів, іноді фібриноїдна дезорганізація сполучної тканини. Значно рідше виявляються ревматоїдні гранульоми, ідентичні підшкірним ревматоїдним вузликам [36]. Констриктивний перикардит, як і тампонада серця, є рідкісними ускладненнями при РА [17,42,].

Розвиток перикардиту не залежить від статі та віку хворих, не пов'язане з тривалістю захворювання. Зазвичай перикардит з'являється на тлі активності суглобового процесу, проте іноді його розвиток може передувати ураженню суглобів. У більшості хворих з ревматоїдним перикардитом виявляються й інші системні прояви РА [7,29].

1.2.2 Ураження ендокарда

Залучення в патологічний процес ендокарда і формування пороку серця у хворих РА й інших колагенозах за клінічною значимістю стоїть на другому місці після перикардиту [11,27]. Ураження ендокарда при РА варіює від приховано поточного вальвуліта до важких вад серця, які потребують оперативного втручання [24].

Вади серця при РА клінічно виявляються за даними різних авторів, у 1-15% хворих [22]. Визнання, що ревматоїдне запалення може призводити до формування вади серця стало принципово важливим висновком, так як багато років це вважалося привілеєм ревматичної лихоманки. Питання про частоту клапанних аномалій у хворих РА в порівнянні з загальною популяцією остаточно не вирішене [12].

Найчастіше у хворих РА виявляється недостатність мітрального клапана, рідше - недостатність аортального клапана, а також комбінація цих вад [16]. Значно рідше виявляються стеноз гирла аорти і стеноз лівого атріовентрикулярного отвору. Трикуспідальні вади серця у хворих РА не описані. У переважній більшості випадків формування вади серця відбувається через кілька років після дебюту артриту. При цьому вади клапанів в 78% випадків розвиваються у хворих з важко протікаючим серопозитивним РА з наявністю ревматоїдних вузликів та інших позасуглобових проявів хвороби [44]. У той же час є клінічні спостереження, підтвержені даними гістологічних досліджень, що дозволяють говорити про наявність особливого, але рідкісного варіанту РА, дебют якого характеризується ураженням серця, включаючи формування клапанної вади. Суглобовий синдром при цьому приєднується і прогресує пізніше [17]. Гістологічні зміни в клапанному апараті серця при ревматоїдному ендокардиті бувають специфічними і неспецифічними. Перші характеризуються утворенням одиничних і множинних гранульом, які розташовуються в області клапанного кільця і в основі стулок. Ендокардит спостерігається вкрай рідко, і ендокард клапанів в переважній більшості

випадків залишається зовні інтактним. Звичайною локалізацією гранульом є аортальний та мітральний клапани [10].

Неспецифічні гістологічні зміни в клапанному апараті серця характеризуються, з одного боку, запальною клітинною інфільтрацією лімфоцитами, плазматичними клітинами і гістіоцитами середньої частини стулки і її підвищеній васкуляризації, з іншого - фіброзом, склерозом клапана, ущільненням клапанного кільця і укороченням хорд [19]. На відміну від ревматичної лихоманки при ревматоїдному неспецифічному вальвуліті не спостерігається потовщення стінок судин, дифузного склерозу і гіалінозу тканини стулок з їх деформацією. Результатом специфічного і неспецифічного ревматоїдного вальвуліта може з'явитися формування вади серця внаслідок деформації клапанного кільця і ерозії клапанних стулок. Проте частіше ревматоїдний вальвуліт закінчується одужанням з утворенням невеликих фокусів рубцювання в стулках без їх деформації [40].

Ревматоїдні вади серця зазвичай не супроводжуються важкими гемодинамічними порушеннями, проте в літературі описані випадки імплантації штучних клапанів з приводу ревматоїдної аортальної та мітральної вад серця, причому наявність важкого ураження суглобів не служить протипоказанням до кардіохірургічної допомоги [20,49].

Говорячи про клапанне ураження при РА, не можна не згадати про пролапс мітрального клапана (ПМК), який нерідко поєднується з різною вродженою і набутою патологією сполучної тканини. Середня частота ПМК у популяції в цілому становить 2,5-5% [6].

У жінок частота виявлення ПМК залежить від віку, максимально виражена вона в 20-29 років, а потім поступово зменшується і в старечому віці виявляється лише у 1,4% жінок. У чоловіків ПМК зустрічається з однаковою частотою (2-4%) в різних вікових групах. За даними Немчинова Е. Н. і співавт. частота виявлення ПМК при РА становить 9%, не залежно від віку [47,48].

Серед клініцистів немає однастайності в тому, у яких хворих РА може

сформуватися вада серця. Якщо одні стверджують, що це в основному хворі з серопозитивним важко протікаючим РА з системними проявами, то за спостереженнями інших - вади можуть сформуватися у хворих з серонегативним РА і з малою вираженістю суглобового синдрому [17].

1.2.3 Ураження міокарда

Найбільші труднощі при клінічній інтерпретації характеру патологічного процесу виникають відносно хворих РА з клінічними ознаками ураження міокарда, яке у 50 - 67% хворих розцінюється клініцистами як міокардіодистрофія і значно рідше - у 3,6-9,4% - як ревматоїдний міокардит, амілоїдоз або коронарит [7].

Є думка, що будь-які клінічні та електрокардіографічні ознаки ураження м'яза серця при РА та інших колагенозах розглядаються виключно як прояви міокардиту [5,11]. За винятком рідкісних випадків, коли знаходять гранульоми, ревматоїдний міокардит є неспецифічним і при гістологічному дослідженні виявляють фокуси інфільтрації серцевого м'яза лімфоцитами, гістіоцитами і плазматичними клітинами. Вогнища неспецифічної запальної інфільтрації розташовуються в субендокардіальних і субепікардіальних шарах міокарда, а також поблизу мітрального клапана. Гранульоми в м'язі серця вдається виявити лише в одиничних випадках, при цьому гранулематозний міокардит зазвичай поєднується з вогнищевим неспецифічним інтерстиціальним міокардитом або вогнищами міокардіального фіброзу. Найбільш серйозне ураження міокарда спостерігається при важкому і швидкопрогресуючому варіанті РА, коли на аутопсії знаходять дифузний інтерстиціальний міокардит, що нерідко гістологічно виявляється некротичною дегенерацією м'язових волокон [25]. Численні клініко-анатомічні зіставлення показали, що вогнищевий міокардит у переважної більшості хворих протікає практично малосимптомно, не веде до розвитку застійної серцевої недостатності і часто є випадковою знахідкою на розтині [7,13]. Відсутність клінічних проявів ураження серця при наявності об'єктивних ознак перикардіальної випоту, клапанного ураження та

ін. дозволило групі авторів S.Corrao et al. запропонувати термін - «silent rheumatoid heart disease» («німа ревматоїдна хвороба серця») [53].

У діагностиці приховано протікаючого ревматоїдного вогнищевого міокардиту важливе місце належить ретельній оцінці клінічних симптомів ураження серцевого м'яза і функціональним методам дослідження. У хворих на РА можуть відзначатися незначні неприємні відчуття в області серця, задишка при фізичних навантаженнях, серцебиття, приглушеність тонів, м'який систолічний шум на верхівці, низький вольтаж зубців на ЕКГ. Якщо ці симптоми будуть зменшуватися в міру регресії проявів суглобового синдрому і посилюватися при його загостренні, то їх слід розглядати як виявлення міокардиту [43].

Однією з причин ураження міокарда при РА може бути амілоїдоз. Вторинний амілоїдоз є найважчим ускладненням РА і за даними різних авторів зустрічається у 5 - 26% хворих [26]. При ураженні серця амілоїдні маси відкладаються в стінках внутрішньосерцевих судин, ендокарді, інтерстиції між м'язовими волокнами [13].

У запальний процес можуть залучатися і коронарні артерії, особливо у хворих РА з генералізованим ревматоїдним васкулітом. Коронарит, як і інші прояви ревматоїдного кардиту, в основному описується патологоанатомами.

У літературі наводиться опис двох форм гострого коронарного артеріїту: з запально-клітинною інфільтрацією, і з гранулематозним ураженням стінки вінцевих артерій, проте останній зустрічається вкрай рідко. Результатом ревматоїдного коронарита може бути склерозування коронарних артерій, звуження їх просвіту [25].

У переважній більшості випадків ревматоїдний коронарит протікає безсимптомно. Клінічні симптоми коронарита залежать від характеру морфологічних пошкоджень: калібру і протяжності ураження судинної стінки, темпу прогресування. Складною залишається диференціальна діагностика між коронаритом і ІХС [10,16,28] оскільки сучасні інструментальні дослідження не завжди дозволяють відповісти на поставлене

питання, при диференціальній діагностиці в першу чергу треба звертати увагу на клінічні прояви, що свідчать про системне захворювання і ефект від базисної терапії. Припускають, що тотальні форми ревматоїдного коронарита можуть проявлятися інфарктом міокарда. Концепції патогенезу інфаркту міокарда у хворих РА і його зв'язок з ревматоїдним запаленням залишаються спірними, тому що неясно, наскільки достовірно РА може збільшити ризик розвитку ішемічної хвороби серця, хоча в останніх дослідженнях зарубіжних авторів РА вважається незалежним предиктором ІХС в загальній популяції [54]. Майже 50% хворих РА мають німу ішемію за даними холтерівського моніторингу ЕКГ; у 1/5 хворих гострий коронарний синдром розвивається в безбольовій формі. Непрямими доказами прискореного розвитку атеросклерозу при РА можуть бути наступні фактори: несприятливий профіль серцево-судинного ризику у хворих РА; хронічне імунне запалення, як головний патогенетичний механізм атеросклерозу; епідеміологічні дані про асоціацію маркерів запалення і серцево-судинної захворюваності [34].

Одним з клінічних проявів ревматоїдного коронариту і міокардиту можуть бути різні порушення ритму і провідності. Їх причину пояснюють лімфогістіоцитарною інфільтрацією системи Гіса і локалізацією ревматоїдних гранульом в провідній системі серця [9]. Описано порушення провідності у вигляді атріовентрикулярних блокад різних ступенів, аж до повної атріовентрикулярної блокади, повні і неповні блокади ніжок пучка Гіса. Порушення ритму серця проявляються синусовою тахікардією, шлуночковою і передсердною аритмією, брадикардією. У рідкісних роботах аналізувалися результати холтерівського моніторингу та виявлені надшлуночкова і шлуночкова екстрасистоля в 33-52%, [22].

У той же час частота, характер і патогенез порушень ритму при ревматоїдному ураженні серця повністю не вивчений. Існує думка, що частота виявлення порушень ритму не є показовою для РА. Інші автори знаходять зв'язок порушень ритму з ревматоїдним коронаритом. Однак у клінічних умовах із застосуванням лише традиційних методів дослідження

довести цей зв'язок дуже важко. Очевидно, можливий етіопатогенетичний зв'язок аритмій з ревматоїдним міокардитом, вторинним амілоїдозом [24]. Дані про частоту порушень серцевого ритму і провідності при РА вельми нечисленні. Так, W. Banasiak et. al. повідомляють про виявлення суправентрикулярної екстрасистолії у 88% і шлуночкової екстрасистолії у 33% хворих РА [29]. M. Wislowska et. al. виявили різні порушення ритму, в основному суправентрикулярну екстрасистолію - у 19% хворих РА, обстежених методом добового моніторингу ЕКГ [50].

Важливе значення для своєчасної діагностики ураження міокарда має застосування функціональних методів дослідження, за допомогою яких вдається виявити ще доклінічні ознаки порушення скорочувальної здатності серця. Дані фазового аналізу серцевого циклу свідчать про зниження скорочувальної функції міокарда при РА. Дані про зміну центральної гемодинаміки у хворих на РА суперечливі. Одні дослідники знаходили зниження хвилинного і ударного об'ємів крові, зовнішньої роботи серця і компенсаторне підвищення загального периферичного опору для підтримки середнього гемодинамічного тиску на нормальному рівні. Інші автори відзначали зниження ударного об'єму і потужності скорочення лише при залученні в процес серця, в той час, як при суглобовій формі спостерігалось збільшення зовнішньої роботи серця. І. Є. Сперанська вважає, що ударний і хвилинний об'єми крові при РА не відрізняються від норми [39].

Що стосується зв'язку функціонального стану міокарда і ступеня активності захворювання, більшість авторів відзначають зниження скорочення міокарда паралельно наростанню ступеня активності. Це виражається в зменшенні ударного і хвилинного об'ємів крові, зовнішньої роботи серця і потужності скорочення лівого шлуночка [45].

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ехокардіографії при РА вивчався вкрай недостатньо. Виявляли зниження швидкості циркулярного скорочення міокарда при нормальних кінцевих діастолічному і систолічному розмірах лівого шлуночка, фракції викиду, швидкості скорочення задньої

стілки лівого шлуночка [40]. Аналізуючи ехокардіографічні показники у хворих РА, Є. Н. Немчинов і співавт. прийшли до висновку про зниження внутрішньосерцевої гемодинаміки тільки при наявності клінічних ознак ураження міокарда [47]. Слід зазначити, що стан внутрішньосерцевої гемодинаміки майже не вивчався залежно від ступеня активності та інших проявів захворювання.

В цілому, як відзначають багато дослідників, при РА відзначається «доброякісний» характер змін і стабільність гемодинаміки [35]. Проте в деяких випадках можливий розвиток недостатності кровообігу II А або II Б стадії, рефрактерної до звичайної терапії.

Перспективним є вивчення діастолічної дисфункції у хворих з ревматоїдним ураженням як інтегрального показника міокардіального пошкодження. Більшість дослідників вказують на порушення трансмітрального кровотоку, а саме, зниження показника E / A, який корелює з активністю і тривалістю РА і є одним з важливих показників наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка [2,22].

Діастолічна дисфункція передбачає неможливість лівого шлуночка приймати кров під низьким тиском, і наповнюватися без компенсаторного підвищення тиску в лівому передсерді, при цьому, наповнення шлуночків сповільнено, або відбувається не повністю. Відповідно до сучасних уявлень, основа діастолічної дисфункції - порушення, уповільнення активної релаксації камер серця, збільшення жорсткості шлуночків і передсердь, зміна передсердно- шлуночкового градієнта тиску протягом діастолі. На думку ряду авторів діастолічна дисфункція може призводити до прихованої доклінічної серцевої недостатності і сприяти розвитку порушень ритму серця у хворих РА. Ще в середині століття в експериментальних роботах E. Sonnenblick, E. Lira i nvalet, Ф.З.Меєрсона був обґрунтований постулат єдності систолічного і діастолічного розладів, що лежать в основі розвитку серцевої недостатності[19].

Одночасно з цим були отримані серйозні докази того, що показники

діастолічної дисфункції в більшій мірі, ніж скоротність міокарда, корелюють з клінічними та інструментальними маркерами декомпенсації і навіть з якістю життя хворих ХСН [2,39].

У поодиноких дослідженнях згадані дані про діастолічні порушення у хворих РА, але дані ці не численні і суперечливі[22,38].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Набір пацієнтів здійснювався на базі ревматологічного відділення КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», в період з 2015 по 2016 роки.

У дослідження було включено 105 пацієнтів, віком від 19 до 69 років (середній вік $51,5 \pm 1,2$ років), які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом «ревматоїдний артрит». Діагноз ревматоїдного артриту встановлювали згідно критеріям Американської ревматологічної асоціації (ARA, 1987).

Проведений аналіз загальних даних пацієнтів, зібраний анамнез хвороби шляхом спілкування з пацієнтом та аналіз даних амбулаторної документації, історій хвороб.

Клінічна характеристика обстежених хворих представлена в таблиці.

Таб.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	n	%
Жінки/чоловіки	83/22	79,05/20,95
Вік: 19-39	25	23,81%
40-59	64	60,95%
60 і старші.	16	15,24%
Тривалість РА: до 5 років	32	30,48%
від 5 до 10 років	44	41,9%
більше 10 років	29	27,62%
Серопозитивний РА	86	81,9%
Серонегативний РА	19	18,1%
Системні ураження: наявні	83	79,05%
відсутні	22	20,95%

Рентгенологічна стадія:	I	9	8,57%
	II	52	49,52%
	III	44	41,9%
Активність РА:	I	36	34,29%
	II	51	48,57%
	III	18	17,14%
Функціональна достатність:	I	11	10,48%
	II	57	54,29%
	III	37	35,24%

Як можна бачити з таблиці, серед обстежених хворих переважають жінки (79,05%) у віковій групі від 40 до 59 років (60,95%). У більшості пацієнтів РА протікає з системними (позасуглобовими) ураженнями (79,05%), переважає серопозитивний варіант (81,9%), I-II ступінь активності РА.

2.2. Методи дослідження

Клінічне обстеження включало: огляд хворого за загальноприйнятою методикою, розпитування хворого (з'ясування скарг, оцінка інтенсивності больового синдрому за допомогою так званої градації болю за 10-сантиметровою шкалою (візуально-аналогова шкала ВАШ), характеру болю, тривалість ранкової скутості у суглобах, збір анамнезу захворювання), ретельне обстеження опорно-рухового апарату (вивчення рухових функцій, а також рівня функціональних можливостей хворого, огляд, пальпація, підрахунок індексу DAS28 (бали) і ін.)

Для оцінки активності РА користувалися підрахунком індексу активності DAS28, заснованого на наступних клініко-лабораторних ознаках: число хворих суглобів із 28 можливих (плечові, ліктьові, променево-

зап'ясткові, п'ястнофалангові, проксимальні міжфалангові, колінні), число припухлих суглобів, оцінка загального стану здоров'я на думку пацієнта, показник ШОЕ. Обчислення індексу DAS28 (з використанням 4-х складових) здійснювалося за формулою

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧХС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{ШОЕ} + 0,014\text{ОЗСЗ}$$

де ЧХС – число хворих суглобів із 28 можливих; ЧПС – число припухлих суглобів із 28; ln – логарифм; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; ОЗСЗ - оцінка загального стану здоров'я на думку пацієнта, що оцінюється за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ).

Розподіл хворих РА за активністю захворювання відбувалося на основі величини індекса DAS28. Значення DAS28 від 2,6 до 3,1 відповідає низькому ступеню активності РА; від 3,2 до 5,1 – середньому ступеню активності РА; 5,2 і вище – високому ступеню активності РА.

Крім того, для характеристики активності захворювання враховувалася тривалість ранкової скутості, оцінка загального стану здоров'я на думку лікаря. Для оцінки ступеню функціональної здатності використовувалася міжнародна класифікація запропонована Американською колегією ревматологів (ACR) у 1991 році, у якій передбачено виділення 4 функціональних класів (ФК).

Лабораторне обстеження (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові: загальний білок, креатинін, сечовина, загальний білірубін, холестерин, СРБ, РФ, ЦИК, серомукоїд).

Інструментальне обстеження (електрокардіографія, ехокардіографія, холтеровське моніторування, рентгенографія).

Електрична активність серця оцінювалась за результатами ЕКГ дослідження у 12 стандартних відведеннях за традиційною методикою. ЕКГ проводилася за допомогою апарату («Fukuda denshi» FCP – 2201 G (Японія)).

Ехокардіографію (Ехо-КГ) виконували за допомогою апарату УЗД «SIEMENS SONOLINE G 60 S» в режимі двовимірного та М – модального сканування з розрахунком: розміру лівого передсердя (ЛП), кінцевого

діастолічного розміру лівого шлуночка (КДРЛШ), кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка (КДРЛШ), кінцевого систолічного об'єма лівого шлуночка (КСО), кінцевого діастолічного об'єма лівого шлуночка (КДОЛШ), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛЖ), товщини міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка (МШПЛШ), фракції викиду лівого шлуночка (ФВ); проводили обстеження камер серця і його пара клапанного апарату. Діастолічне наповнення шлуночків оцінювалося за величинами пікових швидкостей раннього і передсердного наповнення (Е і А) та його відношення (Е / А).

Холтеровське моніторування виконано 74 (70,48%) хворих РА з наступною обробкою отриманих даних та кількісною оцінкою: надшлуночкових екстрасистол, шлуночкових екстрасистол, епізодів брадикардії, тахікардії. В ході моніторування ЕКГ хворі виконували навантажувальну пробу у вигляді підйому по сходам з досягненням субмаксимальних значень ЧСС.

Проведені та проаналізовані рентгенограми суглобів, з наступним встановленням відповідної стадії РА, які були виконані на рентгенівському апараті Opera T90cs з параметрами експозиції відповідно до конституції пацієнта.

Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0» та програми «Microsoft Exel».

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

При динамічному спостереженні і обстеженні 105 хворих з достовірним діагнозом РА при первинному огляді скарги на болі в суглобах і ранкову скутість пред'являли 100% хворих. Інтенсивність болю була різною - від незначної до високої; тривалість ранкової скутості варіювала в межах від 30 хвилин до 6 годин. Скарги на припухлість суглобів пред'являли 99 (94,29%) людей, на обмеження рухливості в суглобах - 98 (93,4%) хворих.

Скарги на болі в області серця і в лівій половині грудної клітини спостерігалися у 53 (50,47%) хворих. Ці скарги носили неспецифічний характер у вигляді тривалого ниючого болю без чіткого зв'язку з фізичними зусиллями або у вигляді короткочасних епізодів «поколюючого» болю в області верхівки серця при стресових ситуаціях. Скарги на прискорене серцебиття, відчуття перебоїв в роботі серця відзначені у 8 (7,6%) хворих. Задишку при ходьбі відзначали 13 (13,34%) хворих.

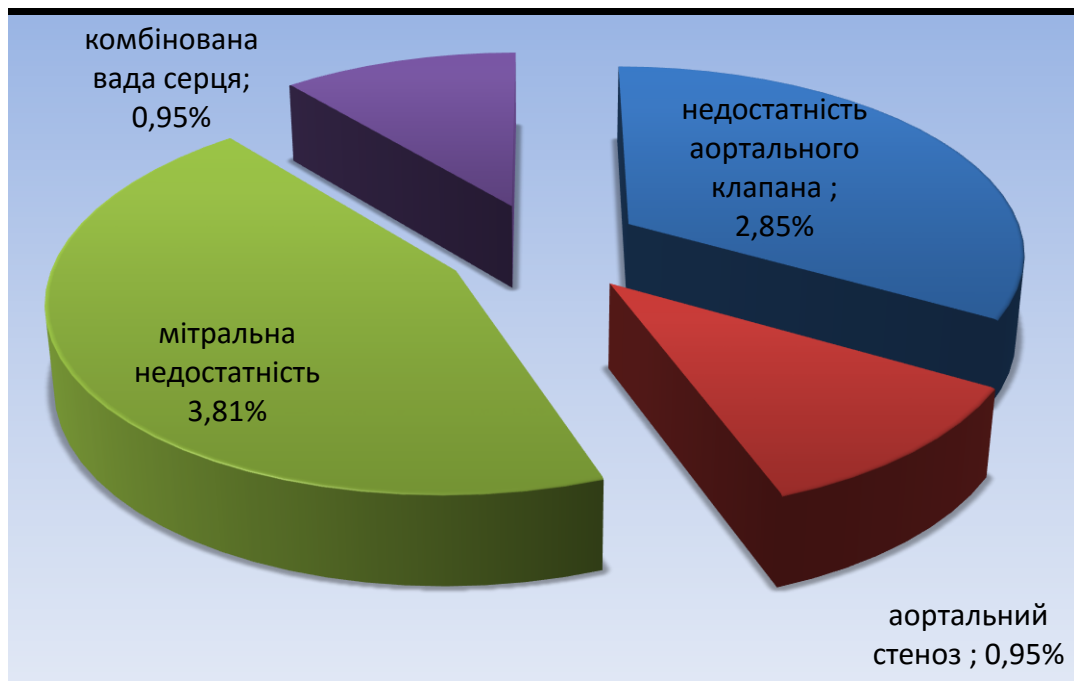
При огляді: помірний ціаноз губ відзначений у 9 (8,57%) хворих, гомілок у 1 (0,95%) хворого з вадю серця (аортальним стенозом). При перкусії розширення меж серця вліво виявлено у 8 (7,6%) хворих. Єдиними аускультативними ознаками порушень серцевого ритму були поодинокі екстрасистоли, виявлені у 8 (7,6%) хворих.

Серед інших аускультативних змін у обстежених нами хворих слід відзначити: м'який систолічний шум в області верхівки серця, який виявлявся у 12 (11,42%) хворих, систолічний шум над верхівкою серця і в точці Боткіна - у 10 (9,52%), грубий систолічний шум над аортою виявлено у 1 (0,95%) хворого. Таким чином, у більшості обстежених хворих РА нами виявлено клінічні ознаки можливого ураження кардіоваскулярної системи у вигляді зазначених порушень (тахікардія, екстрасистолія, кардіалгії, патологічні шуми в серці), що зазначено у 64,2% хворих. У зв'язку з цим нами зроблений диференційований аналіз стану серцево-судинної системи у хворих РА в

залежності від типу ураження серця, в тому числі залучення до процесу клапанного апарату серця, перикарда, стану кровопостачання міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки для оцінки здатності міокарда.

У нашому дослідженні вади серця виявлені у 8 (7,6%) хворих РА: недостатність аортального клапана - у 2 (2,85%), аортальний стеноз у 1 (0,95%) мітральна недостатність - у 4 (3,81%), комбінована вада серця у 1 (0,95%) хворого.

Рис.1. Вади серця у хворих на РА



Оскільки вади серця при РА описуються рідко, проведемо детальний аналіз усіх випадків з урахуванням, перш за все, особливостей перебігу РА. Так, ураження аортального клапана виявлено у 3 хворих. У однієї з них, пацієнтки 48 років, діагностовано серопозитивний РА повільно - прогресуючого перебігу, II ступеня активності з тривалістю анамнезу близько 8 років. При аускультатії серця - грубий систолічний шум над аортою, іррадіюючий на судини ший. За допомогою клініко - ЕхоКГ даних підтверджено аортальний стеноз II ступеня (потовщення стулок аортального клапану, систолічне розкриття 11 мм, максимальний градієнт тиску 36 мм рт. ст.). Інших змін клапанного апарату серця, перикарда не виявлено.

У другому спостереженні недостатність аортального клапана II

ступеню (за даними ЕхоКГ) діагностовано у хворі 52 років, з анамнезом РА близько 7 років. У хворі серопозитивний РА з позасуглобовими проявами, II ступеню активності.



Рис.2. Недостатність аортального клапана

У третьому випадку діагностовано аортальну недостатність II ступеню, у жінки 54 років, з тривалістю РА близько 10 років, серопозитивним, II ступеню активності.

У 4 пацієнтів ми відзначили формування недостатності мітрального клапану на тлі довготривалого, серопозитивного РА. У першої пацієнтки недостатність мітрального клапану діагностована у 38 років, анамнез РА склав 12 років. За даними ЕхоКГ, мітральна регургітація II ступеню. Як і в попередніх випадках, РА характеризувався наявністю позасуглобових проявів, II ступеню активності.

У другого пацієнта, віком 56 років, діагностовано РА II ступеня активності з тривалістю анамнезу близько 9 років. За допомогою клініко - ЕхоКГ даних встановлено недостатність мітрального клапану II ступеню.

У інших двох випадках мітральна недостатність I та II ступеню діагностовано у жінок хворих РА, з II ступенем активності, віком 42 та 58 років, з анамнезом хвороби 7 і 10 років, відповідно.

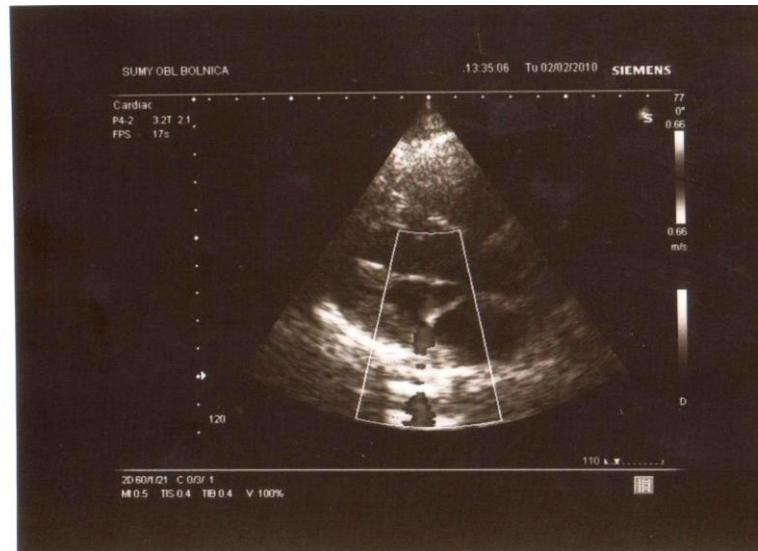


Рис.3. Недостатність мітрального клапана

У нашому дослідженні була виявлена також 1 пацієнтка 49 років, з серопозитивним РА, з анамнезом хвороби близько 3 років, високого ступеню активності і одночасним ураженням 2-х клапанів з формуванням недостатності мітрального клапана III ступеню та недостатності аортального клапана II ступеню.

Поряд з ревматоїдними вадами серця в обстежених хворих був виявлений пролапс мітрального клапана у 4 (3,81%) хворих. Вік цих хворих становив в середньому 43,0 роки, РА був серопозитивним у всіх пацієнтів. У 1 з 4 хворих цієї підгрупи поряд з ПМК нами було виявлено перикардит, та ЕхоКГ - ознаки залучення в процес ендокарда, при помірній активності РА.

Крім вад серця і ПМК у 13 (12,38%) хворих, за даними ЕхоКГ, було виявлено залучення в патологічний процес ендокарда клапанів. Воно виявлялося дифузним потовщенням, нерівномірністю поверхні стулок клапанів і нечітким зображенням. При цьому у 9 (8,57%) хворих були змінені стулки мітрального, у 4 (3,81%) - мітрального і аортального клапанів.

У 13 хворих РА з ураженням ендокарда повільно прогресуючий перебіг захворювання виявлено у всіх хворих, при цьому у 69,23% пацієнтів діагностовано висока або помірна активність процесу. Так, у 2 хворих (15,38%) відзначалася активність процесу III ст., у 7 (53,85%) - II ст. і лише у 4 (30,77%) - I ст. активності РА. У 11 хворих РА був серопозитивний, у 2

хворих - серонегативний РА.

Спостерігається достовірне наростання частоти ураження ендокарда клапанів у хворих з високою або помірною активністю РА в порівнянні з підгрупою хворих з мінімальною активністю.

При аналізі клінічного стану хворих виявлено такі дані: задишка при фізичному навантаженні виявлена у 4 з 13 хворих, в жодному випадку не визначалося розширення меж серця. Патологічні шуми в серці діагностовано у 7 пацієнтів з ЕхоКГ - ознаками ураження ендокарда клапанів і були представлені систолічним шумом м'якого тембру над верхівкою серця (при збереженому I тоні).

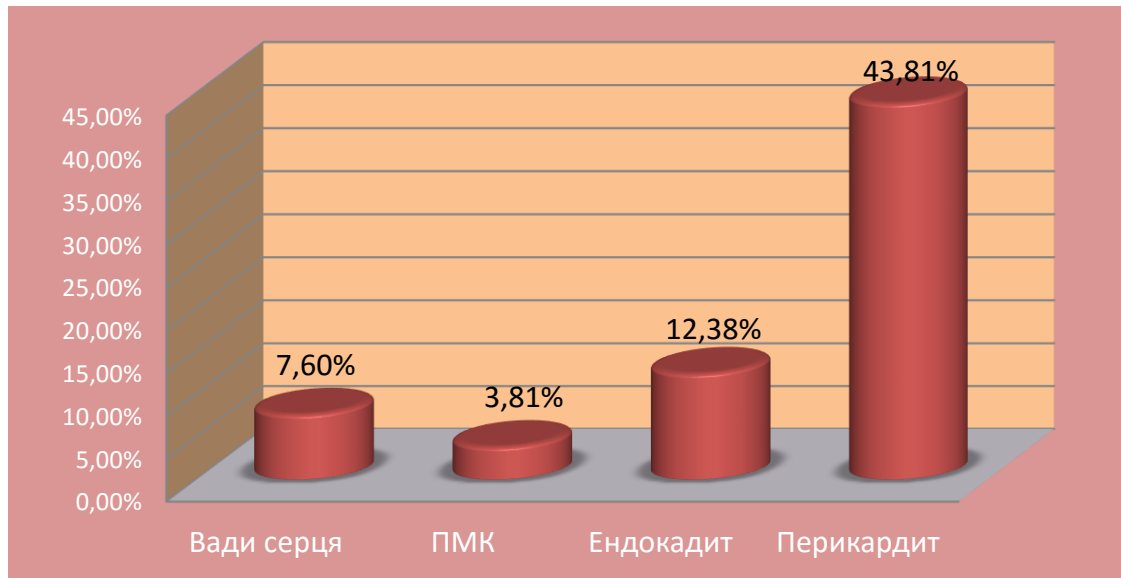
У нашій роботі ми спостерігали розвиток перикардиту без будь-яких клінічних проявів у 46 (43,81%) хворих РА, з них у 40 хворих за даними ЕхоКГ виявлено ексудативний перикардит, при цьому кількість випоту у всіх хворих була невеликою і не викликала гемодинамічних порушень. У 6 хворих РА виявлялося лише потовщення листків перикарда до 6,5 мм. У 43 хворих РА був серопозитивним, у 3 серонегативним. Активність I ступеня виявлено у 12 (26,09%), II ступеня - у 34 (73,91%) хворих. У той час ні у одного хворого не виявлено максимальної активності процесу.



Рис.4. Ексудативний перикардит

Таким чином, різні варіанти ураження ендокарда (вади серця, ЕхоКГ-ознаки залучення в процес клапанного ендокарда) відзначені у 21 (20%) хворого. У 46 (43,81%) були виявлені ЕхоКГ - ознаки перикардиту, без будь-яких клінічних проявів.

Рис.5. Структурні зміни серця у хворих на РА.



Структурні зміни серця в різних варіантах (вади серця, ПМК, ендокардит, перикардит) виявлені нами у 63,81% серед обстежених хворих РА. При цьому необхідно констатувати, що випадки ураження ендокарда і перикарда не супроводжувалися будь-якими значущими клінічними проявами і лише комплексне обстеження хворих дозволило уточнити картину ураження серця.

Нами проведено ретельне вивчення ЕКГ спокою і добове моніторування ЕКГ для аналізу стану коронарного кровообігу, а також для уточнення характеру порушень ритму в залежності від ступеня активності ревматоїдного процесу.

Реєстрація ЕКГ спокою проведена у 100% пацієнтів. Порушення ритму серця у вигляді одиничної шлуночкової екстрасистоїї виявлені у 13 (12,38%), поодинокі передсердні екстрасистоли - у 20 (19,05%) хворих. Синусова тахікардія реєструвалася у 13 (12,38%), помірна брадикардія - у 4 (3,81%) пацієнтів.

Дифузні неспецифічні зміни міокарда в основному у вигляді інверсії зубця Т в грудних відведеннях у 8 (7,62%) хворих.

Порушення провідності у вигляді неповної блокади правої або лівої ніжки пучка Гіса відзначені у 6 (5,71%) і у 3 (2,86%) пацієнтів відповідно. Рубцеві зміни міокарда і зміни сегмента ST не встановлені ні в одному випадку.

Таб.2. Аналіз змін ЕКГ спокою у хворих РА в залежності від активності РА

Ознаки	Ступінь активності РА					
	I (n = 36)		II (n = 51)		III (n = 18)	
	Частота виявлення ознак					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тахікардія	2	5,56	7	13,73	4	22,22
Брадикардія	0	0	2	3,92	2	11,11
Шлуночкова екстрасистолія	0	0	7	13,73	6	33,33
Передсердна екстрасистолія	7	19,44	11	21,57	2	11,11
НБПНПГ	3	8,33	3	5,88	0	0
НБЛНПГ	0	0	1	1,96	2	11,11
Рубцеві зміни міокарда	0	0	0	0	0	0
Депресія сегмента ST	0	0	0	0	0	0
Інверсія зубця Т	0	0	6	11,76	2	11,11
Без змін	24	66,67	14	27,45	0	0

Як видно з наведених даних, при збільшенні активності РА виявляється достовірне наростання таких ознак, як тахікардія з 5,56% при I ступеня активності РА до 22,22% - при III ступеня активності відповідно. Подібна тенденція відзначена і при аналізі такого показника, як брадикардія (3,92%, 11,1% при II і III ступеня активності відповідно) і особливо шлуночкової екстрасистолії, яка в групі хворих з мінімальною активністю не відзначена

зовсім а при II - III ступеня активності відповідно відзначалася у 13,73% і 33,33% хворих.

Зазначена тенденція виявлена і при аналізі такого показника, як «Без змін ЕКГ». З таблиці видно, що у 66,67% і 27,45% хворих РА з мінімальною і помірною активністю РА патологічних змін ЕКГ не відзначалося. Разом з тим ні у одного хворого з високою (III ст.) активністю РА нами не зафіксовано ЕКГ без патологічних відхилень.

Нами було проведено добове моніторування ЄКГ у 72 хворих РА (68,57%). При аналізі ЄКГ надшлуночкові порушення ритму у вигляді суправентрикулярної екстрасистоїї виявлені у 23 (31,94%) хворих РА.

Частіше інших порушень ритму серця в нашому дослідженні при добовому моніторинні ЕКГ діагностували шлуночкові екстрасистоли, які виявлені у 27 (37,5%) хворих РА. Серед шлуночкових порушень ритму у пацієнтів РА виявлено екстрасистоїї високих градацій, такі як ПШЕ - у 8 (11,11%), епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ) - у 1 (1,38%) і «R на T» ШЕ - у 3 (4,17%) хворих.

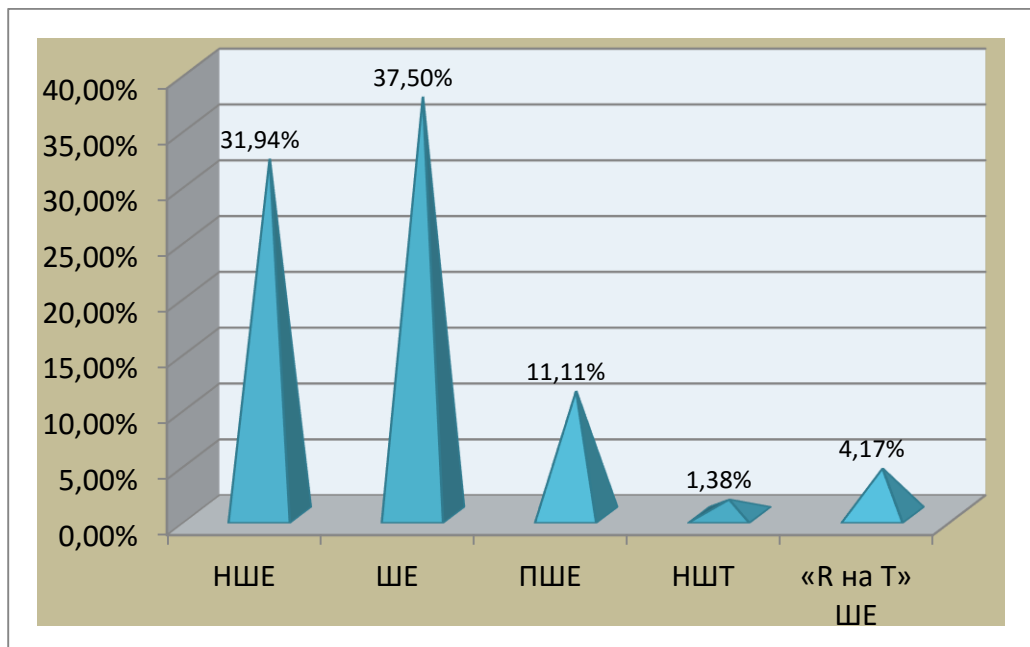


Рис.6. Частота виявлення НШЕ та ШЕ у хворих РА.

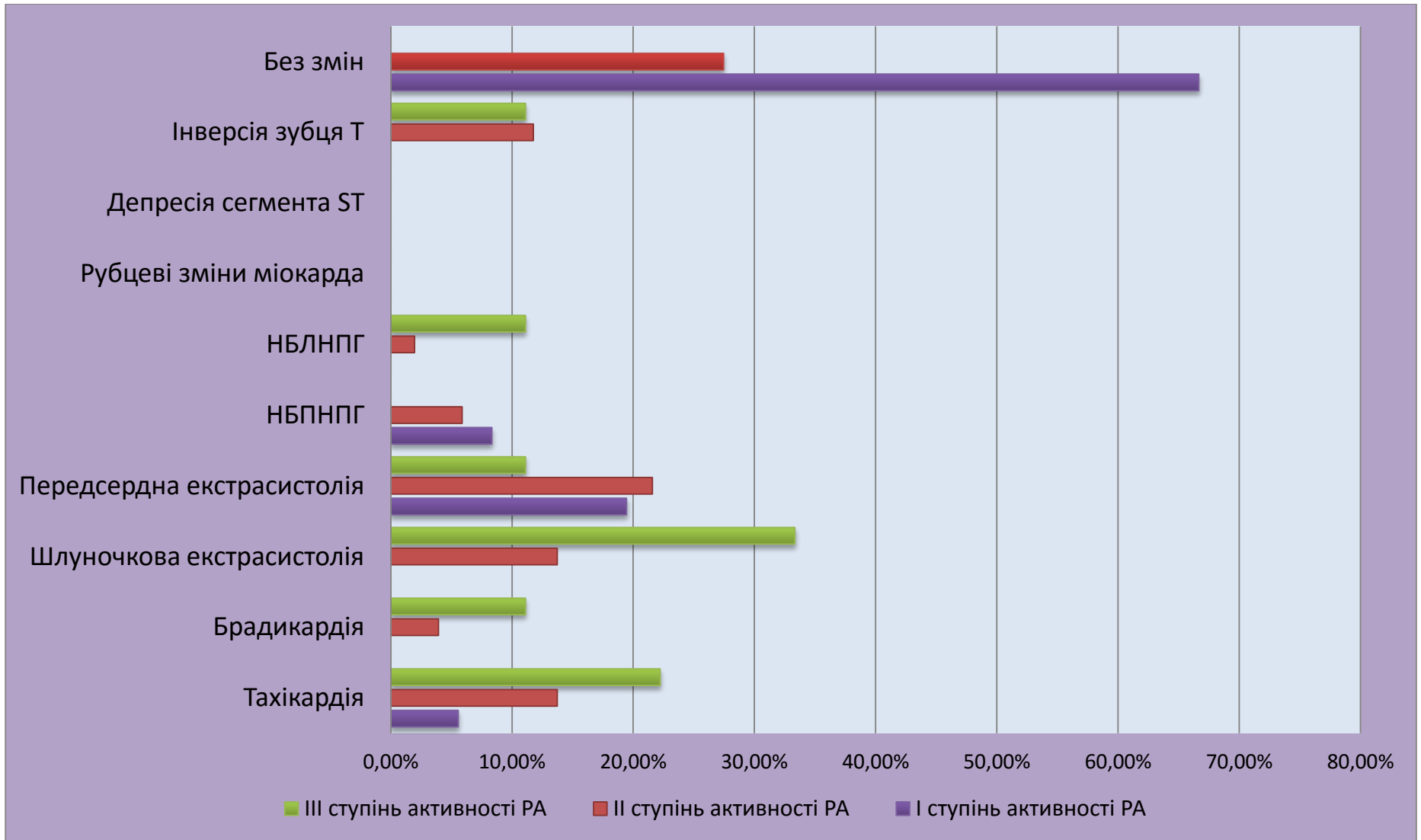


Рис.7. Аналіз змін ЕКГ спокою у хворих РА в залежності від активності РА

Таб.3. Залежність кількості шлуночкових та надшлуночкових порушень ритму від віку хворих та тривалості РА.

Критерій	Від віку хворих	Від тривалості РА
	r	r
ШЕ	-0,07	-0,05
ПШЕ	0,04	-0,04
«R на T» ШЕ	0,01	0,01
НШЕ	-0,04	0,02

r – коефіцієнт лінійної кореляції;

Відомо, що зі збільшенням віку хворих причин для електричної нестабільності міокарда стає більше, але в нашому дослідженні не відзначено тенденції до збільшення частоти виявлення та кількості аритмій зі збільшенням віку хворих і тривалості РА.

Таб.4. Залежність кількості шлуночкових та надшлуночкових порушень від ступеню активності РА.

Критерій	Ступінь активності РА		
	I	II	III
	r	r	r
ШЕ	0,77	0,82	0,89
ПШЕ	0,67	0,84	0,90
«R на T» ШЕ	0,59	0,76	0,62
НШЕ	0,5	0,57	0,64

r – коефіцієнт лінійної кореляції;

Як видно з наведених даних, виявлена чітка тенденція наростання числа шлуночкових порушень при збільшенні активності РА. Так, у хворих з III ступенем активності, в порівнянні з хворими з I ступенем зареєстровано

більшу кількість шлуночкових екстрасистолій. Усі шлуночкові аритмії високих градацій виявлені у хворих з серопозитивним варіантом перебігу РА.

Стан показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих РА за даними ЕхоКГ.

З метою вивчення функціонального стану серця, а також параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у 105 (100%) хворих РА проведено ехокардіографічне дослідження. Враховувалися розміри порожнин серця і великих судин, стан клапанного апарату і перикарда, проводився підрахунок показників центральної гемодинаміки, скорочувальної здатності міокарда. При доплерографії оцінювалася діастолічна функція міокарда лівого шлуночка.

Порушення діастолічної функції лівого шлуночка відзначено у 18 (17,14%) хворих РА, у яких виявлені зміни трансмітрального доплерівського кровотоку, що пов'язано, зокрема, зі збільшенням кінцевого діастолічного тиску в порожнині лівого шлуночка. У даної підгрупи хворих виявлено достовірне зменшення швидкості потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (пік E) і збільшена швидкість наповнення лівого шлуночка в систолу передсердь за рахунок підвищеної роботи лівого передсердя (пік A). Співвідношення $E / A < 1,0$ визначався у 18 (17,14%) хворих РА.

Крім зазначеного зниження коефіцієнта $E / A < 1,0$ до ознак порушення діастолічної функції лівого шлуночка, можна віднести регургітацію на мітральному клапані в доплерівському режимі при неушкодженому клапані. Цей показник виявлений у 8 (7,62%) хворих.

У обстежених нами хворих не отримано даних про збільшення розмірів і обсягів порожнини лівого шлуночка.

Таб.5. Показники клінічних та лабораторних методів дослідження хворих РА з ознаками діастолічної дисфункції лівого шлуночка та без ознак діастолічної дисфункції ЛШ.

Показники	Хворі з ознаками діастолічної дисфункції ЛШ. I підгрупа (n =18)		Хворі без ознак діастолічної дисфункції ЛШ. II підгрупа (n=87)	
	Абс.	%	Абс.	%
Середній вік початку РА				
20-39 років	3	16,7	22	25,29
40-59 років	15	83,3	49	56,32
>60 років	0	0	16	18,39
Активність РА				
I	4	22,2	32	36,78
II	9	50	42	48,28
III	5	27,8	13	14,94
Тривалість РА				
<5 років	0	0	32	36,78
5-10 років	12	66,7	32	36,78
>10 років	6	33,3	23	26,44
Серопозитивний РА	18	100	68	78,16
Серонегативний РА	0	0	19	21,84
Системні ураження				
наявні	18	100	65	74,71
відсутні	0	0	22	25,29

Як видно з наведеної таблиці, у хворих I підгрупи в порівнянні з хворими II підгрупи достовірно частіше визначався більш тривалий перебіг РА (> 5 років), а також наявність позасуглобових проявів у всіх хворих. Крім того, у всіх хворих з ознаками діастолічної дисфункції ЛШ серопозитивний варіант перебігу РА (100%).

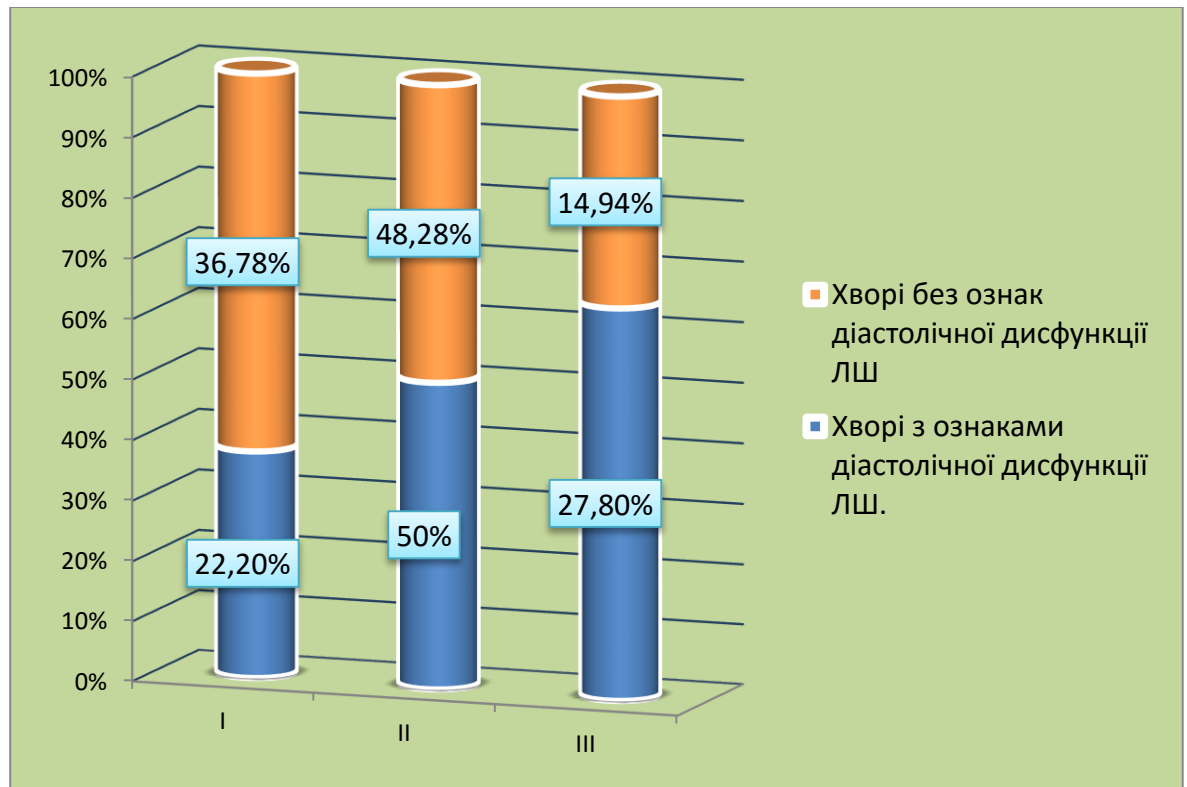


Рис.8. Ступінь активність РА у хворих з ознаками ДДФ ЛШ та без ознак ДДФ ЛШ.

Виявлені порушення діастолічної дисфункції ЛШ в поєднанні з активністю РА та ознаками ураження серця (ураження ендокарда) стало підставою для проведення порівняльного аналізу ознак ураження серцево - судинної системи в підгрупах хворих РА з ознаками діастолічної дисфункції ЛШ і без ознак діастолічної дисфункції ЛШ.

Таб.6. Показники ураження кардіоваскулярної системи у хворих РА в залежності від стану діастолічної функції серця.

Показники	Хворі з ознаками діастолічної дисфункції ЛШ. I підгрупа (n =18)	Хворі без ознак діастолічної дисфункції ЛШ. II підгрупа (n=87)
Вади серця	1 (5,55%)	7 (8,05%)
ЕхоКГ-ознаки ураження ендокарда	8 (44,44%)	5 (5,75%)
Перикардит	12 (66,67%)	34 (39,08%)
Порушення ритму		

серця:	7 (38,89%)	16 (18,39%)
НЕ		
ШЕ	12 (66,66%)	15 (17,24%)
ПШЕ	3 (16,66%)	5 (5,75%)
«R на T» ШЕ	3 (16,66%)	0
НШТ	1 (5,56%)	0

Аналіз даних таблиці показує, що в підгрупі хворих з ознаками діастолічної дисфункції лівого шлуночка достовірно частіше визначалися такі показники кардіоваскулярних порушень, як ЕхоКГ - ознаки ураження ендокарда (44,44% у хворих з порушеною діастолічною функцією і 5,75% при її відсутності), надшлуночкова екстрасистоля (38,89% та 18,39%), шлуночкова екстрасистоля (66,66% і 17,24% відповідно), а також такі порушення ритму високих градацій, як нестійкі пароксизми шлуночкової екстрасистоїї, шлуночкові екстрасистоли «R на T», які виявлені тільки в I підгрупі хворих (16,66%) і не діагностована у хворих із збереженою діастолічною функцією серця.

Зазначені дані дозволяють зробити висновок, що порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих РА поєднується як зі структурними (ураження ендокарда), так і функціональними (ураження міокарда) змінами серцево - судинної системи. Необхідно відзначити, що ті чи інші варіанти ураження серця відзначені у 100% хворих РА з ДДФ лівого шлуночка, в той час, як без такої вони виявлені лише у 63,22% хворих РА.

Особливого значення ми надаємо факту виявлення таких прогностично несприятливих порушень ритму серця, як пароксизми нестійкої шлуночкової тахікардії, шлуночкова екстрасистоля «R на T», які виявлені лише в підгрупі хворих з порушеною діастолічною функцією лівого шлуночка.

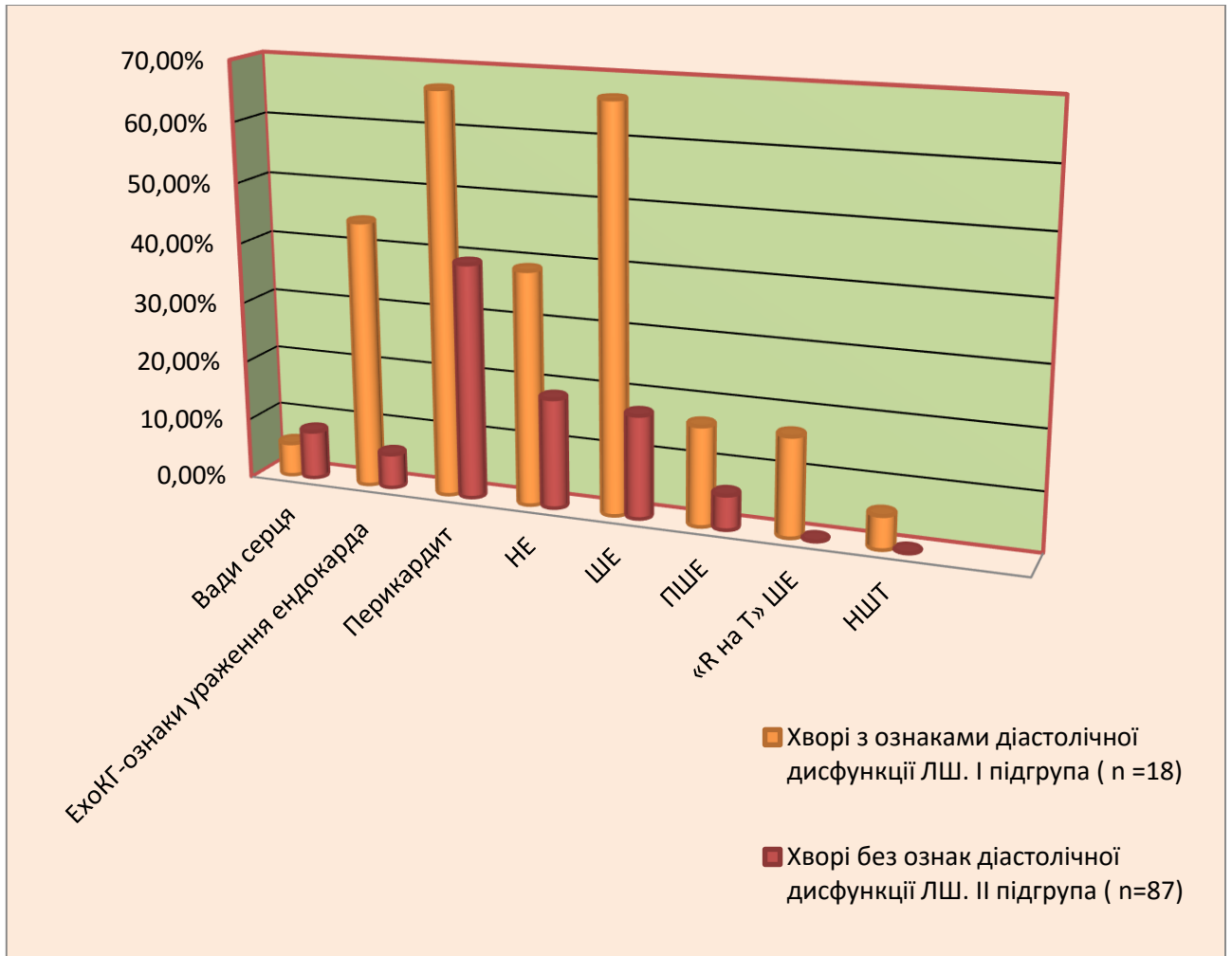


Рис.9. Показники ураження кардіоваскулярної системи у хворих РА в залежності від стану діастолічної функції серця.

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз ЕхоКГ - параметрів (показників лінійних розмірів серця, внутрішньосерцевої гемодинаміки і скоротливої здатності лівого шлуночка) у хворих РА при різних варіантах захворювання.

Таб.7. Показники лінійних розмірів серця, внутрішньосерцевої гемодинаміки і скоротливої здатності лівого шлуночка у хворих РА ($M \pm m$)

Хворі РА	ЛП мм	КДР ЛШ мм	КСР ЛШ мм	КДО мл	КСО мл	ФВ %
В залежності від активності						
I	32±0,52	52±0,92	31±0,70	111±2,1	42±0,98	72±1,4

ст.активності (n = 36)						
II ст.активності (n = 51)	33±0,54	51±0,85	33±0,56	131±2,4	39±0,88	69±0,95
III ст.активності (n = 18)	36±0,57	49±1,02	35±0,45	139±3,6	40±1,2	64±0,83
В залежності від віку						
19-39років (n = 25)	33±0,49	52±0,88	31±0,77	107±1,9	41±2,4	71±1,62
40-59років (n = 64)	35±0,53	51±0,94	33±0,94	121±4,5	40±1,8	68±1,22
60 і старші (n = 16)	36±0,56	50±0,97	34±0,68	132±3,7	39±1,1	64±0,76
В залежності від варіанту перебігу РА						
Серопозитивн ий (n = 86)	33±0,51	50±1,12	33±0,71	125±3,9	40±0,98	66±1,2
Серонегативн ий (n = 19)	35±0,54	52±0,88	34±0,52	129±5,1	42±1,6	70±0,97

Як видно з наведених даних, показники лінійних розмірів серця, внутрішньосерцевої гемодинаміки і скоротливої здатності лівого шлуночка у хворих РА в залежності від активності, віку та варіанту перебігу РА в межах норми. Але зберігається тенденція до погіршення діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення фракції викиду в міру збільшення ступеня активності захворювання. Цей факт, можливо, пояснюється більш вираженими імунологічними процесами в міокарді при високій активності процесу.

РОЗДІЛ 4

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено 105 хворих РА (79,05% жінок, 20,95% чоловіків), верифікованим відповідно до критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1987). У 36 (34,29%) хворих РА діагностовано I ступінь активності захворювання, у 51 (48,57%) - II, у 18 (17,14%) - III ступінь активності. Рентгенологічна стадія I виявлена у 9 (8,57%), II - у 52 (49,52%), III - у 44 (41,9%) хворих РА. Серопозитивним РА діагностовано у 86 (81,9%) хворих. Системні прояви спостерігалися у 83 (79,05%) хворих. Однією з основних завдань нашого дослідження було визначити структуру ураження серця і особливості кардіоваскулярних змін при різній активності процесу.

У ході нашого дослідження вади серця були виявлені у 7,6% хворих РА. У 2,85% хворих діагностовано недостатність аортального клапана, аортальний стеноз у 1(0,95%), мітральна недостатність - у 4 (3,81%) хворих. У однієї хворої віком 49 років серопозитивним РА з високим ступенем активності діагностовано одночасне ураження 2-х клапанів з формуванням недостатності мітрального клапану III ступеню та недостатності аортального клапана II ступеню.

Аналізуючи виявлені нами ревматоїдні вади серця, необхідно відзначити, що у всіх пацієнтів вони розвивалися на тлі довготривалого серопозитивного РА з позасуглобовими проявами і з ознаками активності процесу не нижче II ступеня. У 7 з 8 хворих вади серця діагностовано на 7 - 12 році хвороби, мали «доброякісний» характер без ознак швидкого прогресування і ускладнень у вигляді ХСН. Лише у однієї хворої суглобовий синдром і ураження серця розвинулися одночасно на тлі високого (III ступеня) активності РА з формуванням протягом 3 років не тільки стійкого поліартрити, а й комбінованої вади серця.

Пролапс мітрального клапана виявлено нами у 4 (3,81%) хворих РА, що не відрізняється від популяційного рівня поширеності ПМК, що становить

від 2,5% до 5%. Вік цих хворих склав в середньому 43,0 роки. РА був серопозитивним у всіх пацієнтів. У 1 з 4 хворих цієї підгрупи поряд з ПМК нами були виявлено перикардит та ЕхоКГ - ознаки залучення в процес ендокарда, при помірній активності РА. При цьому дані про наявність ПМК в попередній документації у хворої були відсутні. На нашу думку, в цьому конкретному випадку ПМК може мати вторинний характер і розглядатися в рамках ураження серця при РА.

У 13 (12,38%) хворих РА в ході дослідження ми виявили потовщення, нерівномірність поверхні стулок клапанів і їх нечітке зображення, при цьому мітральний клапан був змінений в 8,57% випадків, поєднане ураження мітрального і аортального клапанів - у 3,81% хворих, ізольованого ураження аортального клапана в наших спостереженнях не було. У всіх 13 хворих РА з ураженням ендокарда виявлено повільно прогресуючий перебіг захворювання, при цьому у переважної більшості (69,23%) пацієнтів діагностовано висока або помірна активність процесу. Так, у 2 хворих (15,38%) відзначалася активність процесу III ст., у 7 (53,85%) - II ст. і лише у 4 (30,77%) - I ст. активності РА. Таким чином, отримані дані про ураження ендокарда знаходяться в тісному зв'язку з активністю РА.

Перикардит є найбільш частим і характерним проявом ураження серця при РА. У ході нашої роботи розвиток перикардиту виявлено у 46 (43,81%) хворих РА, з них у 40 хворих за даними ЕхоКГ виявлено ексудативний перикардит, при цьому кількість випоту у всіх хворих була невеликою і не викликала гемодинамічних порушень. У 6 хворих РА виявлялося лише потовщення листків перикарда до 6,5 мм. У 43 (40,95%) хворих серопозитивний РА, у 3 (2,86%) серонегативний. Перикардит у цих пацієнтів протікав безсимптомно, без клінічних ознак серцевої недостатності. Мізерність клінічних проявів пояснюється малою кількістю ексудату, що характерно для ревматоїдного перикардиту.

Реєстрація ЕКГ спокою проведена у 100% пацієнтів. Порушення ритму серця у вигляді одиничної шлуночкової екстрасистолії виявлені у 13

(12,38%), поодинокі передсердні екстрасистоли - у 20 (19,05%) хворих. Синусова тахікардія реєструвалася у 13 (12,38%), помірна брадикардія - у 4 (3,81%) пацієнтів. Дифузні неспецифічні зміни міокарда в основному у вигляді інверсії зубця Т в грудних відведеннях у 8 (7,62%) хворих. Порушення провідності у вигляді неповної блокади правої або лівої ніжки пучка Гіса відзначені у 6 (5,71%) і у 3 (2,86%) пацієнтів відповідно. Рубцеві зміни міокарда і зміни сегмента ST не встановлені ні в одному випадку. При збільшенні активності РА спостерігаємо достовірне наростання таких ознак, як тахікардія з 5,56% при I ступені активності РА до 22,22% - при III ступені активності відповідно. Подібна тенденція відзначена і при аналізі такого показника, як брадикардія (3,92%, 11,1% при II і III ступеня активності відповідно) і особливо шлуночкової екстрасистолії, яка в групі хворих з мінімальною активністю не відзначена зовсім, а при II - III ступеня активності відповідно відзначалася у 13,73% і 33,33% хворих. Зазначена тенденція виявлена і при аналізі такого показника, як «Без змін ЕКГ». З таблиці видно, що у 66,67% і 27,45% хворих РА з мінімальною і помірною активністю РА патологічних змін ЕКГ не відзначалося. Разом з тим ні у одного хворого з високою (III ст.) активністю РА нами не зафіксовано ЕКГ без патологічних відхилень.

У нашому дослідженні при добовому моніторингу ЕКГ частіше за інших діагностували шлуночкові екстрасистоли, які виявлені у 37,5% хворих. Екстрасистолія високих градацій (парна шлуночкова екстрасистолія, епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії та рання шлуночкова екстрасистолія «R на T») виявлена у 12 (16,66%) хворих. У нашому дослідженні не відзначено тенденції до збільшення частоти виявлення та кількості аритмій зі збільшенням віку хворих і тривалості РА. Але нами була виявлена чітка тенденція наростання числа шлуночкових аритмій при збільшенні активності РА. У той же час усі шлуночкові аритмії високих градацій виявлені у хворих з серопозитивним РА. Це, ймовірно, пов'язано з активними імунологічними і запальними процесами в міокарді у даної категорії хворих, що приводять до

розвитку ураження міокарда.

У дослідженні при ЕхоКГ з використанням доплерівського режиму, ознаки ДДФ лівого шлуночка виявлено у 18 (17,14%) хворих РА. У даній підгрупі хворих з ДДФ лівого шлуночка достовірно частіше визначалися такі показники кардіоваскулярних порушень, як ЕхоКГ - ознаки ураження ендокарда (44,44% у хворих з порушеною діастолічною функцією і 5,75% при її відсутності), шлуночкова екстрасистолія (66,66% і 17,24% відповідно), а також такі порушення ритму високих градацій, як шлуночкові екстрасистоли «R на T», які виявлені тільки в I підгрупі хворих з ДДФ лівого шлуночка (16,66%) і не діагностували у хворих зі збереженою діастолічною функцією серця.

Зазначені дані дозволяють зробити висновок, що порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих РА поєднується як з структурними (ураження ендокарда), так і функціональними (ураження міокарда) змінами. Необхідно відзначити, що ті чи інші варіанти ураження серця відзначені у 100% хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, в той час, як без такої вони виявлені лише у 63,22% хворих РА. Відзначено достовірний зв'язок між діастолічною функцією лівого шлуночка і тривалістю РА без клінічних ознак ураження серця, але не виявлений зв'язок з віком початку захворювання. Особливого значення ми надаємо факту виявлення таких прогностично несприятливих порушень ритму серця, як пароксизми нестійкої шлуночкової тахікардії, шлуночкова екстрасистолія «R на T», які виявлені лише в підгрупі хворих з порушеною діастолічною функцією лівого шлуночка.

Ми відзначили залежність виявлення ДДФ лівого шлуночка з активністю РА (III ступінь активності у хворих з ДДФ лівого шлуночка - 27,8% та без ДДФ лівого шлуночка - 14,94%). Також достовірно частіше визначався більш тривалий перебіг РА у хворих з ДДФ в порівнянні без такої (тривалість РА 5-10 років 66,7% та 36,78% відповідно, а тривалість РА більше 10 років спостерігали у 33,3% хворих з ДДФ лівого шлуночка та у

26,44% хворих без ДДФ). Крім того, у всіх хворих з ознаками діастолічної дисфункції ЛШ серопозитивний варіант перебігу РА (100%). На відміну від II підгрупи, де ДДФ лівого шлуночка відсутня, серопозитивний варіант у 78,16% хворих. Позасуглобові прояви також наявні у 100% хворих з ДДФ лівого шлуночка. Таким чином, комплексне клініко-інструментальне обстеження хворих РА дозволило виявити різні варіанти ураження серця, які відображені у висновках магістерської роботи.

ВИСНОВКИ

1. Комплексне клініко-інструментальне обстеження хворих виявило різні варіанти кардіоваскулярних порушень у 69,4% хворих РА. Виявлено тісний зв'язок ураження серця з ознаками активності РА.
2. Вади серця діагностовано у 7,6% хворих на РА. У всіх пацієнтів вади розвивалися на тлі довготривалого серопозитивного РА з позасуглобовими проявами і з ознаками активності процесу не нижче II ступеня. У 13 (12,38%) хворих РА виявлено ураження ендокарда. У переважної більшості хворих (69,23%) відзначалася помірна чи висока активність РА. Розвиток перикардиту виявлено у 46 (43,81%) хворих. У 43 (40,95%) хворих серопозитивний РА, у 3 (2,86%) серонегативний. Активність I ступеня виявлено у 12 (26,09%), II ступеня - у 34 (73,91%) хворих. У той час ні у одного хворого не виявлено максимальної активності процесу.
3. Порушення ритму серця при реєстрації ЕКГ відмічені у 67 (63,80%) хворих. При збільшенні активності РА спостерігаємо достовірне наростання таких ознак як тахікардія, брадикардія і особливо шлуночкової екстрасистолії, яка в групі хворих з мінімальною активністю не відзначена зовсім, а II - III ступеня активності відповідно відзначалася у 13,73% і 33,33% хворих.
4. Встановлена висока частота шлуночкових аритмій (37,5%) у хворих РА за даними добового моніторингу ЕКГ, в тому числі аритмій високих градацій. Констатовано достовірний зв'язок наростання порушень ритму серця зі збільшенням активності РА. Усі шлуночкові аритмії високих градацій виявлені у хворих з серопозитивним варіантом перебігу РА.
5. У 17,14% хворих РА виявлена діастолічна дисфункція лівого шлуночка, яка асоціювалася з такими ознаками, як висока активність, більш тривалий перебіг РА у хворих з ДДФ в порівнянні без такої.

Крім того, у всіх хворих з ознаками діастолічної дисфункції ЛШ серопозитивний варіант перебігу РА (100%). На відміну від II підгрупи, де ДДФ лівого шлуночка відсутня, серопозитивний варіант у 78,16% хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи той факт, що при комплексному клініко-інструментальному обстеженні хворих виявило різні варіанти кардіоваскулярних порушень у 69,4% хворих РА, при цьому скарги на біль в області серця і в лівій половині грудної клітини спостерігалися лише у 50,47% хворих, радимо для діагностики вищевказаної патології застосування додаткових інструментальних методів дослідження: ЕхоКГ, ЕхоКГ та добуве моніторування ЕКГ.
2. При наявності у хворих позасуглобових проявів, серопозитивного варіанту перебігу РА, високої активності РА необхідно проводити ретельне обстеження серцево - судинної системи для виявлення міокардиту проявом якого можуть бути різні порушення ритму і провідності, в тому числі шлуночкові аритмії високих градацій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров В.С., Махнов А.П. Определение уровня дисфункции сердечной мышцы при хронической сердечной недостаточности у больных ИБС //Ультразвуковая диагностика.-2000.-№1.- С.37-41.
2. Аничкова Д., Шостак Н. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите // Врач. - 2004. - №4. - С.19-21
3. Бенца Т.М., Бабініна Л.Я. Лікування хворих на ревматоїдний артрит з ураженнями серця // Український ревматологічний журнал. - 2001 .- №4(додаток) - С.21 -24
4. Бобров В.А., Шлыкова Н.А., Давыдова И.В. и др. Пролапс митрального клапана (диагностика, клиника и тактика лечения) //Клин, медицина.- 1996.- №6.-С. 14-17.
5. Дорошенко Т.В., Бэлозьорова Н.А. Циркадні зміни показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ревматоїдний артрит // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаєва.- 2005.-№4, Том 6.- С.82-84
6. Ганжа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінцицький А.С.Ревматологія. – К.: Здоров'я, 1996. – 304с
7. Закроев А.Г., Барац С.С. Спорные вопросы эффективности медикаментозной коррекции диастолической дисфункции сердца //Тер. арх.- 2000.-№1,- С.74-76.
8. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. – М.: Литтерра, 2005. – 544с.
9. Ігнатенко Г.А., Мухін І.В.,Сероштан Т.В., Гончаров О.В., Смірнова Я.Ю. Особливості сучасної діагностики кардіопатії у пацієнтів з ревматоїдним артритом//Український ревматологічний журнал.-2004.- №1(15).-С.12-16
10. Избранные лекции по клинической ревматологии: Учебное пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования /Под ред. В.А. Насоновой, И.В. Банчука.–М.:Медицина, 2001.– 272с.

11. Инфекционный эндокардит / Под ред. Г.В. Кнышова, В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2004. – 256с.
12. Казимирко В.К., Коваленко В.Н. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 626с.
13. Клинические рекомендации. Ревматология /Под ред. Е.Л. Насонова – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 288с.
14. Кнышов Г.В., Бендет Я.А. приобретенные пороки сердца. Киев.: 1997, - 278с.
15. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца. Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленка. – К.: Морион, 2001. – 480с.
16. Коваленко В. М. Ревматоїдний артрит. Діагностика та лікування / В. М. Коваленко, М. М. Шуба, Л .Б.Шолохова ; за ред. В. М. Коваленко. – К. : Моріон, 2001. – 272 с.
17. Коваленко В.Н. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Ліки України. - 2005. - № 1. - С. 24-26.
18. Кузьмина-Крутецкая С.Р., Новиков В.И. Оценка конечного диастолического давления в желудочке у пациентов с замедлением активного расслабления при хронической ишемической болезни сердца //Ультразвуковая диагностика,- 2000,- №1,- С.28-36.
19. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона, пособие для врачей /Под ред. В.А. Насоновой. – Киев. – 2006. – 27с.
20. Мазуров В.И., Якушева В.А., Лиля А.М., Беда Т.А. Особенности течения ИБС у больных ревматоидным артритом //Материалы третьей северо- западной конференции по ревматологии - Псков, 2003.- С.40 - 42.
21. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 року № 263 Ревматоїдний артрит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.

22. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии //Русский мед. журн,- 2003,- Т. 11.- №23,- С.1273 - 1276.
23. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник РАМН, 2003,7,6-10
24. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит, как общемедицинская проблема // Терапевтический архив.- 2004. - №5. - С.5-7
25. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. В кн.; Антифосфолипидный синдром. М., Из-во «Литтера», 2004, 278-98
26. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М.Шуби. – К.: МОРІОН, 2013 – 672 с.
27. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та принципи лікування ревматичних хвороб /Под ред. Чл. – кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка, проф. Н.М. Шуби – К., 2004. – 156с.
28. Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В., Стрюк Р.И. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма //Терапевтический архив. - 2005. - №9 .- С.77-80
29. Практичні навички в ревматології Навчальний посібник. / Під ред.. чл. – кор. АМН України, проф.. В.М. Коваленка, проф.. Н.М. Шуби – К.: Моріон, 2008. – 255с.
30. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и соавт. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. Тер. архив 2007, 5, 9-14
31. Рациональная Фармакотерапия ревматических заболеваний / Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – Москва: Литтерра, 2003. – 506с.
32. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В.Н. Коваленко/ К.: Морион – 2001 – 272с.
33. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин, О. В. Штефюк //Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 35–39.

34. Ревматология 2005. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005, 25-71
35. Ревматические болезни: Критерии диагностики и программы лечения. / Под ред. В.Н. Коваленко. – Киев, 1999. – 123с.
36. Ревматические болезни (Руководство для врачей) / Под ред. В.А. Насоновой, И. В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – 520с.
37. Клиническая ревматология (руководство для врачей) / (ред.) чл.-корр. РАМН перераб. и доп. –СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005.–520с.
38. Ревматологические заболевания В 3 т. Т.Ы. Основы ревматологии: (руководство) / под ред. Джона Х. Клипера, Ждона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд. Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 368с.
39. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. насоновой. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 720с.
40. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. – К.: Книга плюс , 2006. - 680с.
41. Справочник по ревматологии / А.Хаким, Г. Клуни, И Хак; пер. с англ. Н.И. Татаркиной; под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР –Медиа, 2010. – 560с.:ил.
42. Цурко В.В., Котельникова Г.Н., Раденска-Лоповок С.Г. Поражение сердца и сосудов при ревматоидном артрите // Лечащий врач. - 2001 . - №3.- С.76-80
43. Якименко Е.А., Закатова Л.В., Тбилели В.В., Антипова Н.И. Лабораторная диагностика при ревматических заболеваниях. Методические рекомендации, Одесса. – 2006. – 25с.
44. Alpasian M., Evcik D., Onrat E. Valvular, myocardial and pericardial involvement in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum.Dis. - 2001 .-Vol.1 -P.264-265
45. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE: Differences in atherosclerotic coronary heart

- disease between subjects with and without rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* - 2007. – Vol. 34. - P.937-942.
46. Banks M.J., Flint E.J., Bacon P.A., Kitas G.D. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor ischemic heart disease // *Arthritis rheum.* - 2000. - Vol.9.- P.385-386
47. Banks M.J., Ahmed F., Flint E.J. et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. Has it changed? // *Ann. Rheum. Dis.*- 2001 .- Vol.60. - P.1 20-1 24
48. Di Franco M., Paradiso M., Mammarella A., et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease // *Ann. Rheum. Dis.*- 2000,- Vol.59, N3,- P.227-9.
49. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* - 2003. - Vol.42. - P. 607-613.
50. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.*-2002. -Vol.105.-P. 1135-1143.
51. Lodder M.C., Haugeberg G., Lems W.F. et al. Demographic and clinical characteristics in longstanding rheumatoid arthritis: a three country comparison // *Ann. Rheum.Dis.*- 2005. - Vol.60(Suppl.1) - P.1 23
52. Maiideli B.F., Hoffman G.S. Rheumatic disease and cardiovascular system // *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine* /Ed. By E. Braunwald, P. Zipes, P. Libby. - 6th ed. - Philadelphia: Saunders, 2001. - P. 2203-2204.
53. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // *Arthritis Rheum.* Feb. 2005. - Vol.52(2). - P.402-411 .
54. Ohta Y., Arita M., Furuta M. et al. Association of high sensitivity C-reactive protein with essential hypertension // *J Hypertension.*- 2005. - Vol.23.- P.1 243-1 246