

Выводы:

1. При подозрении на возможный ИЭ и атипичное его течение необходимо учитывать все возможные факторы, способные вызвать изменение клиники данного заболевания.
2. Как видно, отсутствие роста при посеве крови и видимых вегетаций на клапанах не дают оснований безапелляционно исключать ИЭ.
3. Следует помнить о возможности атипичной локализации бактериальных колоний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова Р.А. Современное течение ИЭ – нарушение микроциркуляции при нем // Республиканская научно-практическая конференция «Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней», 23.11.2012, г.Витебск, с.143.
2. Алексейчик С.Е., Новикова Р.А. Инфекционный эндокардит, Минск: «Доктор Дизайн». 2007, 56с.

DIAGNOSIS OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN ITS UP-TO-DATE COURSE
¹ Novikova R.A., ¹ Alekseichik D.S., ² Yudina O.A.

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² City Pathoanatomical Bureau, Minsk, Republic of Belarus

The main criteria of modern infectious endocarditis progression are characterized in the article. Some sophisticated cases of infectious endocarditis for diagnosis are presented. It is shown that the diagnosis of infectious endocarditis is not always based on vegetations on the valves or positive blood cultures.

Keywords: infectious endocarditis, vegetations on valves, valvular heart diseases, blood cultures.

**АНАЛИЗ АССОЦИИРОВАННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ
ГЕНА *VEGF A* С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА
У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

В.О.Омельченко, Е.А.Летягина, М.А.Королев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» (НИИ КЭЛ),
г.Новосибирск, Российская Федерация

Ревматоидный артрит является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений за счет длительно текущего воспалительного процесса, оказывающего системное действие. В статье рассматриваются причины повышенных показателей смертности при ревматоидном артрите и способ оценки предрасположенности к кардиоваскулярной патологии с помощью иммуногенетического анализа.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая смертность, атеросклероз, факторы риска, *VEGF A*, *SNP*.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1, с.4]. Возрастной профиль пациентов включает лиц трудоспособного возраста (40–55 лет). Уже на ранних стадиях в суставах начинают происходить необратимые изменения, которые приводят к инвалидизации пациента при отсутствии своевременной ди-

агностики и лечения. В мировой литературе давно известен тот факт, что при РА наблюдается увеличение показателей смертности [2; 3, с.4], преимущественно за счет исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, с.4]. В результате проведенного метаанализа 24 исследований показано, что у пациентов с РА риск смерти от ССЗ в 1,5 раза выше по сравнению с популяцией [5, с.4], в связи с чем с целью более адекватной оценки риска развития ССЗ для данной группы больных

предложено вносить повышающий коэффициент 1,5 в имеющиеся ризкометры ССЗ [6, с.5]. Все эти причины, а также широкая распространенность заболевания, которая составляет 1-2% от всей популяции, обуславливают актуальность исследований, посвященных изучению причин высокого риска развития ССЗ, а также поиску способов их ранней диагностики и профилактики.

В литературе обсуждается три основных причины увеличения сердечно-сосудистых событий при РА: а) большая распространенность традиционных факторов риска (ФР) (либо их более выраженное неблагоприятное влияние на фоне схожей с общей популяцией встречаемости), недостаточное внимание к их профилактике, б) эффекты базисной противоревматической терапии и в) различные «нетрадиционные» факторы риска, связанные с особенностями патогенетических механизмов, которые схожи с таковыми при атеросклеротическом поражении сосудов [1, с.4].

Традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ у пациентов с РА до сих пор являются объектом активных исследований. Даже с учетом того, что при анализе влияния ТФР выявлено, что они не обуславливают в полной мере высокий риск ССЗ у ревматологических пациентов [7, с.5] было бы слишком большим упрощением полностью исключить их действие на формирование течения болезни. Скорее приходится говорить о совокупном патологическом влиянии различных причин. Среди ТФР выделяют: возраст, мужской пол, курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, висцеральное ожирение, малоподвижный образ жизни.

Течение РА характеризуется аутоиммунным хроническим воспалением, которое также приводит к ускоренному развитию атеросклероза благодаря наличию у них общих патогенетических путей [8, с.5]. При этом воспалительный процесс начинается локально в синовиальной оболочке, но с течением времени факторы воспаления, проникая в кровоток, оказывают системное действие. В связи с чем в течении заболеваний могут играть значимую роль индивидуальные различия в выработке про- и противовоспалительных цито-

кинов, матриксных металлопротеиназ, факторов роста и др. Необходимость ранней диагностики и профилактического лечения обусловлена началом изменений в сосудистой стенке еще до проявления каких-либо клинических симптомов.

Наиболее доступным для выполнения и общепринятым маркером субклинического атеросклероза и предиктором ССЗ является толщина комплекса интима-медиа (КИМ), которая оценивается во время проведения УЗИ брахиоцефальных артерий. Метод характеризуется точностью и хорошей воспроизводимостью. Утолщение КИМ положительно коррелирует с наличием традиционных факторов риска и риском развития сосудистых катастроф [9, с.5], при этом у пациентов с РА показано достоверно большее утолщение ТКИМ по сравнению с группой контроля [10, с.5].

Одна из обсуждаемых теорий патогенеза РА заключается в наличии патологического ответа на факторы окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью. Суммарный вклад наследственности в формирование заболевания составляет около 60% и его значимость не вызывает сомнений [11, с.5]. На основании данных полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) определено более 100 различных участков генома, ассоциированных с РА [12-15, с.5]. Среди них присутствуют гены системы HLA [16, с.6], сигнальных путей, цитокинов и их рецепторов и антагонистов [17, с.6]. Многие из них участвуют в регуляции воспалительного процесса, в связи с чем могут также влиять на течение атеросклероза как в благоприятном, так и в неблагоприятном плане. При этом показана значимая роль фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в патогенезе РА [18, с.6]. Также была выявлена определенная ассоциированность функциональных полиморфизмов гена *VEGF* у здоровых лиц и пациентов с коронарными осложнениями атеросклероза [19, с.6], в связи с чем является актуальным анализ распространенности однонуклеотидных полиморфизмов гена *VEGF* и их ассоциации с кардиоваскулярными факторами риска у пациентов с РА.

Распределение частот генотипов *VEGF A*

Полиморфные позиции	Генотип	Частота	
		Число пациентов, n	Процент, %
VEGF-C2578A N=56	AA	12	21,4
	CA	26	46,4
	CC	18	32,1
VEGF+C936T N=56	CC	39	69,6
	CT	17	30,4

Основная часть. В рамках исследования, посвященного формированию групп высокого риска развития атеросклероза у больных ревматическими заболеваниями на основе анализа маркеров хронического воспаления и биоинформационного анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов, на промежуточном этапе обследованы 56 пациентов с РА (средний возраст 51,9±13,4 лет, доля женщин составила 85,7%). Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, верификация сосудистых рисков, определение толщины КИМ, полиморфизмов гена фактора роста сосудистого эндотелия А (VEGF-C2578A и VEGF+C936T) методом рестрикционного анализа длин продуктов амплификации. Для анализа достоверности различий между группами использовался критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок. Анализ корреляций проводился с помощью критерия Спирмана.

Распределение частот генотипов *VEGFA* представлено в таблице. Генотип ТТ для полиморфной позиции VEGF+C936T в анализируемой выборке пациентов не был обнаружен, что связано с его редкой встречаемостью и небольшим размером выборки.

При анализе ассоциаций иммуногенетических факторов с риском развития атеросклероза у больных РА, получены достоверные различия по возрасту (48,82±13,7 лет для носителей генотипа VEGF+936CC и 59,06±9,7 лет для VEGF+936CT, $p<0,05$) и толщине КИМ (0,81±0,27 мм для VEGF+936CC и 1,01±0,3 мм для VEGF+936CT, $p<0,05$) для носителей различных полиморфных позиций VEGF+C936T. Проведенный корреляционный анализ показал достоверную связь толщины КИМ с возрастом больных (критерий Спирмена=0,545, $p=0,01$), в связи с чем наиболее вероятно влияние возраста на выявленные отличия. Для показателей липидного профиля, индекса массы тела, показателями активности заболевания (индекс DAS28) достоверных различий получено не было ни для одной из полиморфных позиций.

Заключение. Важнейшим фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов у больных РА является возраст. Механизм реализации данного феномена, вероятно, связан с процессом накопления в первую очередь «традиционных» факторов риска атеросклероза. Изучение роли «нетрадиционных» факторов риска должно проводиться с учетом возрастного статуса больных и при условии адекватной коррекции классических факторов риска. Требуется дальнейшего анализа тот факт, что группы пациентов с VEGF+936CC и VEGF+936CT имеют достоверные отличия по возрасту, что может быть связано с дебютом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Р. М. Балабанова // Ревматология. Национальное руководство ; под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М., 2008. – Гл. 12. – С. 290-331.
2. Sokka, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update / T. Sokka, B. Abelson, T. Pincus // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26, №5, Suppl. 51. – P. 35-61.
3. Myasoedova, E. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality / E. Myasoedova, J. M. Davis 3rd, C. S. Crowson et al. // Curr. Rheumatol. Rep. – 2010. – Vol. 12, iss. 5. – P. 379–385.
4. Maradit-Kremers, H. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers, P. J. Nicola, C. S. Crowson et al. // Arthritis. Rheum. – 2005. – Vol. 52, iss. 3. – P. 722-732.
5. Avina-Zubieta, J. A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, H. K. Choi, M. Sadatsafavi et al. // Arthritis Care & Research. – 2008. – Vol. 59, iss. 12 – P. 1690–1697.
6. Peters, M. J. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M. J. Peters, D. P. Symmons, D. McCarey et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, iss. 2. – P. 325–331.
7. del Rincon, I. D. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / I. D. del Rincon, K. Williams, M. P. Stern, G. L. Freeman, A. Escalante // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44, iss. 12. – P. 2737–2745.
8. Pasceri, V. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis / V. Pasceri, E. T. Yeh // Circulation. – 1999. – Vol. 100, iss. 21. – P. 2124–2126.
9. Сторожаков, Г. И. Оценка толщины комплекса интима-медиа при сердечно-сосудистых заболеваниях / Г. И. Сторожаков, Ю. Б. Червякова, Г. С. Верещагина, Н. М. Федотова // Лечебное дело. – 2005. – №1. – С. 46-49.
10. Georgiadis, A. N. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients / A. N. Georgiadis, P. V. Voulgari, M. I. Argyropoulou et al. // Semin. Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 38, iss. 1. – P. 13–19.
11. MacGregor, A. J. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins / A. J. MacGregor, H. Snieder, A. S. Rigby, M. Koskenvuo, J. Kaprio, K. Aho et al. // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43, iss. 1. – P. 30–37.
12. Okada, Y. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery / Y. Okada, D. Wu, G. Trynka et al. // Nature. – 2014. – Vol. 506, iss. 7488. – P. 376-381.
13. Stahl, E. A. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci / E. A. Stahl et al. // Nat. Genet. – 2010. – Vol. 42, iss. 6. – P. 508–514.

14. Okada, Y. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population / Y. Okada et al. // Nat. Genet. – 2012. – Vol. 44, iss. 5. – P. 511–516.
15. Eyre, S. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis / S. Eyre et al. // Nat. Genet. – 2012. – Vol. 44, iss. 12. – P. 1336–1340.
16. Kurky, J. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review / J. Kurky, T. Besenyei, J. Laki, T. T. Glant, K. Mikecz, Z. Szekanecz // Clinical reviews in allergy & immunology. – 2013. – Vol. 45, iss. 2. – P. 170-179.
17. Коненков, В. И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В. И. Коненков, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1-2. – С. 11-28.
18. Марченко, Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2005. – Т. 43, №1. – С. 57-60.
19. Коненков, В. И. Полиморфизм гена фактора роста сосудистого эндотелия ФРСЭ -2578a/c в комбинации с полиморфизмами генов цитокинов среди пациентов с ревматоидным артритом / В.И.Коненков, М.А.Королев, А.В.Шевченко, В.Ф.Прокофьев, Ю.Б.Убшаева // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т.51, №3. – С.240-245.

ANALYSIS OF ASSOCIATION OF VEGF A GENE POLIMORPHISMS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Omelchenko V.O., Letyagina Ye.A., Korolyov M.A.

Scientific and Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for cardiovascular diseases and their complications due to a chronic progressing inflammatory process having a systemic effect. The causes of increased mortality in patients with rheumatoid arthritis and the way of assessing predisposition to cardiovascular disease using immunogenetic analysis are discussed in this article.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular mortality, atherosclerosis, risk factors, VEGF A, SNP.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Л.И.Омельченко, Е.Н.Муквич, В.Б.Николаенко, Т.А.Людвик, А.Н.Мацкевич

Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
НАМН Украины», г.Киев, Украина

В статье приведены результаты исследований, посвященных изучению роли нарушений липидного обмена в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) у детей. Доказано, что у больных ЮРА имеют место дислипидемия и изменения липидного состава мембран эритроцитов, коррелирующие с формой, активностью и длительностью заболевания. Проведенный корреляционный анализ позволил установить взаимозависимость между изменениями основных показателей липидного обмена и показателями активности воспалительного процесса, выраженностью нарушений функционального состояния печени, степенью дефицита витамина D, продолжительностью глюкокортикоидной терапии. Результаты исследований обосновывают необходимость мониторинга состояния липидного обмена у детей с ЮРА, особенно у пациентов с наличием нарушений функции печени и дефицитом витамина D.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, липидный обмен, витамин D.