

На правах рукописи

КОЛОТОВА

Галина Борисовна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВЫХ
ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И ДИСРИТМИИ ПРИ СЕРОПОЗИТИВНОМ
И СЕРОНЕГАТИВНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

14.00.06 - кардиология

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Екатеринбург-2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», на базе Екатеринбургского консультативно-диагностического центра

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Гришина Ирина Федоровна
доктор медицинских наук, профессор Андреев Аркадий Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ Туев Александр Васильевич
доктор медицинских наук, профессор Резник Инна Ильинична
доктор медицинских наук, профессор Шардин Станислав Андреевич

Ведущая организация - Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится “___” _____ 2008 г в ___ часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д.208.102.02., созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17, а с авторефератом – на сайте ВАК .

Автореферат разослан _____ 2008 г

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ревматоидный артрит (РА) остается одной из центральных проблем патологии организма в связи со значительной распространенностью, поражением людей любого возраста, в том числе наиболее трудоспособного, тяжестью болезни, тенденцией к неуклонному прогрессированию и частой инвалидизацией (Балабанова Р.М., 1997; Насонов Е.Л., 2004; Ивашкин В.Т. и соавт., 2005; Сигидин Я.А. и соавт., 2001,2004). Проблема РА рассматривается как приоритетное направление «Декады костей и суставов 2000-2010», которая проходит под эгидой ВОЗ во многих странах мира, включая Россию (Насонов Е.Л., 2004).

Одним из ведущих внесуставных проявлений РА является поражение сердечно-сосудистой системы (Балабанова Р.М., 1997; Сигидин Я.А. и соавт., 2004; Voskuyl, 2006; Kaplan M.J., 2006; Assous N. et.al., 2007). Кардиоваскулярная патология развивается у пациентов с РА значительно раньше, чем в популяции в целом, и патогенетически связана как с неконтролируемым ревматоидным воспалением (Насонов Е.Л., 2003), так и с токсичностью противоревматических лекарственных средств (Насонов Е.Л., 2004; Giles J.T. et.al., 2006). Исследования последних лет свидетельствуют о большей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных РА, чем в общей популяции (Wolfe F., 2003, 2004; Goodson N. et.al., 2005; Kaplan M.J., 2006), при этом патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения сердечно-сосудистой системы при РА, остаются до конца не изученными. Известно, что в течение 10-15 лет от начала болезни кардиоваскулярные осложнения развиваются более чем у 1/3 пациентов с РА и могут явиться причиной летального исхода (Turesson C. Et.al., 2004; Dhawan S.S. et.al., 2008).

Несмотря на высокую частоту кардиоваскулярной патологии, имеющиеся в литературе сведения по исследованию морфофункциональных параметров внутрисердечной гемодинамики при РА, малочисленны, в основном носят фрагментарный и, нередко, противоречивый характер (Алексеев Е.Ю.,

2003; Мясоедова Е.Е. и соавт., 2007; Kaminski G. с соавт, 2003; Rexhepaj N. Et.al., 2006; Meune C. и соавт., 2007).

Остается до конца не изученным иммунопатогенез РА и участие иммунологических механизмов в повреждении миокарда. Данные последних лет свидетельствуют об активном участии цитокиновой сети и ее компонентов в регуляции эффекторных звеньев аутоиммунной агрессии у больных РА (С.В.Сучков и соавт., 2004; Al-Shukaili A.K. et.al., 2006; Park J.Y. et.al., 2007) и о ведущей роли провоспалительных цитокинов в патогенезе заболеваний сердца и развитии сердечной недостаточности, независимо от этиологии (Genth-Zotz S. et.al., 2004; Sarzi-Puttini et.al., 2005; Chen D., 2008; El-Menyar A.A., 2008). В то же время представления о значении Т-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинах в стимуляции и контроле моноцитарно-макрофагальной системы имеют неоднозначный характер (Fox T.A., 1997; Morita Y. Et.al., 2006; van Amelsfort J.M. et.al., 2007; Toh M.L., Miossec P., 2007).

Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении аритмогенеза при ряде патологических состояний, исследований, касающихся состояния вегетативной нервной системы, проводящей системы сердца, характера дисритмий и возможных механизмов, лежащих в основе их появления у пациентов с РА, крайне мало, а результаты носят противоречивый характер (А.В.Истомин, 2001; Н.А.Шостак и соавт., 2005; Wislowska M. Et.al., 1999; Seferovic et.al. 2006; Yavuzkir M. et.al., 2007). Полностью не определены возможные механизмы, лежащие в основе возникновения дисритмий у пациентов с РА, с учетом структурно-геометрических вариантов ремоделирования отделов сердца и вегетативного обеспечения сердечной деятельности.

РА, как известно, относится к группе психосоматических заболеваний, при которых психологические и поведенческие факторы влияют на развитие и последующее течение заболевания (Кремлева О.В., 2007; Бройтигам, 1999; Eich W. et.al., 2004). В доступной литературе мы не встретили работ по

изучению взаимосвязей между вегетативным обеспечением деятельности сердца, нарушениями сердечного ритма и психологическими особенностями больных РА. Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет установить патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушений деятельности сердца, и усовершенствовать методику диагностики, лечения и динамического наблюдения за пациентами с целью предупреждения развития кардиоваскулярных осложнений.

Цель исследования: разработать концепцию патогенеза структурно-функциональных изменений левых отделов сердца, нарушений ритма и проводимости у лиц с серопозитивным и серонегативным РА с учетом иммунологических нарушений и психологических особенностей пациентов.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности морфофункционального состояния левых отделов сердца, определить структурно-геометрические варианты ремоделирования у больных серопозитивным и серонегативным РА.
2. На основании данных ЭхоКГ исследования установить закономерности ремоделирования левых камер сердца у пациентов с РА в зависимости от наличия РФ в сыворотке крови и митральной регургитации.
3. Проанализировать цитокиновый профиль Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА и определить значение влияния иммунологических сдвигов на процесс ремоделирования отделов сердца.
4. Используя метод Холтер - мониторинга ЭКГ, выявить частоту появления дисритмий и их характер у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА.
5. Обосновать возможные механизмы, лежащие в основе возникновения дисритмий у пациентов с РА, с учетом вегетативного обеспечения сердечной деятельности и структурно-геометрических вариантов ремоделирования отделов сердца.

6. Исследовать показатели реактивной и личностной тревожности у больных РА, стрессогенное влияние РА на социальные аспекты жизни, степени нонкомплайенс и взаимосвязи психологических нарушений с вегетативным обеспечением деятельности сердца и дисритмиями.

Научная новизна

На основе системного подхода к патогенетической детерминированности РА разработана концепция взаимосвязи структурно-функциональных изменений левых отделов сердца с маркерами воспаления.

Впервые на основе комплексного эхокардиографического обследования проведен углубленный анализ геометрии левых камер сердца, состояния систолической и диастолической функций левого желудочка у пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами РА, определены типы ремоделирования левого желудочка сердца в зависимости от наличия в сыворотке крови ревматоидного фактора.

Выявлены особенности процесса ремоделирования левых камер сердца у больных серопозитивным и серонегативным РА с учетом наличия митральной регургитации.

Впервые оценена цитокинпродуцирующая активность Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости и установлена связь между иммунологическими сдвигами и ремоделированием левых отделов сердца у больных РА.

Уточнена структура и частота дисритмий при серопозитивном и серонегативном РА и патогенетические механизмы их возникновения.

Показана высокая реактивная и личностная тревожность пациентов с РА и ее неблагоприятное влияние на течение заболевания.

Практическая ценность работы

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного ультразвукового доплеровского исследования пациентов с РА, позволяющего объективно оценить структурно-функциональное состояние левых отделов сердца.

В работе установлен высокий риск развития дисритмий при РА, преимущественно с серопозитивным по РФ вариантом, при гипертрофических типах ремоделирования левого желудочка и вегетативном дисбалансе, что требует активного выявления нарушений сердечного ритма с использованием 24-часового Холтер-мониторирования ЭКГ для подбора медикаментозной терапии.

Выявлена взаимосвязь между структурно-функциональными изменениями левых отделов сердца и маркерами воспалительного процесса, цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, что подтверждает необходимость активного проведения патогенетической иммуносупрессивной терапии РА для предупреждения кардиальных осложнений.

В работе показано, что высокая реактивная и личностная тревожность, высокая степень переживания больными неблагоприятных последствий заболевания оказывают значимое неблагоприятное влияние на течение РА. Это влияние проявляется как косвенным образом – в виде повышения степени нонкомплаенс больных РА с медикаментозным лечением, так и прямым образом – в виде влияния на вегетативный статус больных РА.

Полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности включения психологической коррекции и психотерапевтических методов не только в комплекс реабилитационных мероприятий для больных РА, но и в комплекс мер, направленных на профилактику осложнений РА и сопутствующей ему соматической патологии.

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного эхокардиографического обследования, 24-часового Холтер - мониторинга ЭКГ, психологического тестирования пациентов с РА внедрены в работу Городского ревматологического центра ГКБ№40, городского ревматологического отделения ЦГБ№6, МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр». Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, кафедры внутренних болезней №2 Уральской

государственной медицинской академии. Управлением здравоохранения администрации г.Екатеринбурга в 2007г. утверждены и тиражированы «Методические рекомендации по ведению больных ревматоидным артритом в амбулаторных условиях (для ревматологов, участковых терапевтов, врачей общей практики).

Апробация работы

Материалы исследования были представлены на II, III Всероссийских съездах ревматологов (1997, 2001г.), Конгрессе ревматологов России (2003г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (2003г.), ежегодной конференции Диагностической медицинской ассоциации (2005г.), I съезде врачей ультразвуковой диагностики Уральского Федерального округа (2006г.), V съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (2007г.), Областном обществе терапевтов (2001г.), ежегодных научно-практических конференциях ЦГБ№6, Екатеринбургского консультативно-диагностического центра.

Основные положения диссертации были доложены на совместном заседании проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ГОУ ВПО УГМА Росздрава 4 июня 2008г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 31 научная работа, из них 12 – в рецензируемых научных журналах перечня ВАК.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с серопозитивным по РФ ревматоидным артритом основным вариантом ремоделирования левого желудочка является формирование его гипертрофических вариантов с систолической и диастолической дисфункцией, что свидетельствует о дезадаптивной структурно- функциональной перестройке левых камер сердца.
2. У пациентов с серонегативным РА гипертрофические типы ремоделирования левого желудочка встречаются существенно реже, чем при серопозитивном варианте, структурная перестройка левых отделов сердца

в целом носит адаптивный характер, направленный на поддержание сердечного выброса, имеется диастолическая дисфункция левого желудочка с нарушением как активной релаксации, так и повышением его жесткости, выраженная в меньшей степени, чем у серопозитивных по РФ больных.

3. У больных серопозитивным и серонегативным по РФ ревматоидным артритом появление функциональной митральной регургитации сопровождается более значимыми изменениями в структурно-функциональных показателях левых камер сердца, чем у пациентов без ее формирования.
4. В патогенезе ремоделирования сердца у больных РА играют роль механизмы воспаления, о чем свидетельствует наличие корреляционных связей между маркерами воспаления (СОЭ, СРП), цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов и основными структурно-функциональными показателями левых камер сердца.
5. Развивающиеся у больных серопозитивным РА гипертрофические типы структурно-геометрической перестройки левого желудочка на фоне гиперсимпатикотонии увеличивают риск возникновения эктопической желудочковой активности.
6. Высокая реактивная и личностная тревожность, высокая степень переживания неблагоприятных последствий заболевания оказывают неблагоприятное влияние на течение РА.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 225 страницах, содержит введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список из 340 источников (в том числе 236 зарубежных), иллюстрирована 45 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Всего осмотрено 279 больных РА, в соответствии с целью и задачами в исследование были включены 147 больных достоверным РА (в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (1987г.) (Arnrett F.C. et.al.,1988), средний возраст которых составил $41,43 \pm 6,86$ лет, из них 129 женщин (87,8%) и 18 мужчин (12,2%). Критериями включения пациентов с РА в исследование являлись: возраст до 55 лет, длительность заболевания не менее 5 лет, умеренная (2-я) степень активности заболевания, отсутствие клинических проявлений висцеральных поражений.

Критериями исключения из исследования были: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет.

Из внесуставных проявлений допускалось наличие подкожных ревматоидных узелков, которые диагностированы у 10 (6,8%) пациентов с РА. Рентгенологическую стадию РА устанавливали по модифицированному методу Steinbrocker (1983). Для оценки активности РА был использован комбинированный индекс DAS28 (Van Riel P.L. et.al, 2000). У всех пациентов, включенных в исследование, имела место умеренная (2-я) степень активности заболевания ($3,2 \leq \text{DAS } 28 \leq 5,1$). Функциональный класс (ФК) определяли в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (АКР) пересмотра 1991г. (Hochberg M.C. et.al., 1991). Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 1.

Клиническая характеристика пациентов с РА

Параметр		Количество больных	
		Абс.	%
Пол	Женский	129	87,8
	Мужской	18	12,2
Средний возраст больных(лет) (M±σ)	41,43±6,86		
Степень активности по DAS 28	Умеренная 3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1	147	100
Рентгенологическая стадия	II	41	27,9
	III	80	54,4
	IV	26	17,7
Ревматоидный фактор в сыворотке крови	Есть	112	76,2
	нет	35	23,8
Функциональный класс	II	39	26,5
	III	101	68,7
	IV	7	4,8

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови.

1-ю группу (группа РА РФ+) составили 112 (76,2%) пациентов с РА, в сыворотке крови которых обнаруживался РФ в диагностическом титре (серопозитивный вариант болезни), из них 98 женщин (87,5%) и 14 мужчин (12,5%), средний возраст 42,11±6,60 лет.

2-я группа (группа РА РФ-) состояла из 35 (23,8%) больных РА, у которых на протяжении заболевания РФ в крови не выявлялся (серонегативный вариант заболевания), из них 31 женщина (88,6%) и 4 мужчины (11,4%), средний возраст 40,55±6,31 лет. Сформированные группы были сопоставимы по полу,

возрасту, продолжительности заболевания и проводимой медикаментозной терапии.

Контрольную группу составили 60 здоровых добровольцев (54 женщины и 6 мужчин), средний возраст которых составил $42,45 \pm 5,84$ года.

При проведении психологического исследования у 56 больных РА (все-женщины) была использована 2-я контрольная группа, в которую вошли 42 пациентки с остеоартрозом, сопоставимые по возрасту с основной группой.

Для изучения особенностей гемодинамических параметров пациентам с РА было проведено углубленное эхокардиографическое исследование сердца. Программа трансторакального эхокардиографического исследования выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате «Ультрамарк-8» (фирма ATL, США) по стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (1987г.). Она включала в себя исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Все полученные значения усреднялись по трем последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. Для уменьшения индивидуальных различий при сравнении ряда показателей у различных пациентов производилась коррекция к площади поверхности тела, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов по номограмме Дюбуа. Таким образом, в диссертации часть показателей представлена в виде индексов.

Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функции.

К структурно-геометрическим показателям относились следующие: конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) (см); конечно-систолический размер левого желудочка (КСР) (см); толщина

межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖП сист., ТМЖП диаст.) (см); толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖ сист, ТЗСЛЖ диаст) (см); относительная толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ОТ МЖП); относительная толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ОТ ЗСЛЖ); относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС) определялась следующим способом: $ОТС = (ТМЖП\ диаст + ТЗСЛЖ\ диаст) / КДР\ ЛЖ$; индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП) ($ИСЛП = \text{поперечный размер ЛП} / \text{продольный размер ЛП}$); индекс сферичности ЛЖ в диастолу ($ИСЛЖ\ диаст = \text{поперечный размер ЛЖ в диастолу} / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}$); масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R.V. Devereux, N. Reichek (1977). Для стандартизации ММЛЖ относили к величине площади поверхности тела больного и полученную величину обозначали как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($г/м^2$). За нормальные значения принимались цифры не более $95\ г/м^2$ у женщин и не более $115\ г/м^2$ у мужчин (Lang R. et.al., 2006; Рыбакова М.К. и соавт., 2008). У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись: нормальная геометрия левого желудочка – при $ОТС \leq 0,42$; концентрическое ремоделирование левого желудочка – при $ОТС > 0,42$. У пациентов с превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение ОТС превышало $0,42$, то больного относили к концентрическому типу гипертрофии миокарда левого желудочка (КТ ГМЛЖ), если значение ОТС было менее $0,42$ – к эксцентрическому типу гипертрофии (ЭТ ГМЛЖ) (Lang R. et.al., 2006; Рыбакова М.К. и соавт., 2008).

Систолическая функция миокарда левого желудочка оценивалась по следующим показателям: конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КДОи) ($мл/м^2$); конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КСОи) ($мл/м^2$); фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ) (%), рассчитываемая по

Teichholz и Simpson; фракция сократимости левого желудочка (ФС) (%); ударный объем, индексированный к площади тела (УОи) (мл/м²); конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС) (дин/см²); интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) (Васюк Е.А. и соавт, 2003): ИСИР = ФВ/ ИС ЛЖ диаст.

По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели, характеризующие сократительную функцию левого желудочка (Шиллер Н. и соавт., 1993): пиковая скорость аортального потока (м/с); интеграл пиковой скорости аортального потока (м); время ускорения аортального потока (м/сек); пиковый градиент аортального потока.

Для оценки диастолического наполнения левого желудочка регистрировался трансмитральный поток в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Рассматривались показатели активной релаксации (АР) и жесткости левого желудочка. Фаза АР оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E) (м/сек); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (инт. E) (м); отношение интеграла ранне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (инт.Е/общ.инт.) (ед); время изоволюмического расслабления - (ВИР) (мс) (Шестаков В.А. и соавт., 2001). К показателям жесткости относили следующие: пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость A) (м/сек); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (инт.А) (м); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения к интегралу ранне-диастолического наполнения левого желудочка (инт.А/инт.Е) (ед); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (инт.А/общ. инт.) (ед); время замедления пика E (мс); конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th.Stork. и соавторов (1989); конечное диастолическое напряжение стенки левого

желудочка (КДНС) (дин/см²) определяли по уравнению Лапласа (Шмидт Р., 1986).

Для изучения особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма всем пациентам с РА выполнена кардиоритмография (КРГ) с проведением активной ортостатической пробы (АОП), исследование проводили на аппаратно-программном комплексе «Валента» (Санкт-Петербург, НПП «НЕО»).

Холтер-мониторирование ЭКГ для определения частоты и характера дисритмий в исследуемых клинических группах осуществлялось в течение 24 часов с использованием кардиомониторного комплекса «Кардиотехника» (ИНКАРТ 4000, С-Петербург). Запись проводилась в модифицированных биполярных отведениях. Анализ мониторной записи проводился на системе Инкарт-4000. При анализе сердечного ритма регистрировали среднюю, максимальную и минимальную ЧСС, количество эпизодов тахикардии (ЧСС более 100 в мин.) и брадикардии (ЧСС менее 60 в мин.), нарушения ритма и проводимости.

Параметры общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («АВХ», Швейцария). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществлялось с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («Ю Test», США) методом проточной цитофлюориметрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson», США).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови и синовиальной жидкости получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию IL2, IL4, IFN γ и TNF α CD3+ лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брэфельдина А (10 μ g/ml, «Sigma», Франция) при 37 °C, в атмосфере 5% CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали фоболмеристат ацетат (50 ng/ml «Sigma», Франция) в комбинации с иономицином

(1 $\mu\text{g/ml}$, «Sigma», Франция). Иммунофенотипирование проводили с использованием CD3-FITC моноклональных антител и PE-конъюгированных анти-IL2, IL4, IFN γ и TNF α -антител («Caltag», США).

Концентрацию РФ определяли полуколичественным методом с использованием латексных тест-систем («Human», Германия). СРП определялся полуколичественным методом с использованием латексных тест-систем («Human», Германия).

Тревожность оценивалась посредством шкалы личностной и реактивной тревожности Спилбергера, адаптированной Ю.Л. Ханиным (Speilberger S. et.al., 1970; Ханин Ю.Л., 1976). Степень стрессогенного влияния ревматоидного артрита на социальные аспекты жизни измерялась по адаптированным для больных РА визуально-пространственным субшкалам D.V. Sheehan'a и соавт. (Sheehan D.V. et.al., 1996; Кремлева О.В. и соавт., 2004), именуемыми далее шкалой оценки нарушений и затруднений (ОНЗ). Для исследования степени нонкомплайенс использован разработанный для больных РА опросник «Отношение к лечению» (ОЛ) (Кремлева О.В. и соавт., 2003).

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Отсутствие достоверных отличий распределения от нормального, установленное при помощи теста Колмогорова-Смирнова, позволило использовать t-критерий Стьюдента для определения достоверности различий. При использовании критерия Стьюдента для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Различия выборок по качественным признакам проводились по критерию χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона, характеризующий степень линейной взаимосвязи между переменными в выборке. Оценка значимости различий долей (процентов) производилась с использованием уточненного

критерия Стьюдента. Для измерения взаимосвязи номинальных признаков использовался коэффициент Крамера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа особенностей морфофункционального состояния левых отделов сердца при серопозитивном и серонегативном ревматоидном артрите.

При анализе состояния морфофункциональных показателей левых камер сердца у пациентов с РА РФ+ и РА РФ- (табл.2) установлено, что независимо от варианта РА, имело место изменение формы левого предсердия и желудочка - стремление последних к переходу от физиологической эллипсоидной модели в сторону сферической, о чем свидетельствовал рост ИС ЛП и ИС ЛЖ, в большей степени у пациентов, серопозитивных по РФ. Статистически достоверно возрастал ИММЛЖ, также преимущественно у серопозитивных больных ($p < 0,05$).

У пациентов с РА, серопозитивных по РФ, рост ИС ЛЖ в сочетании с изменениями в расчетных показателях КДОи ($p < 0,001$), КСМС ($p < 0,01$) и ИСИР ($p < 0,001$) свидетельствовал о систолической дисфункции ЛЖ и дезадаптивном ремоделировании. Это может быть обусловлено наличием системного васкулита и, как следствие,- повышением общего периферического сосудистого сопротивления, преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, изменением геометрии левых отделов сердца, также вносящим существенный вклад в переход адаптивного ремоделирования в дезадаптивное. Можно предположить, что поддержанию сердечного выброса у серонегативных больных способствуют гипертрофия миокарда ЛЖ и механизм Франка - Старлинга. Увеличение КДОи левого желудочка ($p < 0,001$), отсутствие статистически значимых отличий в сравнении с контролем значения КСМС указывают на преобладающую роль структурно-геометрических характеристик ЛЖ в поддержании функционального состояния сердца у

больных с серонегативным вариантом РА и свидетельствуют, что ремоделирование в целом носит адаптивный характер, направленный на поддержание сердечного выброса.

Таблица 2

Основные параметры морфофункционального состояния левых отделов сердца у больных серопозитивным и серонегативным РА ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (n=60)	РА РФ+ (n=112)	РА РФ- (n=35)	P 1-2	P 1-3	P2-3
ИСЛП, ед	0,64±0,002	0,75±0,01	0,71±0,01	<0,001	<0,001	<0,01
ИСЛЖ диаст.	0,60±0,002	0,74±0,01	0,71±0,01	<0,001	<0,001	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	78,35±2,01	96,92±2,09	87,76±3,03	<0,001	<0,05	<0,05
ОТС, ед	0,41±0,01	0,39±0,01	0,38±0,01	>0,05	<0,05	>0,05
КДР, см	4,29±0,04	4,72±0,04	4,46±0,06	<0,001	<0,05	<0,01
КДОи/ИММЛЖ	0,62±0,01	0,70±0,01	0,69±0,02	<0,001	<0,01	>0,05
КДОи (мл/м ²)	48,11±1,42	67,10±1,40	59,85±2,17	<0,001	<0,001	<0,01
ФС (%)	36,06±0,47	41,87±0,59	40,49±0,91	<0,001	<0,01	>0,05
ФВ (%)	69,14±0,41	72,13±0,65	70,63±1,18	<0,001	>0,05	>0,05
КСМС (дин/см ²)	73,89±3,55	86,49±3,13	79,36±4,50	<0,01	>0,05	>0,05
ИСИР (ед).	115,57±0,75	98,41±1,46	103,71±2,16	<0,001	<0,001	<0,05
Инт.А /инт.Е	0,65±0,02	0,90±0,04	0,76±0,04	<0,001	<0,05	<0,05
ВИР (мсек)	66,45±0,85	87,65±1,54	89,11±2,23	<0,001	<0,001	>0,05
Время замедления Е (мсек)	180,35±2,73	146,36±2,30	147,97±3,31	<0,001	<0,001	>0,05
КДД (мм.рт.ст.)	10,43±0,37	14,93±0,56	12,83±0,67	<0,001	<0,01	<0,05
КДНС (дин/см ²)	12,25±0,50	19,49±0,75	16,65±0,95	<0,001	<0,001	<0,05

Однако, статистически значимый рост ИСЛЖ ($p < 0,001$) и тенденция к увеличению КСМС у пациентов вышеуказанной клинической группы свидетельствуют о том, что имеющее место в данном случае адаптивное ремоделирование ЛЖ стремится к переходу в дезадаптивное с развитием систолической дисфункции.

Данные сравнительного анализа диастолической функции ЛЖ у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА свидетельствуют о наличии у них диастолической дисфункции с нарушением как активной релаксации, так и повышением жесткости миокарда левого желудочка, причем последняя оказалась в большей степени выражена у пациентов с серопозитивным РА ($p < 0,05$). Нарушение активной релаксации, вероятно, предопределено гиперактивацией симпатoadреналовой системы, которая имеет место при РА, тогда как нарастание жесткости миокарда - активацией ренин-ангиотензиновой системы, которая также наблюдается при данном заболевании и обуславливает развитие интерстициального миокардиального фиброза (Kats J.P. et.al., 2001). Нельзя не учитывать и возможность кардиотоксического действия используемых в терапии РА базисных препаратов, в частности, метотрексата, прием которого приводит к гипергомоцистеинемии, которая, в свою очередь, повреждает эндотелиальные клетки, снижает выработку эндотелиального расслабляющего фактора, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток (Van Ede A.et.al., 2002; Y. Berkun et.al., 2004).

Анализ вариантов структурно-геометрической перестройки ЛЖ показал, что ведущими типами изменения геометрии левых отделов у больных обеих клинических групп является ремоделирование с формированием ГМЛЖ, преимущественно с развитием ее эксцентрического варианта (табл. 3). При этом у пациентов с серонегативным РА при сопоставимой продолжительности заболевания с группой серопозитивных больных имелась явная тенденция к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца и статистически значимо более редкому формированию гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ ($p < 0,05$).

Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА

Тип ремоделирования	Серопозитивный РА (n=112)	Серонегативный РА (n=35)
Нормальная геометрия	39 (34,8%)	18 (51,4%)
КР	9 (8%)	4 (11,4%)
Всего случаев ГМЛЖ, в том числе:	64 (57,1%)*	13 (37,1%)
ЭТ ГМЛЖ	37(33,0%)	12(34,3%)
КТ ГМЛЖ	27 (24,1%)***	1 (2,8 %)

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ - при сравнении встречаемости типов ремоделирования в группе РА РФ+ и РА РФ-

Одной из причин частого развития гипертрофических типов ремоделирования у пациентов с РА может являться, с одной стороны, воспаление - как повреждающий фактор, с другой - увеличение постнагрузки как результат повышения периферического сосудистого сопротивления за счет имеющего место васкулита.

Развитию эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ у пациентов с РА может способствовать перегрузка объемом, которая формируется как в результате активации при данном заболевании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так и за счет задержки натрия и воды на фоне используемых в терапии РА глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (Насонова В.А. и соавт., 2003).

Результаты исследования структурно-геометрических, систолических и диастолических показателей при серопозитивном и серонегативном РА с функциональной митральной регургитацией.

Важным следствием изменения геометрии ЛЖ у пациентов с РА может являться нарушение взаимного расположения папиллярных мышц и, как результат, - нарушение полноценного смыкания створок митрального клапана и формирование функциональной митральной регургитации, которая, по результатам нашего исследования, определялась в группе серопозитивных пациентов в 44,6% случаев, среди серонегативных больных РА - в 31,4% случаев. В связи с этим на втором этапе нашего исследования были изучены особенности морфофункционального состояния левых камер сердца и гемодинамических параметров у больных РА с функциональной митральной регургитацией с точки зрения прогностической оценки вклада регургитации в процесс ремоделирования у пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами РА. По данным нашего исследования, появление относительной митральной регургитации у пациентов с РА, как серопозитивных так и серонегативных по РФ, приводит к более значимым изменениям в геометрии левых камер сердца, чем у пациентов без ее формирования. Указанные изменения проявляются в виде роста дилатации полости левого желудочка ($p < 0,05$), нарушения геометрии полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме, а у серопозитивных по РФ больных РА - еще и к изменению эксцентриситета с большей заинтересованностью ЗСЛЖ в поддержании сердечного выброса ($p < 0,05$). При этом ремоделирование у пациентов с РА при наличии регургитации на митральном клапане, помимо еще большего расширения полости левого желудочка, ведет и к большему росту КСМС ($p < 0,05$), что в условиях повышенной постнагрузки часто обуславливает так называемое функциональное постнагрузочное разобщение и как следствие - снижение сердечного выброса (рис.1).

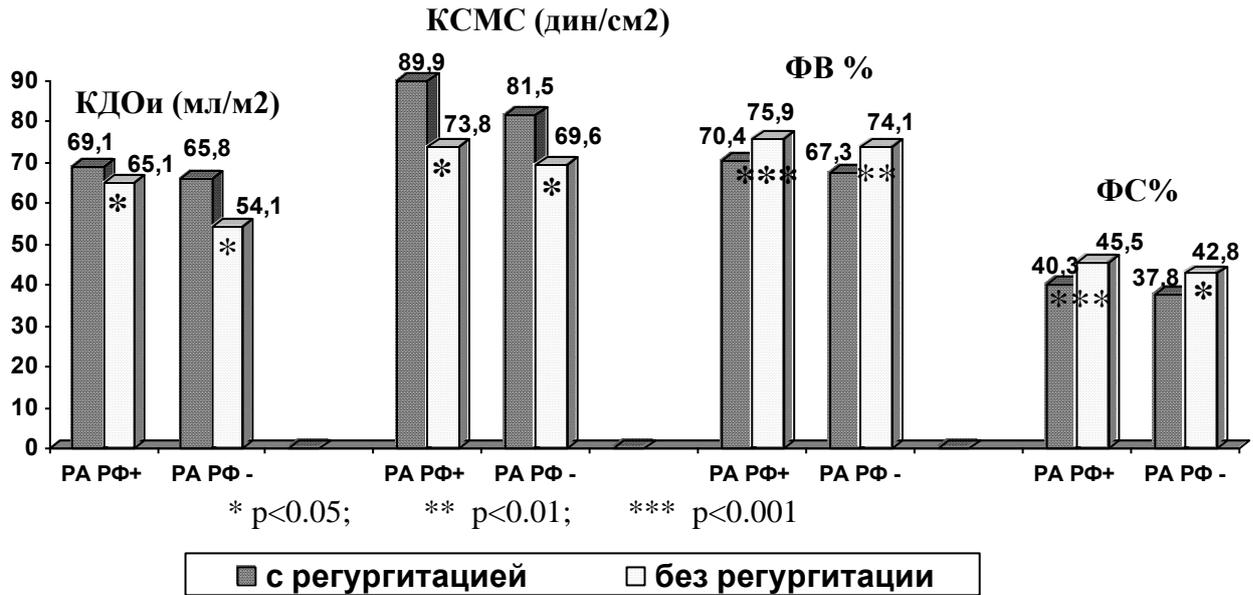


Рис.1. Показатели систолической функции левого желудочка у больных РА РФ + и РА РФ – с митральной регургитацией.

У больных серопозитивным РА без регургитации значимо реже по сравнению с больными с регургитацией определялся эксцентрический вариант ГМЛЖ ($p<0,05$) (рис.2). При этом в пределах указанной подгруппы очевидного преобладания того или иного варианта ремоделирования с формированием гипертрофии не отмечено.

Нормальная геометрия чаще встречалась у пациентов РА РФ- без регургитации ($p<0,05$). Также, как и среди серопозитивных пациентов, преобладающим типом структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца явилась эксцентрическая ГМЛЖ ($p<0,05$), однако в отличие от первых, практически отсутствовали варианты формирования ее концентрических типов.

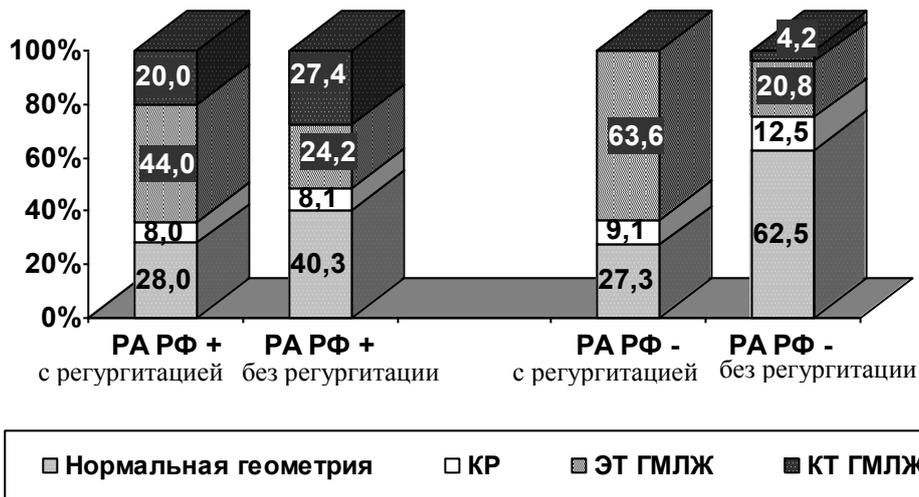
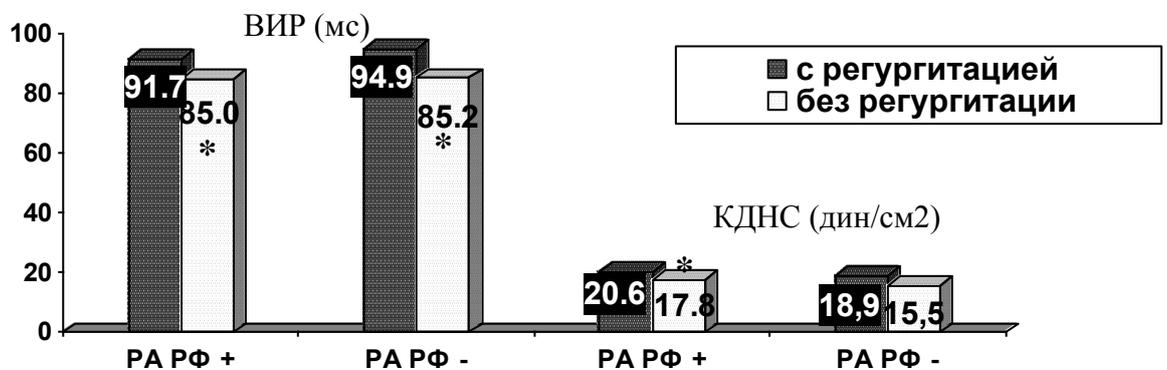


Рис.2. Типы ремоделирования левого желудочка в зависимости от наличия клапанной регургитации.

Формирование регургитации у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА способствовало ухудшению не только систолической, но и диастолической функции левого желудочка в виде нарушения как релаксации, так и повышения жесткости миокарда (рис.3), о чем свидетельствует увеличение показателя ВИР ($p < 0,05$), рост соотношения интеграл А /интеграл Е ($p < 0,05$), а также увеличение КДНС ($p < 0,05$).

Вышеизложенное позволяет сделать заключение, что формирование относительной (функциональной) митральной регургитации негативно сказывается на функции ЛЖ и может расцениваться как маркер неблагоприятного течения заболевания.

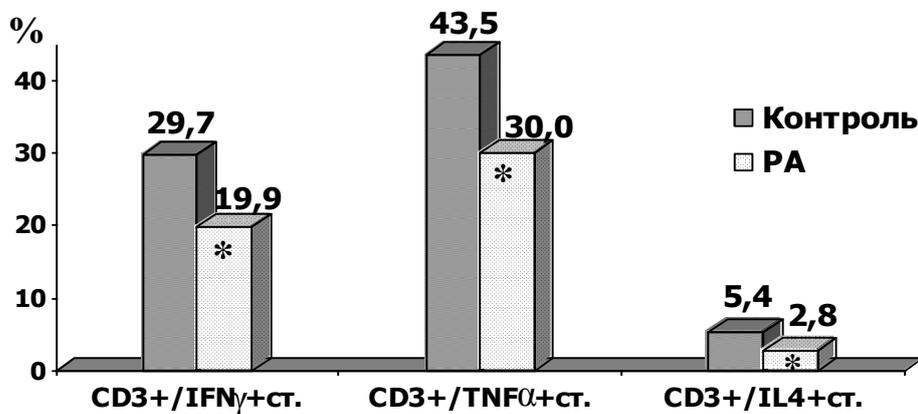


* $p < 0,05$

Рис.3. Диастолическая функция левого желудочка у больных РА РФ + и РА РФ- с митральной регургитацией

Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости у больных РА; корреляционные связи иммунологических показателей и структурно-функциональных параметров левых отделов сердца.

Оценка цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови у 58 больных РА показала, что относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов периферической крови, как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию синтезирующих $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$, снижено по отношению к показателям в контрольной группе ($p < 0.05$). Снижено также содержание Т-лимфоцитов, продуцирующих IL4 ($p < 0.05$) (рис.4).



* $p < 0.05$ Рис.4. Цитокиновый профиль Т-лимфоцитов периферической крови при РА

В синовиальной жидкости, исследование которой проведено у 15 пациентов, относительное содержание $IFN\gamma+$ и $TNF\alpha+$ лимфоцитов, а также продуцентов IL2 было достоверно снижено по сравнению с периферической кровью ($p < 0,05$). Значимой разницы между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов периферической крови в группах с РФ-позитивным и РФ-негативным ревматоидным артритом не выявлено ($p > 0,05$).

Одной из возможных причин сниженного содержания $TNF\alpha-$, $IFN\gamma-$ и IL4-продуцирующих Т-лимфоцитов в периферическом кровотоке может являться миграция соответствующих Т-субпопуляций в пораженные суставы. Другой причиной может быть снижение способности Т-лимфоцитов при РА к

активации в ответ на стимуляцию (Jang E., 2006; Bathon J.M., 2006). Наконец, снижение содержания TNF α -, IFN γ - и IL4-продуцирующих Т-лимфоцитов при РА может быть одним из звеньев патогенеза заболевания, связанным с преимущественной дифференцировкой Th17- субпопуляции Т-лимфоцитов (Toh M.L., Miossec P., 2007).

С наблюдаемым феноменом снижения содержания в периферическом кровотоке Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции синтезирующих цитокины Th1- и Th2-профиля, у больных РА оказались тесно связаны изменения параметров морфофункционального состояния левых отделов сердца, при этом типы корреляционных взаимосвязей при серопозитивном и серонегативном вариантах заболевания не имели одинаковых закономерностей.

Представленные на рисунке 5 данные позволяют предположить, что между нарастанием массы миокарда и цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов периферической крови в группе пациентов с РА РФ+ существует определенная связь, которой не наблюдается при РА РФ-.

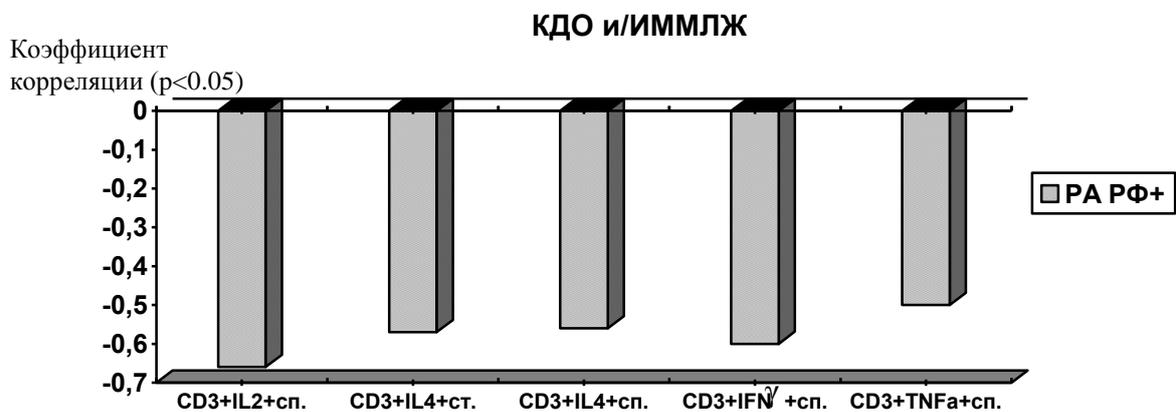


Рис.5. Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов и структурно-геометрическим показателем КДОи/ИММЛЖ в группе РА РФ+

В группе пациентов с РА РФ+ выявлена положительная корреляционная связь между уменьшением содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих TNF α , IFN γ , IL2, и показателем

ИСИР, и отрицательная корреляционная связь с показателем КСМС, что свидетельствует о зависимости между цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов и систолической функцией ЛЖ (рис.6).

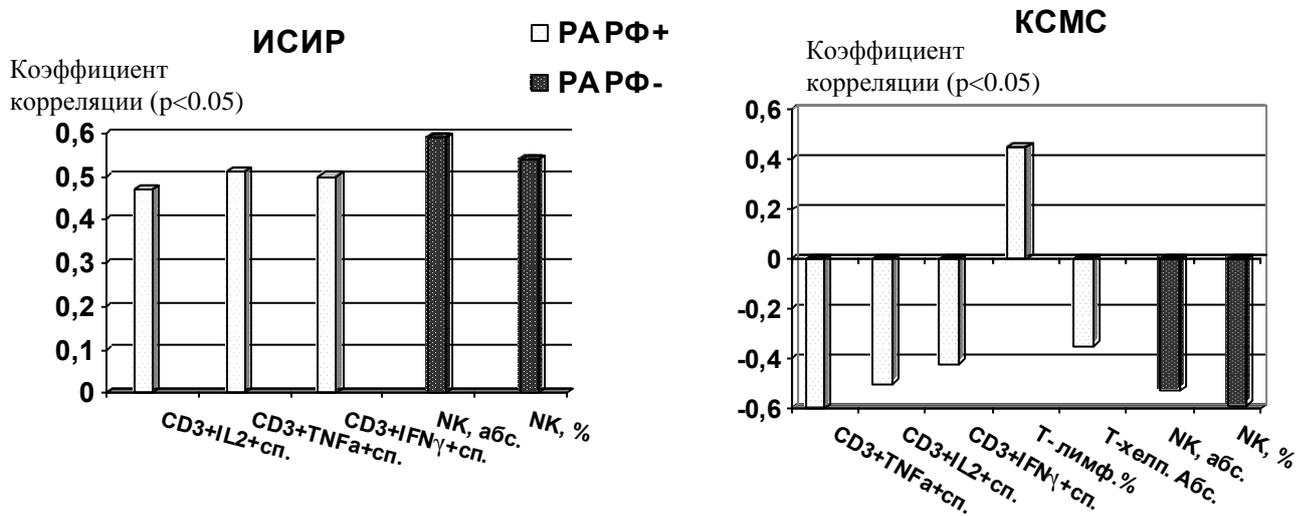


Рис.6 Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и ИСИР, КСМС в группе РА РФ+ и РА РФ-

При РА РФ- подобной корреляции не установлено, а выявлена прямая зависимость между снижением показателя ИСИР и ростом КСМС и относительным, а также абсолютным содержанием естественных киллерных клеток. Данные корреляционного анализа также подтверждают существование значимых связей между величиной показателей, характеризующих степень нарушения релаксации и повышения жесткости ЛЖ, и цитокиновым профилем Т-лимфоцитов периферической крови (рис.7).

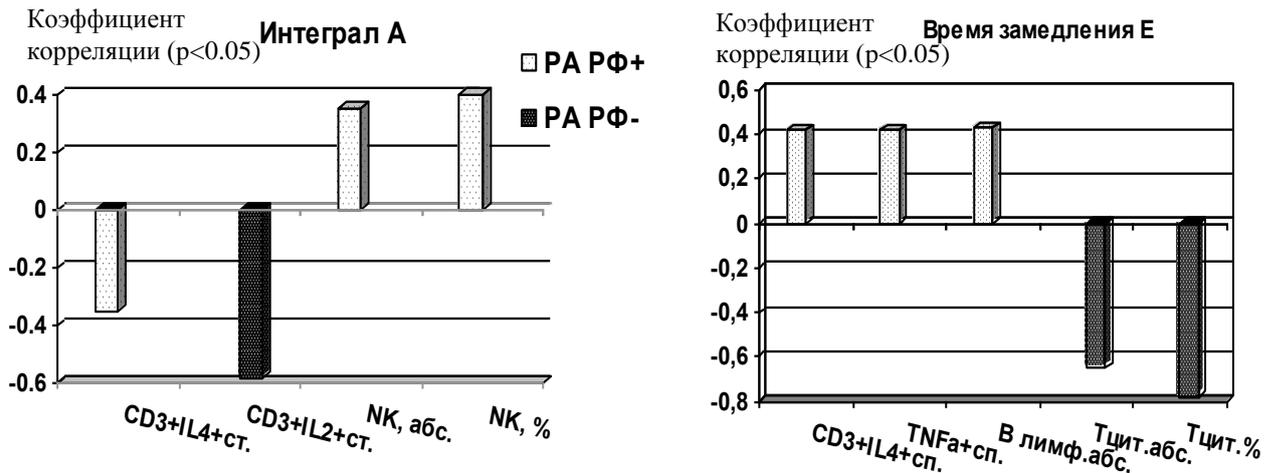


Рис.7. Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и интегралом А, временем замедления потока Е в группе РА РФ+ и РА РФ-

Выявленные статистически значимые корреляционные связи между уровнями СОЭ, СРП в крови и структурно-геометрическими параметрами ЛЖ сердца дают основание предполагать участие воспалительных процессов в патогенезе ремоделирования левых камер сердца у больных РА. Достоверные положительные корреляционные связи между величиной РФ и такими эхокардиографическими показателями как ИС ЛП ($r=0,44$, $p<0,05$), ИС ЛЖ ($r=0,48$, $p<0,05$) позволяют полагать, что при нарастании титров РФ в крови нарастает сферизация левых отделов сердца, а корреляционные связи РФ с такими показателями как ОТС ($r=0,33$, $p<0,05$) и ОТЗСЛЖ ($r=0,40$, $p<0,05$) свидетельствуют о том, что ремоделирование протекает преимущественно с формированием гипертрофии задней стенки левого желудочка. Кроме того, можно предполагать, что по мере увеличения активности воспалительного процесса будет нарастать гипертрофия ЛЖ, о чем свидетельствуют выявленные тесные коррелятивные связи между маркерами воспаления (СОЭ, СРП) и такими показателями как ОТС ($r=0,50$, $p<0,01$ и $r=0,37$, $p<0,05$ соответственно), ОТЗСЛЖ ($r=0,47$, $p<0,01$ и $r=0,35$, $p<0,05$), ОТ МЖП ($r=0,45$, $p<0,01$ и $r=0,41$, $p<0,05$). Подтверждением этому может служить и

выявленная отрицательная значимая корреляционная связь между маркерами воспаления (СОЭ, СРП) и объемными показателями левого желудочка в диастолу ($r=-0,49$, $p<0,01$ и $r=-0,38$, $p<0,05$), что предполагает при высокой активности РА преобладание процесса гипертрофии над процессом дилатации и, возможно, формирование смешанных концентрическо-эксцентрических вариантов ремоделирования .

Нарушения сердечного ритма и проводимости у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА

Данные анализа вегетативного гомеостаза, полученные при проведении активной ортостатической пробы, показали, что состояние вегетативной эйтонии чаще встречается у пациентов с серонегативным РА - в каждом втором случае (57,1%), тогда как среди пациентов с серопозитивным РА – лишь в каждом пятом случае (20,5%) ($p<0,001$) (табл.4). Преобладающим типом вегетативного обеспечения у пациентов с серопозитивным РА являлась гиперсимпатикотония, которая регистрировалась достоверно чаще, чем в группе серонегативных больных ($p <0,05$).

Таблица 4.

Типы вегетативного обеспечения сердечной деятельности у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА

Типы ВО	РА n = 147	РА РФ+ n= 112	РА РФ- n = 35	P2-3
Нормальное ВО	43 (29,2%)	23 (20,5%)	20(57,1%)	<0,001
Недостаточное ВО	41(27,9%)	35 (31,3%)	6 (17,2%)	>0,05
Избыточное ВО	63 (42,9%)	54(48,2%)	9 (25,7%)	<0,05

По результатам 24-часового Холтер-мониторирования ЭКГ в 70,1% случаев у больных РА были выявлены те или иные нарушения ритма или проводимости (табл. 5). В сравниваемых клинических группах лидирующее место по частоте возникновения занимала суправентрикулярная экстрасистолия, при этом достоверно чаще среди пациентов РА РФ+

($p < 0,05$). Желудочковые нарушения ритма регистрировались также статистически значимо чаще у серопозитивных по РФ пациентов по сравнению с группой серонегативных больных ($p < 0,001$), при этом обращал на себя внимание тот факт, что желудочковая экстрасистолия высоких градаций (по В. Lown и М. Wolf) имела место лишь у пациентов с серопозитивным вариантом заболевания.

Таблица 5.

Структурно-количественная характеристика дисритмий по данным

24-часового Холтер- мониторинга ЭКГ у пациентов с РА

ЭКГ – изменения	РА (n=147)	РАРФ+ (n=112)	РАРФ- (n=35)	P2-3
ЭКГ без дисритмий	44 (29,9%)	32(28,6%)	12(34,3%)	>0,05
Дисритмии на ЭКГ	103 (70,1%)	80 (71,4%)	23(65,7%)	>0,05
Суправентрикулярная экстрасистолия одиночная	97(66,0%)	79(70,5%)	18(51,4%)	<0,05
Алгоритмированная суправентрикулярная экстрасистолия	34 (23,1%)	30 (26,8%)	4 (11,4%)	<0,05
Групповая суправентрикулярная экстрасистолия	34 (23,1%)	28(25,0 %)	6(17,1%)	>0,05
Желудочковая экстрасистолия, в том числе:	76(51,7%)	69 (61,6%)	7(20,0%)	<0,001
а) I-II градаций	41 (27,9%)	34 (30,4%)	7 (20%)	>0,05
б) III- IV градаций	35 (23,8%)	35 (31,2%)	0	<0,001
Суправентрикулярная в сочетании с желудочковой экстрасистолия	54(36,7%)	48 (42,9%)	6(17,1)	<0,01
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, пароксизмальная мерцательная аритмия	9 (6,1%)	9 (8,0%)	0	<0,05
Блокада левой ножки пучка Гиса	14 (9,5%)	10 (8,9%)	4(11,4%)	>0,05
Атриовентрикулярная Блокада I степени	6 (4,1%)	5(4,5%)	1 (2,9%)	>0,05
Синоаурикулярная блокада II степени	2 (1,4%)	2 (1,8%)	0	>0,05

С целью выяснения основных патогенетических механизмов, лежащих в основе дисритмий у больных РА, далее нами был проведен анализ нарушений

сердечного ритма в зависимости от типа вегетативного обеспечения и варианта ремоделирования левых камер сердца в клинических группах больных РА РФ+ и РА РФ-. У пациентов с нормальной геометрией нормальный тип ВО чаще регистрировался среди больных серонегативным РА ($p < 0,05$). Гиперсимпатикотонический тип ВО превалировал у серопозитивных пациентов ($p < 0,05$), тогда как ваготонический вариант встречался практически одинаково часто в сравниваемых группах. При проведении Холтер-мониторирования ЭКГ мы не выявили значимых различий в частоте появления суправентрикулярных экстрасистолии у пациентов сравниваемых групп, тогда как желудочковая экстрасистолия высокой градации зафиксирована только у серопозитивных пациентов (рис.8)

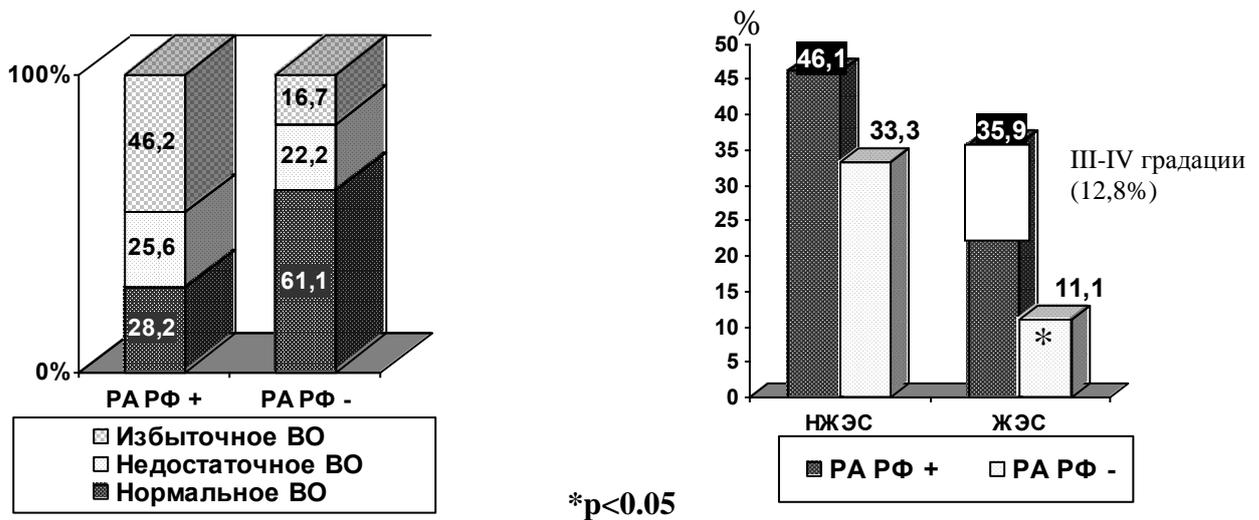


Рис.8. Типы ВО и дисритмии у больных РА РФ+ и РА РФ- с нормальной геометрией ЛЖ.

Концентрический вариант ГМЛЖ среди серонегативных больных регистрировался лишь в одном случае – у пациента имел место избыточный тип ВО, регистрировались групповые суправентрикулярные экстрасистолы при отсутствии желудочковых нарушений ритма. Среди серопозитивных больных с концентрической ГМЛЖ превалировал гиперсимпатикотонический тип ВО – реже и практически одинаково часто регистрировались варианты недостаточного и нормального ВО (рис.9). Среди выявленных дисритмий с

высокой частотой фиксировались как суправентрикулярные, так и желудочковые нарушения ритма. Важно отметить, что более чем у половины больных (66,7%) зарегистрированы желудочковые экстрасистолы III и IV градаций.

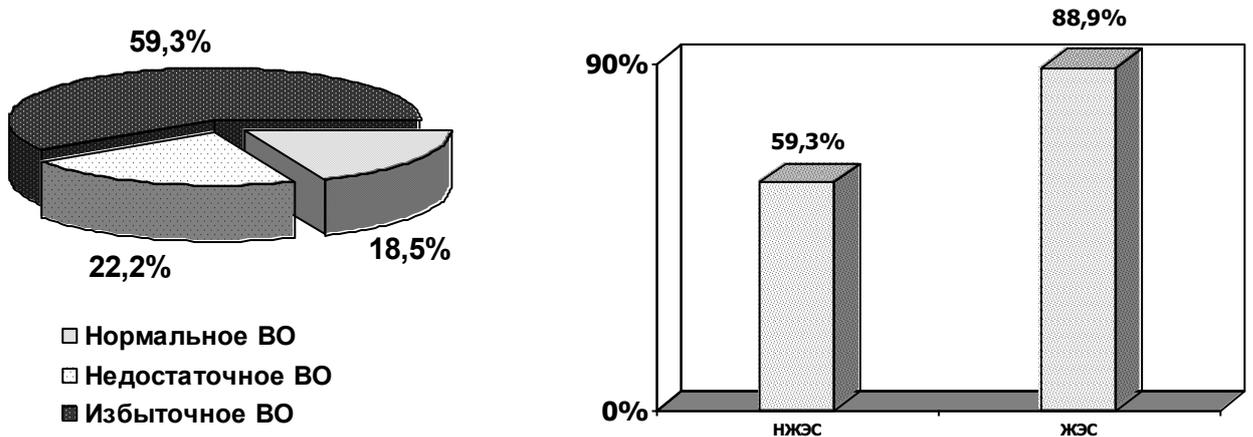


Рис.9. Типы ВО и дисритмии у пациентов РА РΦ+ с концентрическим вариантом ГМЛЖ (n=27)

При анализе вегетативного обеспечения у пациентов, имеющих эксцентрическую гипертрофию, значимых отличий в частоте выявления вегетативного дисбаланса как по гиперсимпатикотоническому, так и ваготоническому типам, в сравниваемых группах не выявлено (рис.10).

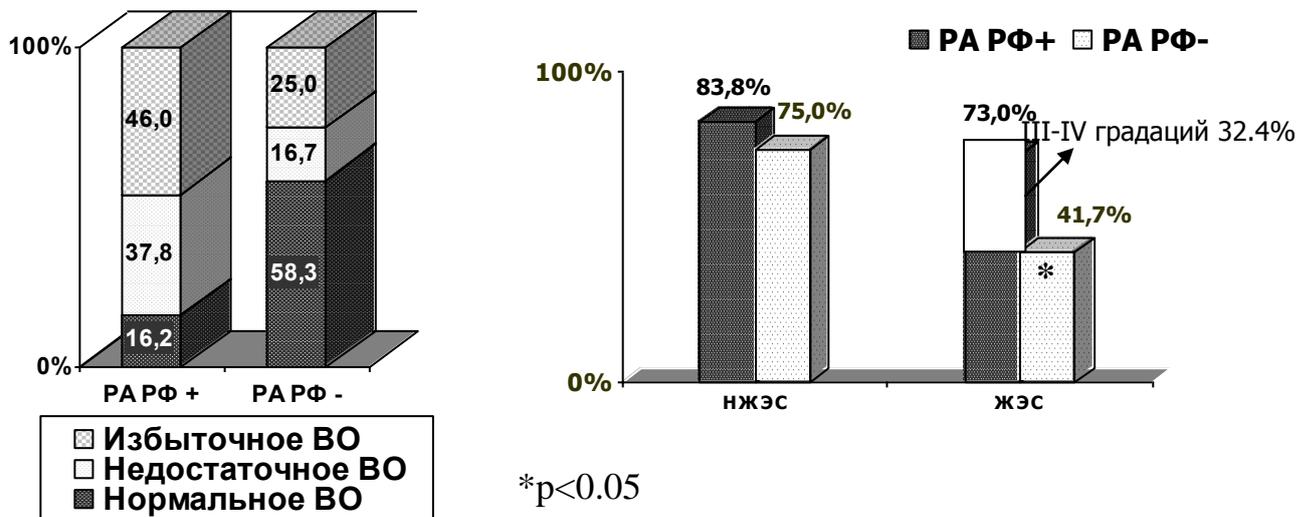


Рис.10. Типы ВО и дисритмии у пациентов РА РΦ+ и РА РΦ - с ЭТ ГМЛЖ

Не выявлено достоверных различий и в частоте появления суправентрикулярной экстрасистолии, тогда как желудочковые нарушения ритма чаще регистрировались у больных РА РФ+ ($p < 0,05$), в том числе высоких градаций ($p < 0,001$).

Результаты проведенного сопоставления дисритмий с типами ВО и вариантами ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с серопозитивным и серонегативным РА позволяют сделать заключение, что в реализации нарушений сердечного ритма и проводимости имеет значение дисбаланс вегетативного регулирования сердечной деятельности и структурно-геометрическая перестройка с формированием гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ. Вышеперечисленные патогенетические аспекты действуют в тесной взаимосвязи между собой, приводя к увеличению числа дисритмий, в том числе потенциально опасных желудочковых аритмий. Предположительно, подобная связь реализуется через нарушение нервной регуляции сердечного ритма (влияние эфферентных вагусных и симпатических волокон на электрофизиологические свойства миокарда и проводящей системы сердца), повышение сосудистого тонуса вследствие имеющейся гиперсимпатикотонии, способствующей дополнительной вазоконстрикции, тем самым, приводя к повышению нагрузки на миокард левого желудочка. Следствием последней является более выраженная структурно-функциональная перестройка левого желудочка с формированием гипертрофических типов ремоделирования и увеличение частоты дисритмий, в том числе и желудочковых высокой градации. Кроме того, ГМЛЖ, достаточно часто регистрируемая у пациентов с РА, возможно, в сочетании с ишемией миокарда вследствие как разряженности капиллярной сети при имеющейся ГМЛЖ, так и нарушения микроциркуляции, обусловленной васкулитом, также могли быть тем патологическим субстратом, который приводил к увеличению частоты дисритмий, в том числе неблагоприятных по прогнозу желудочковых нарушений ритма.

Исследование психологических особенностей: показатели реактивной и личностной тревожности, стрессогенного влияния ревматоидного артрита на социальные аспекты жизни и степени нонкомплаенс.

На следующем этапе исследования нами были изучены психологические особенности, а также их ассоциации с данными инструментального исследования у 56 женщин, вошедших в исследуемую группу больных РА и давших согласие на участие в психологическом исследовании.

Изучение уровня реактивной и личностной тревожности у больных РА показало, что выборка больных РА отличалась от выборки здоровых значимо ($p < 0.001$) более высокими показателями реактивной и, особенно, личностной тревожности. Возможно, повышение реактивной тревожности у больных РА является индикатором стрессогенной ситуации инвалидизирующего хронического заболевания, ассоциированного с интенсивной хронической болью и неясным прогнозом. Однако значимо более высокий показатель личностной тревожности больных РА в сравнении с контролем даёт представление о высокой и устойчивой предрасположенности личности больных РА к тревожности, а поскольку данный показатель тесно связан с личностным развитием, есть основание полагать, что больные РА исходно, преморбидно являются более тревожными в сравнении с основной популяцией.

При распределении по степеням тревожности установлено, что в группе больных РА достоверно преобладали лица с высокой степенью как реактивной, так и личностной тревожности (табл.6).

Установлены значимые позитивные корреляционные связи реактивной тревожности с продолжительностью РА (V Крамера 0,271, $p < 0,05$), маркерами воспалительного процесса: величиной СОЭ (V Крамера 0,498, $p < 0,01$), СРП (V Крамера 0,302, $p < 0,05$), а также уровнем РФ в сыворотке

крови (V Крамера 0,506, $p < 0,01$). Это позволяет предполагать, что по мере увеличения продолжительности заболевания, активности воспалительного процесса и титра РФ в крови уровень реактивной тревожности у пациентов с РА нарастает.

Таблица 6

Распределение больных РА по степеням тревожности

№	Психологические показатели	РА n=56	Контрольная группа (здоровые) n=50	p
1	Степень реактивной тревожности (Шкала Спилбергера А): - Слабая (≤ 30 баллов) - Умеренная (31-45 баллов) - Высокая (> 45 баллов)	8 (14,3%) 13 (23,2%) 35 (62,5%)	2 (4,0%) 28 (56,0%) 20 (40,0%)	$>0,05$ $<0,001$ $<0,05$
2	Степень личностной тревожности (Шкала Спилбергера Б): - Слабая (≤ 30 баллов) - Умеренная (31-45 баллов) - Высокая (> 45 баллов)	4 (7,1%) 10 (17,9%) 42 (75,0%)	1 (2,0%) 30 (60,0%) 19 (38,0%)	$>0,05$ $<0,001$ $<0,001$

Поскольку тревожность может соматизироваться через опосредование автономной нервной системой, нами были изучены корреляционные связи тревожности с вегетативным статусом пациентов с РА, которые показали позитивные связи симпатикотонии как с высокой реактивной (V Крамера 0,275, $p < 0,05$), так и с высокой личностной тревожностью (V Крамера 0,177, $p < 0,05$), а также позитивные корреляции высокой личностной тревожности с наличием пароксизмальных нарушений сердечного ритма (V Крамера 0,130, $p < 0,05$).

При изучении стрессогенного влияния РА на социальные аспекты жизни пациентов по субшкалам D.V. Sheehan'a и соавт. (шкала ОНЗ) показано более неблагоприятное влияние болезни на социальные аспекты жизни у больных РА, чем у больных ОА, в каждой из сфер жизни: профессиональной, семейной, социальной, а также при глобальной оценке ($p < 0.001$). Эти результаты указывают, что пациентки РА оценивают влияние болезни на социальные аспекты своей жизни как более разрушительное, чем больные ОА, то есть подвергаются более высокому стрессогенному воздействию своего заболевания.

При разделении больных групп сравнения (РА и ОА) на 3 подгруппы по степени субъективной оценки неблагоприятного влияния болезни на социальные аспекты качества жизни (низкая, умеренная, высокая) в выборке больных РА в сравнении с ОА выявлено значимое ($p < 0,001$, $p < 0,01$) преобладание высоких и умеренных оценок неблагоприятного влияния болезни, как в каждой из жизненных сфер, так и суммарных оценок (табл.7).

Высокие оценки неблагоприятного влияния болезни предъявлялись больными РА достоверно чаще по сравнению с больными ОА в сфере общественной жизни и досуга ($p < 0,001$), по суммарной оценке неблагоприятного влияния болезни ($p < 0,01$).

Выявлены значимые позитивные связи симпатикотонии с высоким стрессогенным влиянием болезни в профессиональной сфере ($V=0,509$, $p < 0,05$), в общественной сфере ($V=0,271$, $p < 0,05$) и при глобальной оценке ($V=0,422$, $p < 0,05$), а также значимые негативные связи парасимпатикотонии с высоким стрессогенным влиянием болезни во всех социальных сферах: «Семейная жизнь» ($V=0,869$, $p < 0,01$), «Работа» ($V=0,576$, $p < 0,01$), «Общественная жизнь» ($V=0,238$, $p < 0,05$) и по глобальной оценке ($V=0,444$, $p < 0,01$). Полученные данные обнаруживают в исследованной выборке больных РА достаточно гармоничную связь степени субъективного переживания стресса и активации симпатической ветви вегетативной

нервной системы и при общем стрессе болезни, и при снижении качества жизни в профессиональной и общественной сферах.

Таблица 7

Сравнения значений психологических показателей Шкалы ОНЗ больных РА и ОА

№	Субъективная степень неблагоприятного влияния РА в различных сферах социального функционирования (шкала ОНЗ), баллы	Группа РА n=56	Группа ОА (контроль) n=42	p
1	Глобальная оценка:			
	-Низкая (0 – 10,0 баллов)	14 (25,0%)	32 (76,2%)	<0,001
	-Умеренная (10,5 – 20 баллов)	19 (33,9%)	3 (7,1%)	<0,001
	-Высокая (20,5 – 30,0 баллов)	23 (41,1%)	7 (16,7%)	<0,01
2	Работа (профессиональная жизнь):			
	-Низкая (0 – 3,0 балла)	6 (10,7%)	21 (50,0%)	<0,001
	-Умеренная (3,1 – 6,0 баллов)	23 (41,1%)	7 (16,7%)	<0,01
	-Высокая (6,1 – 10,0 баллов)	27 (48,2%)	14 (33,3%)	>0,05
3	Общественная жизнь и досуг:			
	-Низкая (0 – 3,0 балла)	12 (21,4%)	21 (50,0%)	<0,01
	-Умеренная (3,1 – 6,0 баллов)	21(37,5%)	17 (40,5%)	>0,05
	-Высокая (6,1 – 10,0 баллов)	23 (41,1%)	4 (9,5%)	<0,001
4	Семейная жизнь и обязанности:			
	-Низкая (0 – 3,0 балла)	10 (17,9%)	31 (73,8%)	<0,001
	-Умеренная (3,1 – 6,0 баллов)	29 (51,8%)	4 (9,5%)	<0,001
	-Высокая (6,1 – 10,0 баллов)	17 (30,3%)	7 (16,7%)	>0,05

Приверженность пациентов к лечению и выполнение врачебных назначений является наиболее важной поведенческой реакцией на хроническое заболевание. Степень нонкомплаенс (несогласия с режимом лечения) исследовалась нами по оценкам опросника «Отношение к лечению» (ОЛ).

Выборка больных РА отличалась от контрольной выборки ОА значимо более высокой степенью нонкомплайенс ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на превалирование у больных РА по сравнению с больными ОА как явного, так и скрытого сопротивления назначенному врачом лечению, что может приводить к неблагоприятным клиническим последствиям, увеличивать риск госпитализаций и осложнений.

Сравнительное распределение пациентов основной и контрольной групп по степени нонкомплайенс (высокая, низкая) показало значимое преобладание высокой степени нонкомплайенс (26 баллов и выше) у больных РА по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (рис. 11).

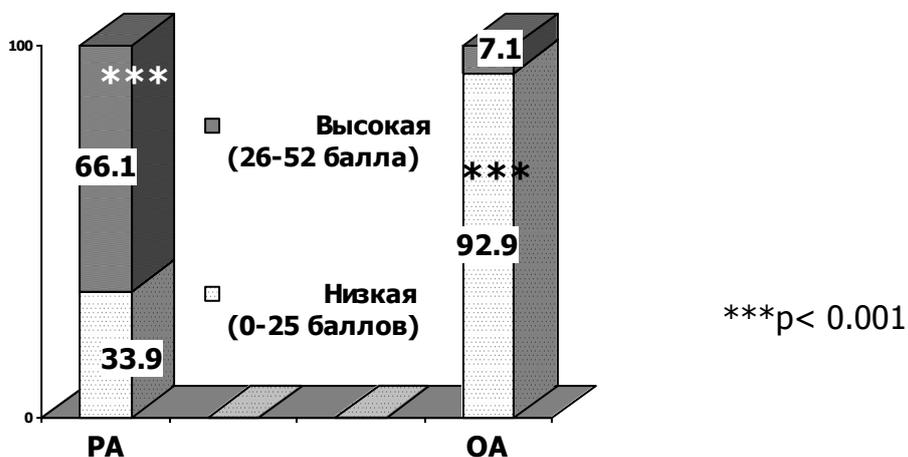


Рис.11. Распределение больных РА и ОА по степени нонкомплайенс

Корреляционный анализ связей показателей тревожности со степенью нонкомплайенс в группе больных РА показал выраженные и значимые позитивные связи переменных: высокой степени нонкомплайенс - с высокой реактивной тревожностью (V Крамера 0,767, $p < 0,01$) и с высокой личностной тревожностью (V Крамера 0,463, $p < 0,01$). Эти данные указывают на существенный вклад реактивной и личностной тревожности в отношении больных РА к лечению. Такие особенности эмоционального реагирования обуславливают хроническую неудовлетворенность пациентов результатами медикаментозного лечения, и могут способствовать их необязательности в выполнении рекомендаций врача и установке больных на уклонение от

лечения. Логично предположить, что психологическая коррекция, направленная на снижение личностной и реактивной тревожности, а также степени субъективного восприятия стресса заболевания, способны повысить комплаентность больных РА и, таким образом, благоприятно повлиять на течение и исходы заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. При углубленном эхокардиографическом исследовании установлено, что у больных РА, серопозитивных по ревматоидному фактору, имеет место сферизация левых отделов сердца, в каждом втором случае (57,1%) развивается гипертрофия миокарда левого желудочка с преобладанием эксцентрического типа, систолическая дисфункция, а также происходит искажение диастолического наполнения левого желудочка с вовлечением всех фаз диастолы.
2. У пациентов с серонегативным РА нормальная геометрия левых камер сердца сохраняется у каждого второго (51,4%), гипертрофические варианты ремоделирования левого желудочка встречаются реже, чем при серопозитивном варианте (37,1% и 57,1% соответственно), с преобладанием гипертрофии по эксцентрическому типу, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка выражены в меньшей степени, чем при серопозитивном варианте болезни.
3. Функциональная митральная регургитация, выявленная у 44,6% пациентов с серопозитивным РА и 31,4% больных серонегативным РА, является маркером неблагоприятного течения заболевания, приводит к более значимым изменениям в структурно-функциональных показателях левых камер сердца, чем у пациентов без ее формирования, с нарастанием дилатации полости левого желудочка, сферизации левых камер сердца, частым формированием гипертрофических вариантов

ремоделирования по эксцентрическому типу и нарастанием диастолической дисфункции.

4. У пациентов с РА снижается содержание в периферической крови Т-лимфоцитов, синтезирующих $TNF\alpha$, ИФН γ и IL4, как спонтанно, так и под действием неспецифической стимуляции.
5. В патогенезе ремоделирования сердца у больных РА играют роль механизмы воспаления, о чем свидетельствуют выявленные статистически значимые корреляционные связи между уровнями маркеров воспаления (СОЭ, СРП), показателями цитокинпродуцирующей активности Т-лимфоцитов периферической крови и структурно-функциональными параметрами левого желудочка сердца.
6. У пациентов с РА при исследовании методом 24-часового Холтер-мониторирования ЭКГ в 70,1% случаев диагностируются дисритмии различной частоты и клинической значимости. Дисритмии чаще регистрируются при нарушении вегетативной регуляции сердца с преобладанием симпатической активности и формировании гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка.
7. Желудочковые нарушения ритма чаще регистрируются у серопозитивных больных РА с концентрической ГМЛЖ, имеющих большую массу миокарда, более выраженные нарушения морфологии тканей сердца, в том числе синусового узла, и снижение функциональных возможностей миокарда.
8. Пациенты с РА характеризуются высоким уровнем личностной и реактивной тревожности, которая коррелирует с продолжительностью заболевания и маркерами активности воспалительного процесса, а также высокой степенью переживания неблагоприятных последствий заболевания и симпатико-вагальным дисбалансом с активизацией симпатического отдела вегетативной нервной системы.
9. Высокая реактивная и личностная тревожность, выраженная степень переживания неблагоприятных последствий заболевания, оказывают

неблагоприятное влияние на течение РА, что проявляется как косвенным образом – в виде повышения степени некомплайенс больных РА с медикаментозным лечением, так и прямым образом – в виде влияния на вегетативный статус больных РА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принимая во внимание нарушение морфофункционального состояния левых отделов сердца при ревматоидном артрите, всем пациентам с данной патологией для выбора обоснованной лечебной тактики и оценки прогноза показано проведение детального эхокардиографического исследования с изучением структурно-геометрических показателей и определением параметров внутрисердечной гемодинамики.
2. При выявлении гипертрофических типов ремоделирования левых отделов сердца и функциональной митральной регургитации показано динамическое эхокардиографическое исследование с кратностью не менее 1 раза в год.
3. При формировании у пациентов с ревматоидным артритом гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка целесообразен дифференцированный подход к медикаментозной терапии с учетом гемодинамических параметров левого желудочка.
4. Учитывая высокую частоту дисритмий, включая желудочковые нарушения ритма высокой градации, пациентам с гипертрофическими вариантами ремоделирования левых отделов сердца в комплекс обследования целесообразно включать 24-часовое Холтер-мониторирование ЭКГ с целью активного выявления нарушений ритма и проводимости.
5. У пациентов с ревматоидным артритом лечебные мероприятия должны быть направлены на подавление воспалительного процесса, уменьшение гипертрофии миокарда, улучшение функционального состояния левых отделов сердца.

6. Для объективизации оценки проводимой терапии необходимо динамическое наблюдение, включающее исследование маркеров воспаления, эхокардиографическое исследование сердца и Холтер-мониторирование ЭКГ.
7. С учетом высокой реактивной и личностной тревожности больных ревматоидным артритом, высокой степени переживания неблагоприятных последствий заболевания, повышенной степени нонкомплаенс в комплексном ведении больных целесообразно участие психотерапевта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Медико-психологические аспекты ревматоидного артрита/ Г.Б.Колотова, О.В.Кремлева, А.Н.Андреев, А.Г.Пирумян //Актуальные вопросы диагностики и лечения больных в Центральной городской больнице № 6: материалы научных исследований. — Екатеринбург, 1994. — С. 53-55.
2. Evaluation of life quality of patients with rheumatoid arthritis / A.Andreev, O.Kremleva, G.Kolotova, A.Perumyan // Scandinavian Journal of rheumatology. - 1994. - N Suppl. 98. - 25th Scandinavian congress of Rheumatology / Abstr. from the meeting in Lillehammer, Norway, 14, June, 1994. - Abstr. N 87. - P. 1241.
3. Колотова Г.Б. Психосоциальные факторы этиопатогенеза ревматоидного артрита / Г.Б.Колотова, О.В.Кремлева, В.В.Лозовой // Актуальные вопросы диагностики и лечения: материалы XX научно-практической конференции / Под ред. А.Н. Андреева. – Екатеринбург. –1996. - С. 53-57.
4. Немедикаментозные методы лечения в комплексной реабилитации больных с различной суставной патологией / А.Н.Андреев, В.А. Ждахина, Г.Б.Колотова, О.В.Кремлева, А.Г. Пирумян, А.А.Попов, Л.А.Соколова // Вестник УГМА. – 1997. - Вып.5. - С. 52-55.
5. Колотова Г.Б. Особенности психосоциального статуса больных ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, О.В.Кремлева, В.В.Лозовой // II Всероссийский съезд ревматологов: тез. докл. - Тула, 1997. - С. 89.

6. Роль эндогенных и экзогенных влияний на развитие психопатологических изменений и возможные пути их коррекции у больных с различной внутренней патологией / А.Н.Андреев, Э.М. Каструбин, В.М.Зубарев, Н.В. Изможерова, Я.Е. Казаков, Г.Б.Колотова, О.В.Кремлева, А.Г.Пирумян, А.А.Попов // Вестник УГМА. – Екатеринбург. – 1999. - Вып. 8. - С. 45-50.
7. Кремлева О.В. Роль психотерапии в лечении и реабилитации больных ревматоидным артритом / О.В.Кремлева, Г.Б. Колотова // Научно-практическая ревматология. – 2000. - № 4 - С. 61.
8. Колотова Г.Б. Отношение больных к лечению как фактор успешной терапии ревматоидного артрита / Г.Б.Колотова, О.В.Кремлева // Научно-практическая ревматология. – 2000. - № 4 - С. 58.
9. Ревматические заболевания /И.Ф.Гришина, Г.Б.Колотова, Л.А.Сарапульцева, Л.А.Шардина // Избранные вопросы поликлинической терапии: тактика ведения больных с патологией внутренних органов: учебное пособие/ под ред.С.А.Шардина, И.В.Лещенко.- Екатеринбург, 2001.- С.111-147.
10. Колотова Г.Б. Снижение количества и частоты госпитализаций по поводу ревматоидного артрита как эффект психотерапии / Г.Б.Колотова, О.В.Кремлева // Научно-практическая ревматология.- 2001.- №3.-С. 55.
11. Кремлева О.В. Расстройства личности у больных ревматоидным артритом / О.В.Кремлева, Г.Б.Колотова // Научно-практическая ревматология.- 2001.- №3.- С.59.
12. Колотова Г.Б. Ревматоидный артрит: неблагоприятное влияние болезни на социальные аспекты качества жизни / Г.Б. Колотова, О.В. Кремлева // Научно-практическая ревматология. – 2003.- №2 (Приложение). – С. 49.
13. Кремлева О.В. Несогласие с режимом лечения у пациентов, страдающих ревматоидным артритом: степень выраженности, частота, типы и корреляционные связи / О.В.Кремлева, Г.Б.Колотова // Терапевтический архив. – 2003. - № 5. - С. 20- 24.

14. Кремлева О.В. Нонкомплайенс при ревматоидном артрите снижается в процессе психотерапии / О.В.Кремлева, Г.Б.Колотова // Научно-практическая ревматология. – 2003. - № 2 (Приложение).- С. 49.
15. Кремлева О.В. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни / О.В. Кремлева., Г.Б. Колотова // Научно-практическая ревматология. – 2004. - № 2. – С. 14-19.
16. Результаты анализа показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ревматоидным артритом / Г.Б. Колотова, Д.Е.Завалина, И.Ф.Гришина, И.Г.Федотов // Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2006.- №3.- С. 93-94.
17. Варианты ремоделирования левого желудочка у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от принимаемой терапии / Д.Е.Завалина, Г.Б. Колотова, И.Ф.Гришина, И.Г. Федотов // Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2006.- №3.- С.92.
18. Колотова Г.Б. Диастолическая функция левого желудочка у больных ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, И.Ф.Гришина, Д.Е.Завалин //Перспективные направления развития современных медицинских технологий диагностики и лечения в условиях центральной городской больницы №6 г. Екатеринбурга: сб. науч.статей под ред. А.Н. Андреева.- Екатеринбург, 2005г.- С.104-110.
19. Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом при лечении глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами и метотрексатом / Д.Е.Завалина, Г.Б.Колотова, И.Ф.Гришина, В.А.Серебренников, И.Г.Федотов // Российский кардиологический журнал.- 2006.- №6.- С.58-63.
20. Колотова Г.Б. Морфофункциональное состояние левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, И.Ф. Гришина, Д.Е.Завалина // Научные достижения – практике: сб.науч.тр., посвященный 15-летию кафедры функциональной диагностики и интраскопии

Ставропольской государственной медицинской академии под ред. Г.Я.Хайта.- Ставрополь, 2005.- С.99-104.

21. Колотова Г.Б. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, Д.Е.Завалина, И.Ф.Гришина // Научно-практическая ревматология.- 2007.- №1.- С.22-27.

22. Цитокиновый профиль Т-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, Я.Б.Бейкин, Ю.Г.Лагерева, А.Ю.Дружинина // Актуальные проблемы лабораторной диагностики и клинической иммунологии инфекционных и соматических заболеваний: сб. науч. тр.- Екатеринбург, 2005- С. 162-164.

23. Колотова Г.Б. Ревматоидный артрит / Г.Б.Колотова // Краткое руководство по внутренним болезням: классификации, комментарии, лечение/ Под ред. А.Н.Андреева. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2000. – С.199-209.

24. Активное выявление нарушений ритма и проводимости у пациентов с ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, И.Ф.Гришина, В.А.Серебренников, С.Л.Каган // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2003.- т.2.- №3 (Приложение). - С.163.

25. Особенности функционального состояния фагоцитов периферической крови при ревматоидном артрите / Ю.Г.Лагерева, Г.Б.Колотова, Я.Б.Бейкин, С.В.Меньшиков // Клиническая лабораторная диагностика.- 2007.- №9.- С.55.

26. Колотова Г.Б. Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у больных серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, И.Ф.Гришина, В.А.Серебренников // Тез.докл.5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине.- Москва, 2007.-С.57-58.

27. Колотова Г.Б. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите/ Г.Б.Колотова, Ю.Г.Лагерева, Я.Б.Бейкин // Терапевтический архив.- 2008.- №5.- С.21-25.

28. Методические рекомендации по ведению больных ревматоидным артритом в амбулаторных условиях (для ревматологов, участковых терапевтов, врачей общей практики) / Г.Б.Колотова, Т.А.Попова, И.Ф.Гришина, Л.А.Соколова, А.А.Попов, О.В.Теплякова.- Екатеринбург, 2007.- 27 с.
29. Колотова Г.Б. Структурно-геометрические показатели левого желудочка и его систолическая функция у больных ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, Д.Е.Завалина, И.Ф.Гришина // Актуальные проблемы деятельности диагностических центров в современных условиях: материалы ежегодной конференции Диагностической медицинской ассоциации. Тула, 27-30 сентября, 2005.- Екатеринбург: АМБ, 2005.- С.83-84.
30. Колотова Г.Б. Реактивная и личностная тревожность у больных ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова // Уральский медицинский журнал.- 2008.- №5.- С.-40-44.
31. Колотова Г.Б. Нарушения ритма и проводимости у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом / Г.Б.Колотова, Гришина И.Ф. // Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2008.- №2.- С.-64-69.

Список использованных сокращений

ВО – вегетативное обеспечение

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИСИР- интегральный систолический индекс ремоделирования

ИС ЛЖ - индекс сферичности левого желудочка

КДОи – конечно- диастолический объем, индексированный

КР – концентрическое ремоделирование

КСМС - конечно-систолический миокардиальный стресс

КТ ГМЛЖ – концентрический тип гипертрофии миокарда левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия

ОЛ – опросник «Отношение к лечению»

ОНЗ – шкала оценки нарушений и затруднений

ОА - остеоартроз

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

РА РФ+ - серопозитивный ревматоидный артрит

РА РФ- - серонегативный ревматоидный артрит

ФВ – фракция выброса

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭТ ГМЛЖ – эксцентрический тип гипертрофии миокарда левого желудочка

TNF- α - фактор некроза опухолей α

IFN γ - интерферон γ

IL- интерлейкин

Th1- и Th2- субпопуляции Т-хелперов первого и второго порядка

НК – естественные киллеры

CD – кластер дифференцировки

.