

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний  
ендокринологічний журнал**

**Международный  
эндокринологический журнал**

**International  
journal of endocrinology**

**Mìžnarodnij endokrinologičnij žurnal**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Заснований у вересні 2005 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

**Том 14, № 1, 2018**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, РИНЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), «Наукова періодика України», Directory of Open Access Journals (DOAJ), ROAD, NLM-catalog, Open AIRE

**Імпакт-фактор РИНЦ: 0,227**





## Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 14, № 1, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018  
ISSN 2224-0721 (print)  
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,  
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією  
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,  
тел. +38 (044) 223-27-42,  
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами  
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 28 грудня 2017 р., протокол № 5..

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 19313-9/13ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 18,14  
Зам. 2018-iej-89. Тираж 3000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42  
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного  
ендокринологічного журналу»)  
<http://iej.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ООО «Ландпресс»  
ул. Алчевских, 2, г. Харьков, 61002

Головний редактор  
Володимир Іванович ПАНЬКІВ

Науковий редактор  
Тарас Миколайович БОЙЧУК

### Редакційна колегія

Авраменко Т.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Мітченко О.І. (Київ)
Боднар П.М. (Київ)	Могілевський С.Ю. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Бондаренко В.О. (Харків)	Поворознюк В.В. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Перцева Т.О. (Дніпро)
Власенко М.В. (Вінниця)	Полторацький В.В. (Харків)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Резніков О.Г. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Сергієнко О.О. (Львів)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сидорчук Л.П. (Чернівці)
Івашук О.І. (Чернівці)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Соколова Л.К. (Київ)
Козаков О.В. (Харків)	Томашевський Я.І. (Львів)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравченко В.І. (Київ)	Черенько С.М. (Київ)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Ларін О.С. (Київ)	
Луцицький Є.В. (Київ)	

### Редакційна рада

Аметов О.С. (Москва, Росія)	Шестакова М.В. (Москва, Росія)
Арістархов В.Г. (Рязань, Росія)	Dr. Agaçi F. (Тірана, Албанія)
Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)	Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Валєєва Ф.В. (Казань, Росія)	Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Вербовой А.Ф. (Самара, Росія)	Ferrannini E. (Піза, Італія)
Данилова Л.І. (Мінськ, Білорусь)	Holick M.F. (Бостон, США)
Дєдов І.І. (Москва, Росія)	Mascarenhas M.R. (Лісабон, Португалія)
Зельцер М.Ю. (Алмати, Казахстан)	Mota M. (Крайова, Румунія)
Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Узбекистан)	Nikberg I. (Мельбурн, Австралія)
Мамедов М.Н. (Москва, Росія)	Radzeviciene L. (Каунас, Литва)
Мельниченко Г.А. (Москва, Росія)	Rurik Imre (Дебрецен, Угорщина)
Мірзазаде В. (Баку, Азербайджан)	Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Романчишен А.П. (Санкт-Петербург, Росія)	Taton J. (Варшава, Польща)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Росія)	Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Трошина К.А. (Москва, Росія)	Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Zgliczynski S. (Варшава, Польща)

Відповідальні секретарі: Іван Іванович ПАВЛУНИК,  
Іван Володимирович ПАНЬКІВ

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2018  
© Заславський О.Ю., 2018



Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

International Journal of Endocrinology

Specialized reviewed  
practical-scientific journal of endocrinology

Volume 14, № 1, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,  
Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor  
Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,  
Tel. +38 (044) 223-27-42,  
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_iliyna@ukr.net

The journal is entered into the list of specific scientific publications of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 15/04/2014 № 455.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (28 December 2017, Protocol № 5).

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 18,14  
Order 2018-iej-89. Circulation 3000.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107  
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42  
E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board  
of the International Journal of Endocrinology)  
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.  
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107  
Publishing entity certificate  
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.  
Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr PANKIV

Science Editor

Taras BOYCHUK

Editorial Board

Avramenko T.V. (Kyiv)	Mankovsky B.M. (Kyiv)
Bobyriova L.Ye. (Poltava)	Mitchenko O.I. (Kyiv)
Bodnar P.M. (Kyiv)	Mogilevsky S.Y. (Kyiv)
Bolshova O.V. (Kyiv)	Pasiechko N.V. (Ternopil)
Bondarenko V.O. (Kharkiv)	Povorozniuk V.V. (Kyiv)
Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)	Pashkovska N.V. (Chernivtsi)
Veselovska Z.F. (Kyiv)	Pertseva T.O. (Dnipro)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia)	Poltorak V.V. (Kharkiv)
Gendeleka H.F. (Odesa)	Reznikov O.H. (Kyiv)
Goncharova O.A. (Kharkiv)	Sergienko O.O. (Lviv)
Zelinska N.B. (Kyiv)	Sydorchuk L.P. (Chernivtsi)
Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)	Sirenko Yu.M. (Kyiv)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)	Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk)
Kyryliuk M.L. (Kyiv)	Sokolova L.K. (Kyiv)
Kozakov O.V. (Kharkiv)	Tomashevskiy Ya.I. (Lviv)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv)	Tronko M.D. (Kyiv)
Korpachev V.V. (Kyiv)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv)
Kravchenko V.I. (Kyiv)	Cherenko S.M. (Kyiv)
Kravchun N.O. (Kharkiv)	Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)
Larin O.S. (Kyiv)	
Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)	

Editorial Council

Ametov O.A. (Moscow, Russia)	Shestakova M.V. (Moscow, Russia)
Aristarkhov V.G. (Ryazan, Russia)	Dr. Agaçi F. (Tirana, Albania)
Bazarbekova R.B. (Almaty, Kazakhstan)	Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Valeeva F.V. (Kazan, Russia)	Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)	Ferrannini E. (Pisa, Italy)
Danilova L.I. (Minsk, Belarus)	Holick M.F. (Boston, USA)
Dedov I.I. (Moscow, Russia)	Mascarenhas M.R. (Lisbon, Portugal)
Zeltser M.Yu. (Almaty, Kazakhstan)	Mota M. (Craiova, Romania)
Ismailov S.I. (Tashkent, Uzbekistan)	Nikberg I. (Melbourne, Australia)
Mamedov M.N. (Moscow, Russia)	Radzeviciene L. (Kaunas, Lithuania)
Melnichenko G.A. (Moscow, Russia)	Rurik Imre (Debrecen, Hungary)
Mirzazade V. (Baku, Azerbaijan)	Standl E. (Munich, Germany)
Mokhort T.V. (Minsk, Belarus)	Szabolcs I. (Budapest, Hungary)
Romanchishen A.P. (Saint-Petersburg, Russia)	Taton J. (Warsaw, Poland)
Sviridenko N.Yu. (Moscow, Russia)	Tkáč Ivan (Košice, Slovakia)
Troshina K.A. (Moscow, Russia)	Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
	Zgliczynski S. (Warsaw, Poland)

Executive secretary *Ivan PAVLUNYK, Ivan PANKIV*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2018  
© Zaslavsky O.Yu., 2018

УДК 616.72-002.77-036.65-02:616.1/.4]-008.9-08:575.113.2

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127086

Букач О.П.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## Динаміка гострофазових показників у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму гена T-786C eNOS під впливом лікування

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):20-25. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127086

**Резюме. Актуальність.** Розробка сучасних підходів до фармакотерапії ревматоїдного артрити (РА) у поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО), цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2) та артеріальною гіпертензією (АГ) залишається актуальною на сьогодні. **Мета.** Дослідження динаміки гострофазових показників під впливом лікування хворих на РА у поєднанні з АО, ЦД 2 та АГ залежно від поліморфізму гена T-786C ендотеліальної NO-синтази (eNOS). **Матеріали та методи.** Етап скринінгу пройшли 60 хворих на РА та 20 практично здорових осіб. Поліморфізм гена eNOS (rs2070744) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції, а при оцінюванні ефективності лікування брали до уваги наявність коморбідної патології. **Результати.** Під впливом лікування вміст гострофазових показників запалення знизився: рівень С-реактивного білка у носіїв несприятливого СС-генотипу — на 30,74 % ( $p = 0,002$ ), ТТ-генотипу — на 44,16 % та ТС-генотипу — на 32,21 % ( $p < 0,001$ ). Вміст ревматоїдного фактора зменшився у носіїв ТТ-генотипу на — 49,66 % ( $p < 0,001$ ), ТС-генотипу — на 26,46 % ( $p < 0,001$ ) та СС-генотипу — на 29,75 % ( $p < 0,001$ ). Рівень антитіл до циклічного цитрулінового пептиду знижувався лише серед носіїв ТТ-генотипу на 10,79 % ( $p < 0,05$ ). Вміст антистрептолізину-О вірогідно зменшився у носіїв Т-алелі на 14,07 і 21,44 %, без статистично значущої переваги у носіїв СС-генотипу ( $p > 0,05$ ). Рівні серомукоїду та сіалового тесту знизились у носіїв СС-генотипу на 19,52 % ( $p < 0,05$ ) і 24,56 % ( $p < 0,05$ ), у носіїв ТТ-генотипу — на 13,84 % ( $p < 0,05$ ) і 18,71 % ( $p < 0,05$ ) та ТС-генотипу — на 18,49 % ( $p < 0,05$ ) і 22,89 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. **Висновки.** Після проведеного лікування зниження вмісту гострофазових показників запалення у носіїв ТТ-генотипу було найбільш суттєвим.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит; абдомінальне ожиріння; цукровий діабет типу 2; артеріальна гіпертензія; гострофазові показники; ген T-786C eNOS; лікування

### Вступ

Забезпечення належної якості життя, збільшення його тривалості та зниження непрацездатності й смертності у хворих на ревматоїдний артрит (РА) залишається невирішеною проблемою [1, 2]. Досягнення даної мети залежить від вчасно проведеної діагностики та раціонально підібраних схем фармакотерапії [3], насамперед за допомогою хворобомодифікуючих протиревматичних

препаратів (ХМПП), нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкокортикостероїдів (ГКС) [3–5]. Через те, що фармакотерапія не завжди призводить до ремісії, не зупиняє прогресування захворювання та поряд з цим має ряд побічних ефектів, які спричиняють виникнення супутніх захворювань, обтяжуючи клінічний перебіг і ускладнюючи діагностику РА, сьогодні постає питання щодо оптимізації методів лікування

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2018  
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Букач Ольга Петрівна, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: bukach06@gmail.com

For correspondence: O.P. Bukach, State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Theatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: bukach06@gmail.com

РА в поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО), цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2) та артеріальною гіпертензією (АГ), які мало висвітлені у вітчизняній і зарубіжній літературі.

Для досягнення оптимального ефекту лікування РА необхідно дотримуватись мультидисциплінарного підходу, що включає, крім фармакоterapiї, підвищення рівня освіти пацієнта щодо свого захворювання, дієтотерапію, психотерапію, лікувальну фізкультуру, фізіотерапію, санаторно-курортне лікування та хірургічну корекцію суглобів [5].

Згідно із сучасною лікувальною парадигмою, основою патогенетичного лікування є ХМПРТ, що повинна призначатись на етапі раннього і дуже раннього РА [6] з метою досягнення ремісії або мінімальної активності захворювання та запобігання деструкції суглоба [7–9].

У наш час рекомендують ранню агресивну базисну терапію, що швидко пригнічує імунзапальний процес, завдяки чому виникає висока ймовірність досягнення стійкої ремісії [7].

**Мета дослідження** — дослідити динаміку гострофазових показників під впливом лікування хворих на РА у поєднанні з АО, ЦД 2 та АГ залежно від поліморфізму гена T-786C ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

## Матеріали та методи

Перспективним дослідженням було охоплено 60 хворих на РА, середній вік  $48,03 \pm 14,91$  року, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Найчастіше виникнення РА без супутньої патології спостерігали в осіб віком 30–49 років. Однак при виявленні коморбідної патології, а саме АГ, АО та ЦД 2, пік дебюту РА припадає на вікову категорію 50–69 років. Встановлювали діагноз РА згідно з критеріями Американського коледжу ревматологів і Європейської антиревматичної ліги 2010 року (ACR/EULAR 2010), а коморбідних захворювань — згідно з відповідними настановами та наказами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України: АГ — згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., при підвищенні АТ більше за 140/90 мм рт.ст. [10]; ЦД 2 — відповідно до рекомендацій Міжнародної діабетичної федерації, наказу МОЗ України № 1138 від 21.12.2012 р.; АО — на підставі наказу МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р. [11]. Ведення хворого на РА проводилось відповідно до уніфікованого протоколу «Ревматоїдний артрит», наказу МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. [2]. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб без вірогідних відмінностей за віковим та статевим розподілом.

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: загальноклінічних, антропометричних, лабораторних, молекулярно-генетичних, інструментальних (рентгенографія суглобів кистей і стоп, електрокардіографія у дванадцяти відведеннях, офісне вимірювання артеріального тиску (АТ)).

Гострофазові показники — С-реактивний білок (СРБ), антистрептолізин-О (АСЛ-О), ревматоїдний фактор (РФ) — визначали у сироватці крові за допомогою набору фірми ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна). Метод був заснований на взаємодії білка зі специфічними моноклональними антитілами, які адсорбовані на поліестеролових латексних частинках. Поява аглютинації вказує на позитивний результат тесту.

Для визначення поліморфних варіантів гена eNOS T-786C (rs2070744) виділено геномну ДНК із венозної крові обстежуваних за допомогою комерційної тест-системи «innuPREP Blood DNA Mini Kit» (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів методом полімеразної ланцюгової реакції. У подальшому застосовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами з аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Обробляли отримане зображення в програмі Vitran.

Усі досліджувані хворі на РА отримували стандартне лікування відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» [11]. Базисна терапія РА включала ХМПРТ — метотрексат (EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Австрія) у дозі 7,5–15 мг на тиждень залежно від активності захворювання та рентгенологічної стадії, при низькій активності — 7,5 мг на тиждень; при помірній — 10 мг на тиждень і при високій активності — 15 мг на тиждень; фолієва кислота (ПАО «Київський вітамінний завод», Україна) у половинній дозі метотрексату не раніше ніж через добу та не пізніше ніж за добу до прийому даного препарату; ГКС — метилпреднізолон (медрол, Pfizer, Італія) у дозі 15–20 мг із поступовим зниженням її на 2,5 мг на тиждень до підтримуючої дози 2,5–5 мг під час загострення при другому ступені активності та 30–40 мг при третьому ступені активності захворювання; НПЗП застосовували при клінічній необхідності: мелоксикам (моваліс, Boehringer Ingelheim International GmbH, Німеччина) у дозі 15 мг внутрішньом'язово № 10 з переходом на пероральний прийом по 7,5 мг 1 раз на добу; препарати кальцію (цитра-кальцеїн, Bayer AG, Іспанія/Німеччина) по 1 таблетці двічі на добу, або кальцій-D<sub>3</sub> Нікомед (Takeda AS, Норвегія) по 1 таблетці двічі на добу.

Зважаючи на наявність супутньої патології, а саме АГ, АО та ЦД 2, було запропоновано з метою оцінки ефективності лікування супутньої патології включити до базисної терапії антигіпертензивну терапію, статин і метаболічну терапію: блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) — телмісартан (телмісартан-Ратіофарм, АТ «Фармацевтичний завод ТЕВА», Угорщина) у дозі 80 мг 1 раз на день зранку під контролем АТ; розувастатин (КРКА d.d., Ново Место, Словенія) у дозі 20 мг 1 раз на добу ввечері після їжі, а носіям СС-генотипу — 40 мг 1 раз на добу ввечері після їжі; L-аргінін гідрохлорид (тівор-

тін, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) 4,2 % 100 мл внутрішньовенно № 10 з переходом на пероральний прийом L-аргініну аспартату по 5 мл тричі на добу протягом одного місяця, а носіям мутантного СС-генотипу по 15 мл тричі на день.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм IBM SPSS Statistics® 23.0 та MS® Excel® 2007. Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибірково-го t-критерію Student або U-критерію Wilcoxon — Mann — Whitney (при нерівномірному розподілі); для залежних вибірок — парного t-критерію Student або t-критерію Wilcoxon, відповідно. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

## Результати

За гендерним розподілом переважали жінки — 43 (71,67 %) особи, чоловіків — 17 (28,33 %), без суттєвої різниці між досліджуваними групами.

Тривалість захворювання у хворих на РА перебувала в межах від одного до 32 років і в середньому становила  $11,55 \pm 1,92$  року.

Під впливом лікування вміст гострофазових показників запалення зазнавав суттєвих змін (табл. 1). Рівень СРБ у носіїв несприятливого СС-генотипу після лікування знижувався на 30,74 % ( $p = 0,002$ ), ТТ-генотипу — на 44,16 % ( $p < 0,001$ ) та ТС-генотипу — на 32,21 % ( $p < 0,001$ ), однак перевищував аналогічний показник у власників ТТ-генотипу

**Таблиця 1. Динаміка гострофазових показників запалення, ураження суглобів, сполучної тканини після лікування у крові хворих на РА залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744)**

Генотип гена eNOS у хворих		СРБ, мг/дл	РФ, МО/мл	АЦЦП, Од/мл
Контроль		$3,10 \pm 0,66$	$10,37 \pm 0,31$	Не визначали
ТТ, n = 29	До лікування	$23,89 \pm 4,96$ $p < 0,001$	$42,89 \pm 18,77$ $p = 0,049$	$99,86 \pm 39,59$
	Після лікування	$13,34 \pm 1,77$ $p, p_1 < 0,001$	$21,59 \pm 7,57$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	$89,09 \pm 23,64$ $p_1 < 0,05$
ТС, n = 23	До лікування	$29,37 \pm 2,96$ $p < 0,001$	$26,83 \pm 6,88$ $p = 0,01$ $p_1 < 0,001$	$109,05 \pm 34,02$
	Після лікування	$19,91 \pm 2,66$	$19,73 \pm 3,56$	$100,62 \pm 25,61$ $p_1 < 0,05$
СС, n = 6	До лікування	$35,20 \pm 7,05$ $p < 0,001$	$40,67 \pm 11,79$ $p = 0,004$	$128,24 \pm 28,99$
	Після лікування	$24,38 \pm 5,15$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,002$	$28,57 \pm 6,84$ $p = 0,006$ $p_1 = 0,001$	$117,43 \pm 27,16$ $p_1 < 0,001$

**Примітки:** СРБ — С-реактивний білок; РФ — ревматоїдний фактор; АЦЦП — антитіла до циклічного цитрулінового пептиду;  $p$  — вірогідність різниць показників із групою контролю;  $p_1$  — вірогідність різниць між показниками до та після лікування.

**Таблиця 2. Динаміка гострофазових показників запалення, ураження суглобів, сполучної тканини після лікування у крові хворих на РА залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744)**

Генотипи гена eNOS у хворих		АСЛ-О, МО/мл	Сіаловий тест, ум.од.	Серомукоїд, ум.од.
Контроль		$68,40 \pm 14,77$	$150,00 \pm 15,09$	$3,37 \pm 0,51$
ТТ, n = 29	До лікування	$214,48 \pm 25,79$ $p < 0,001$	$234,96 \pm 20,42$ $p < 0,001$	$323,76 \pm 53,57$ $p < 0,001$
	Після лікування	$184,31 \pm 5,99$ $p_1 = 0,019$	$202,45 \pm 6,71$ $p, p_1 < 0,001$	$263,17 \pm 14,54$ $p_1 < 0,001$
ТС, n = 23	До лікування	$223,91 \pm 27,43$ $p < 0,001$	$250,13 \pm 21,03$ $p < 0,001$	$344,69 \pm 65,55$ $p < 0,001$
	Після лікування	$175,91 \pm 7,21$ $p_1 < 0,001$	$203,87 \pm 6,48$ $p, p_1 < 0,001$	$265,78 \pm 21,65$ $p_1 < 0,001$
СС, n = 6	До лікування	$202,50 \pm 6,61$ $p < 0,001$	$261,25 \pm 18,50$ $p < 0,001$	$339,00 \pm 40,71$ $p = 0,007$
	Після лікування	$189,00 \pm 5,70$ $p_{ТС} > 0,05$	$210,25 \pm 11,05$ $p < 0,05$	$255,75 \pm 20,46$ $p_1 < 0,05$

**Примітки:** АСЛ-О — антистрептолізин-О;  $p$  — вірогідність різниць показників із групою контролю;  $p_1$  — вірогідність різниць між показниками до та після лікування;  $p_{ТС}$  — вірогідність різниць показників після лікування із носіями ТС-генотипу.

в 1,83 раза ( $p < 0,001$ ), а у носіїв ТС-генотипу — в 1,22 раза ( $p < 0,05$ ). Незважаючи на позитивну динаміку, вміст СРБ у контрольній групі був нижчий у 4,30–7,86 раза. При оцінці вмісту РФ було виявлено його зниження у носіїв ТТ-генотипу на 49,66 % ( $p < 0,001$ ), ТС-генотипу — на 26,46 % ( $p < 0,001$ ) та у носіїв мутантного СС-генотипу — на 29,75 % ( $p < 0,001$ ). Рівень показника ранньої діагностики РА — антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) знижувався лише у носіїв ТТ-генотипу — на 10,79 % ( $p < 0,05$ ).

Вміст АСЛ-О після лікування вірогідно зменшився в усіх генотипах аналізованого гена зі статистично значущою різницею у власників Т-алелі на 14,07 % ( $p_{\text{ТТ}} = 0,019$ ) і 21,44 % ( $p_{\text{ТС}} < 0,001$ ), без статистично значущої переваги у носіїв СС-генотипу ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Встановлено, що рівні серомукоїду та сіалового тесту знизились із вірогідно значущою перевагою у носіїв СС-генотипу на 19,52 % ( $p < 0,05$ ) і 24,56 % ( $p < 0,05$ ), у носіїв ТТ-генотипу — на 13,84 % ( $p < 0,001$ ) і 18,71 % ( $p < 0,001$ ) і ТС-генотипу — на 18,49 % ( $p < 0,001$ ) і 22,89 % ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Отже, після проведеного лікування зниження вмісту гострофазових показників запалення у носіїв ТТ-генотипу було найбільш суттєвим.

## Обговорення

Проведені нами дослідження узгоджуються з низкою закордонних розробок, в яких досліджується поліморфізм гена T-786C eNOS у хворих на РА, що дає нам можливість визначити генетично-молекулярні впливи даного гена на розвиток РА та супутньої патології, визначити групу ризику, провести ранню діагностику, профілактику та корекцію лікування цього захворювання.

За результатами дослідження BEST найкращий терапевтичний ефект у хворих на РА настає при комплексній терапії завдяки застосуванню ХМПРП, НПЗП та ГКС, при якому було виявлено швидкий клінічний ефект, сповільнення прогресування деструкції суглобів і високий відсоток розвитку ремісії за критеріями EULAR [12].

Беручи до уваги наявність АГ, АО та ЦД 2 у хворих на РА під впливом ХМПРТ, у схему лікування було включено антигіпертензивний препарат, статин і метаболічну терапію. Так, за результатами досліджень INNOVATION та ONTARGET було підтверджено усі плейотропні ефекти БРА II телмісартану, який крім зниження рівня АТ підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, цим самим сприяє розвитку ЦД 2 [13, 14], посилює активність мітохондрій, що запобігає розвитку ожиріння, дисфункції ендотелію [15, 16] та здійснює протизапальний ефект, який реалізується через зниження рівня гострофазових показників і прозапальних цитокінів [17–19].

Рациональним є використання в лікувальній програмі L-аргініну, оскільки NO сприяє імунному захисту організму, виконуючи роль імунорегулятору. За результатами досліджень, які включали 387 па-

цієнтів, пероральний прийом L-аргініну протягом у середньому чотирьох тижнів сприяє статистично значущому зниженню систолічного та діастолічного АТ, гострофазових показників та поліпшує функціональний стан ендотелію, що значно зменшує ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень і подій [14, 20].

У нашому дослідженні під час аналізу показників системного запалення у хворих на РА залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) після проведеного лікування було виявлено зменшення інтенсивності запальної реакції, щомала позитивну динаміку з перевагою у носіїв Т-алелі.

Враховуючи вищенаведене, корекція лікувальної тактики надасть можливість підвищити ефективність лікування хворих на РА залежно від поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744), покращить прогнозування появи тяжкого перебігу даного захворювання, їх ранню діагностику.

## Висновки

1. При лікуванні хворих на РА необхідно враховувати наявність коморбідної патології та поліморфізм гена T-786C ендотеліальної NO-синтази.

2. Ефективність запропонованої терапії досягається шляхом призначення на тлі хворобомодифікуючої протиревматичної терапії блокатора рецептора ангіотензину II, статину та метаболічного препарату телмісартан у дозі 80 мг на добу, розувастатину у дозі 10 мг на добу та L-аргініну (тівортін) внутрішньовенно в дозі 100 мл упродовж семи днів з переходом на пероральне застосування в дозі 5 мл тричі на добу впродовж одного місяця, а у носіїв СС-генотипу доцільно збільшити дозу та тривалість лікування вдвічі (телмісартан у дозі 80 мг 1 раз на добу, розувастатин у дозі 20 мг 1 раз на добу та тівортін у дозі 15 мл тричі на добу), що сприяє усуненню імунної відповіді на системне запалення шляхом зниження рівня СРБ та РФ у носіїв ТТ-генотипу на 44,16 % і 49,66 %; ТС-генотипу — на 32,21 і 26,46 % та несприятливого СС-генотипу — на 30,74 і 29,75 %. Рівень АЦЦП знижувався лише у носіїв ТТ-генотипу на 10,79 % ( $p < 0,05$ ).

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Myasoyedova EE. The prevalence and risk factors of arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheska-ya revmatologiya*. 2012;51(2):31-34. (in Russian).
2. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical aid and medical rehabilitation: Rheumatoid arthritis. Kyiv; 2014. 45 p. (in Ukrainian).
3. Kovalenko VM. Optimisation of swelling and inflammatory joint syndromes' treatment in patients with rheumatic joint diseases: the evidence-based data and experience in Ukraine. *Ukrain's'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2011;44(2):43-47. (in Ukrainian).

4. Gavrilenko TI, Il'yash MG, Mitchenko OI, et al. The role of vascular endothelial growth factor in development of inflammation and immunological react in patients with early rheumatoid arthritis. *Ukrai 'ns 'kij revmatologichnyj zhurnal*. 2012;49(3):58-63. (in Ukrainian).
5. Iaremenko OB, Mykytenko GM. The influence of comorbidity and extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis on the efficacy and tolerability of syntetic disease modifying antirheumatic drugs. *Ukrai 'ns 'kij revmatologichnyj zhurnal*. 2015;1(59):28-35. (in Russian).
6. Albrecht K. Gender-specific differences in comorbidities of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2014 Sep;73(7):607-14. doi: 10.1007/s00393-014-1410-3. (in German).
7. Kovalenko VN, Golovach IYu, Bortkevych OP. Current objectives for target treatment of rheumatoid arthritis: from monoclonal antibodies to blockers of signaling pathways molecules. *Ukrai 'ns 'kij revmatologichnyj zhurnal*. 2012;49(3):5-15. (in Russian).
8. Konenkov VI, Korolev MA, Shevchenko AV, et al. Genetic factors of angiogenic dysregulation in women with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskij arkhiv*. 2013;85(5):16-23. (in Russian).
9. Muravyev YuV. Methotrexate dosage in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):456-459. (in Russian).
10. Ministry of Health of Ukraine. Order № 384 dated May 24, 2012. On approval and implementation of medical-technological documents for the standardization of medical assistance in arterial hypertension. Available from: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html). Accessed: May 24, 2012. (in Ukrainian).
11. Ministry of Health of Ukraine. Order № 263 dated April 11, 2014. On approval and implementation of medical-technological documents for the standardization of medical assistance in rheumatoid arthritis. Available from: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140411\\_0263.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140411_0263.html). Accessed: April 11, 2014. (in Ukrainian).
12. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1977-85. doi: 10.3899/jrheum.130493.
13. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493.
14. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
15. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis to tumor necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1860-1869. doi: 10.1093/rheumatology/kes131.
16. Huffman MD, Lloyd-Jones DM, Ning H, et al. Quantifying options for reducing coronary heart disease mortality by 2020. *Circulation*. 2013 Jun 25;127(25):2477-2484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000769.
17. Ivanov VP. Angiotensin II receptor blockers: aspects of clinical use in therapeutic practice. *Ukrainian Medical Journal*. 2013;93(1):97-101. (in Ukrainian).
18. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of telmisartan for flow-mediated dilatation. *Hypertens Res*. 2014 Sep;37(9):845-51. doi: 10.1038/hr.2014.81.
19. Zegkos T, Kitis G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016 Jun;8(3):86-101. doi: 10.1177/1759720X16643340.
20. Pekhenko VS. Features nitrogen metabolism in patients with rheumatoid arthritis, combined with hypertension and its changes in different types of medication. *Scientific Issue Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University Series: Biology*. 2016;66(2):85-90. (in Ukrainian).

Отримано 30.11.2017 ■

Букач О.П.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

### Динамика острофазовых показателей у больных ревматоидным артритом в сочетании с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма гена T-786C eNOS под влиянием лечения

**Резюме.** *Актуальность.* Разработка современных подходов к фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), сахарным диабетом типа 2 (СД 2) и артериальной гипертензией (АГ) остается актуальной на сегодня. *Цель.* Исследование динамики острофазовых показателей под влиянием лечения больных РА в сочетании с АО, СД 2 и АГ в зависимости от полиморфизма гена T-786C эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). *Материалы и методы.* Этап скрининга прошли 60 больных РА и 20 практически здоровых лиц. Полиморфизм гена eNOS (rs2070744) определяли методом полимеразной цепной реакции, а при оценке эффективности лечения учитывали наличие коморбидной пато-

логии. *Результаты.* Под влиянием лечения содержание острофазовых показателей воспаления снизилось: уровень С-реактивного белка у носителей неблагоприятного СС-генотипа — на 30,74 % (p = 0,002), ТТ-генотипа — на 44,16 % и ТС-генотипа — на 32,21 % (p < 0,001). Содержание ревматоидного фактора уменьшилось у носителей ТТ-генотипа на 49,66 % (p < 0,001), ТС-генотипа — на 26,46 % (p < 0,001) и СС-генотипа — на 29,75 % (p < 0,001). Уровень антител к циклическому цитрулиновому пептиду снижался только среди носителей ТТ-генотипа на 10,79 % (p < 0,05). Содержание антистрептолизина-О достоверно уменьшилось у носителей Т-аллели на 14,07 и 21,44 %, без статистически значимого преимущества — у носителей



СС-генотипа ( $p > 0,05$ ). Уровні серомукоїда і сialового теста знизились у носіїв СС-генотипа на 19,52 % ( $p < 0,05$ ) і 24,56 % ( $p < 0,05$ ), у носіїв ТТ-генотипа — на 13,84 % ( $p < 0,05$ ) і 18,71 % ( $p < 0,05$ ) і ТС-генотипа — на 18,49 % ( $p < 0,05$ ) і 22,89 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. **Висновки.** Після проведеного лікування зниження محتوا

острофазових показателів запалення у носіїв ТТ-генотипа було найбільш суттєвим.

**Ключевые слова:** ревматоїдний артрит; абдоминальне ожиріння; цукровий діабет типу 2; артеріальна гіпертензія; острофазові показателі; ген Т-786С eNOS; лікування

O.P. Bukach

State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

### Dynamics of acute phase indices in patients with rheumatoid arthritis combined with abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension depending on T-786C eNOS gene polymorphism following treatment

**Abstract. Background.** The development of modern approaches to the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA) associated with abdominal obesity (AO), type 2 diabetes mellitus (DM 2) and arterial hypertension (AH) remains relevant today. The purpose of the study was to investigate the dynamics of acute-phase indices following treatment in patients with RA combined with AO, DM 2 and AH, depending on the T-786C gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS). **Materials and methods.** Sixty patients with RA and 20 apparently healthy persons passed the stage of screening. The polymorphism of the eNOS gene (rs2070744) was determined by polymerase chain reaction, and when evaluating the efficacy of treatment, the presence of comorbid pathology was taken into account. **Results.** Following treatment, the content of acute phase inflammation indices decreased: C-reactive protein in carriers of unfavorable CC-genotype — by 30.74 % ( $p = 0.002$ ), TT-genotype — by 44.16 %, and TC-genotype — by 32.21 % ( $p < 0.001$ ). The level

of the rheumatoid factor decreased in the carriers of the TT-genotype by 49.66 % ( $p < 0.001$ ), TC-genotype — by 26.46 % ( $p < 0.001$ ) and CC-genotype — by 29.75 % ( $p < 0.001$ ). The content of cyclic citrullinated peptide antibodies reduced only among carriers of the TT-genotype — by 10.79 % ( $p < 0.05$ ). The level of antistreptolysin O has probably decreased by 14.07 and 21.44 %, with no statistically significant advantage in CC-genotype carriers ( $p > 0.05$ ). The content of seromucoid and serum test parameters reduced in CC-genotype carriers by 19.52 ( $p < 0.05$ ) and 24.56 % ( $p < 0.05$ ), in carriers of the TT-genotype — by 13.84 ( $p < 0.05$ ) and 18.71 % ( $p < 0.05$ ) and TC-genotype — by 18.49 ( $p < 0.05$ ) and 22.89 % ( $p < 0.001$ ), respectively. **Conclusions.** After the treatment, the reduction in the content of the acute phase inflammation indices in the carriers of the TT-genotype was the most significant.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; abdominal obesity; type 2 diabetes mellitus; arterial hypertension; acute phase indices; T-786C eNOS gene; treatment