

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 3, 2023

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
Допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмаллінколат (тип А), гідроксид додецилової ларциліни.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до дієвої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Неповноцінний гіпертиреоз будь-якого походження. Неповноцінна недостатність кори надниркових залоз. Неповноцінна недостатність щитовидної залози (що призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиростатичного засобу протипоказані.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не змінює, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при значному швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливі виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і, рідко, анафілаксія. У окремих випадках, при розвитку анафілактичного шоку та ін. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ. За рецептом.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво - БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІН УКРАЇНА ТОВ

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; оприлюднені та записані в протоколі раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ. Р.Д. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020, № 2313; L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Д. № UA/8133/01/03; L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Д. № UA/8133/01/04; L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.Д. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020, № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препарату L-ТИРОКСИН 50/100, БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020, № 2313.
5. Patel H, Salsop A, Dansasseau R, Saks A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;254(1-2):35-43. doi: 10.1016/S0378-5173(03)00387-9. PMID:12972324.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.



Том 19,
№ 3,
2023

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 3, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global
Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog,
NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 3, 2023

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 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

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.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 27.04.2023 р., протокол № 12

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 19313-9113ПР. Видано Державною реєстрацій-
ною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 12,09
Тираж 3 000 прим. Зам. 2023-iej-131.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Бойчук Тарас Миколайович (Чернівці, Україна)

Заступник головного редактора

Андрієць Оксана Анатоліївна (Чернівці, Україна)

Мовний редактор

Зелінська Наталія Борисівна (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

- | | |
|--|--|
| Большова О.В. (Київ, Україна) | Сіренко Ю.М. (Київ, Україна) |
| Бондаренко В.О. (Харків, Україна) | Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна) |
| Вернигородський В.С. (Вінниця, Україна) | Соколова Л.К. (Київ, Україна) |
| Власенко М.В. (Вінниця, Україна) | Товкай О.А. (Київ, Україна) |
| Генделека Г.Ф. (Одеса, Україна) | Тронько М.Д. (Київ, Україна) |
| Гончарова О.А. (Харків, Україна) | Урбанович А.М. (Львів, Україна) |
| Дідушко О.М. (Івано-Франківськ, Україна) | Хижняк О.О. (Харків, Україна) |
| Караченцев Ю.І. (Харків, Україна) | Юзвенко Т.Ю. (Київ, Україна) |
| Кирилюк М.Л. (Київ, Україна) | Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва) |
| Кобиляк Н.М. (Київ, Україна) | Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран) |
| Козаков О.В. (Харків, Україна) | Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща) |
| Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна) | Prof. Holick M. (Бостон, США) |
| Кравченко В.І. (Київ, Україна) | Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія) |
| Кравчун Н.О. (Харків, Україна) | Prof. Mota M. (Крайова, Румунія) |
| Луцицький Є.В. (Київ, Україна) | Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція) |
| Маньковський Б.М. (Київ, Україна) | As. Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва) |
| Мітченко О.І. (Київ, Україна) | Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина) |
| Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна) | Prof. Tkáč I. (Міннеаполіс, США) |
| Перцева Н.О. (Дніпро, Україна) | Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія) |
| Резніков О.Г. (Київ, Україна) | Prof. P. Zimmet (Мельбурн, Австралія) |
| Сергієнко О.О. (Львів, Україна) | |

Відповідальний секретар

Паньків Іван Володимирович (Чернівці, Україна)

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, 2023
© Заславський О.Ю., 2023



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 19, № 3, 2023

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 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

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» (27.04.2023, Protocol № 12)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 19313-9113HP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06.09.2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 12,09
Circulation 3000. Order 2023-iej-131.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Tel.: +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board

of the International Journal of Endocrinology)

<https://iej.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Science Editor

Taras Boychuk (Chernivtsi, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Oksana Andriets (Chernivtsi, Ukraine)

Language Editor

Natalia Zelinska (Kyiv, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko V.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia, Ukraine)

Vlasenko M.V.
(Vinnytsia, Ukraine)

Gendeleka H.F. (Odesa, Ukraine)

Goncharova O.A.
(Kharkiv, Ukraine)

Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Karachentsev Yu.I.
(Kharkiv, Ukraine)

Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)

Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)

Kozakov O.V. (Kharkiv, Ukraine)

Komisarenko Yu.I.
(Kyiv, Ukraine)

Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kravchun N.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv, Ukraine)

Mankovsky B.M.
(Kyiv, Ukraine)

Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)

Pasiechko N.V.
(Ternopil, Ukraine)

Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)

Reznikov O.H. (Kyiv, Ukraine)

Sergienko O.O. (Lviv, Ukraine)

Sirenko Yu.M. (Kyiv, Ukraine)

Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)

Tovkai O.A. (Kyiv, Ukraine)

Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)

Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)

Khyzhniak O.O.
(Kharkiv, Ukraine)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv, Ukraine)

Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania)

Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)

Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M. (Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.
(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece)

As. Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.
(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.
(Minneapolis, USA)

Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland)

Prof. P. Zimmet
(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Ivan Pankiv (Chernivtsi, Ukraine)

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, 2023
© Zaslavsky O. Yu., 2023

УДК 616-056.52+616.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1273>Букач О.П. , Буздуган І.О. , Волошина Л.О. 

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Вплив лікування на генетичні предиктори та якість життя хворих на ревматоїдний артрит із цукровим діабетом типу 2, артеріальною гіпертензією та ожирінням

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(3):206-214. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1273

Резюме. Актуальність. Захворювання сполучної тканини, зокрема ревматоїдний артрит (РА), характеризуються прогресуючим пошкодженням суглобів і поліморфізмом позасуглобових уражень, які впливають на якість життя (ЯЖ). Широке впровадження базисної терапії шляхом застосування хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів має позитивні соціальні наслідки, проте набутий досвід свідчить про неможливість досягнення стійкої ремісії захворювання або зниження активності автоімунного запалення на тлі їх застосування з різних причин. Однією із цих причин є наявність коморбідної патології, що потребує персоналізованого підходу до кожного пацієнта. **Мета:** дослідити якість життя пацієнтів з РА у поєднанні із цукровим діабетом типу 2 (ЦД2), артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням залежно від поліморфізму T-786C промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту. **Матеріали та методи.** Проведене лабораторне й інструментальне обстеження 110 пацієнтів на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Державного закладу «Референс-центр з молекулярно-генетичного дослідження МОЗ України». **Результати.** При оцінці ЯЖ у досліджуваних групах встановили зниження показників за всіма шкалами. Так, при РА в поєднанні з АГ та ожирінням PF була нижче в 1,73 раза, RP — в 1,97 раза, BP — в 1,44 раза, SF — в 1,46 раза, MH — в 1,26 раза, RE — в 1,66 раза, GH — в 1,35 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ізольований РА. Щодо поліморфізму T-786C гена eNOS можна стверджувати, що в носіїв CC-генотипу були знижені всі показники ЯЖ порівняно з носіями T-алелі: PF — у 2,06 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,46 раза ($p_{TC} < 0,05$); RP — у 2,0 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,87 раза ($p_{TC} < 0,05$); BP — в 1,86 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,52 раза ($p_{TC} < 0,05$); SF — в 1,55 раза і 2,07 раза ($p_{TC} < 0,05$); MH — в 1,42 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,53 раза ($p_{TC} < 0,05$); RE — в 1,30 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,54 раза ($p_{TC} < 0,05$); VT — у 3,34 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 3,72 раза ($p_{TC} < 0,05$); GH — у 2,32 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,38 раза ($p_{TC} < 0,05$) відповідно. **Висновки.** При порівнянні показників якості життя в досліджуваних групах можна стверджувати, що найнижчі показники за всіма шкалами були у хворих на РА у поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2 і в носіїв CC-генотипу аналізованого гена, що відобразило найгірший фізичний стан і психосоціальний статус пацієнта.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2; ожиріння; артеріальна гіпертензія; ревматоїдний артрит; поліморфізм T-786C промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) належить до хронічних системних автоімунних захворювань, які вражають синовіальні оболонки суглобів, в основі його патогенезу лежить системне запалення, що призводить до негативних соціально-економічних наслідків [1]. Дана патоло-

гія охоплює близько 0,5–1,0 % населення і зумовлює погіршення якості життя (ЯЖ) і зростання ризику смерті серед пацієнтів [2, 3].

Важливою є проблема коморбідної патології у хворих на РА. Причинами супутньої патології є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, при-



© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Букач Ольга Петрівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: bukach06@gmail.com, тел.: +380997361000

For correspondence: Bukach O.P., PhD, Assistant at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: bukach06@gmail.com, phone: +380997361000

Full list of authors information is available at the end of the article.

чинно-наслідковий зв'язок або випадкове поєднання захворювань чи ускладнення одного захворювання іншим [4]. Поєднання РА з іншими патологічними процесами призводить до взаємного обтяження перебігу, розвитку ускладнень, загострень, суттєво погіршує лікування основного захворювання й модифікує спосіб життя пацієнта [5].

Високий ризик виникнення цукрового діабету типу 2 (ЦД2) у пацієнтів з РА пояснюється тривалим запаленням, яке призводить до розвитку інсулінорезистентності та є етіологічним фактором виникнення ЦД. Рандомізованими дослідженнями встановлено, що ЦД виникає у хворих на РА на 50 % частіше, що втричі підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень і утруднює ранню діагностику хвороби. Водночас коморбідність взаємно обтяжує перебіг РА та ЦД, знижує ефективність лікування і поглиблює фізичну й соціальну дезадаптацію пацієнтів з РА [6, 7].

Було виявлено, що близько половини хворих на РА передчасно помирають від серцево-судинних захворювань (ССЗ) і їх ускладнень. Ризик виникнення фатальних серцево-судинних ускладнень у хворих на РА у 1,5–5,0 раза перевищує показник у загальній популяції [8, 9]. У дослідженні NHS (Nurse Health Study) виявили, що у хворих на РА ризик виникнення інфаркту міокарда вдвічі (довірчий інтервал (ДІ) 95% 1,25–3,29), а інсульту — в 1,48 раза (95% ДІ 0,7–3,12) вище, ніж у загальній популяції [10, 11].

Саме розвиток атеросклерозу є причиною серцево-судинної смерті серед пацієнтів з РА, яка відбувається в середньому на 10 років раніше, є частиною системного імунозапального ураження й потребує своєчасного застосування більш ранніх і агресивних лікувально-профілактичних заходів [12–14].

Останніми роками вчені виявили десятки нових ділянок у геномі людини, пов'язаних з РА, і з'ясували, що певні гени-кандидати відіграють важливу роль у розвитку й прогресуванні РА [15, 16].

Тому вивчення молекулярно-генетичних предикторів у розвитку РА, асоційованого з артеріальною гіпертензією (АГ), ожирінням і ЦД2, і його впливу на якість життя пацієнта є досить актуальним питанням сьогодення, що створить передумови для розробки первинної та вторинної профілактики, індивідуалізованого комплексного лікування і покращить якість життя пацієнта.

Мета: дослідити якість життя хворих на РА у поєднанні із цукровим діабетом типу 2, артеріальною гіпертензією та ожирінням залежно від поліморфізму *T-786C* промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (*eNOS*).

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» і Державного закладу «Референс-центр з молекулярно-генетичного дослідження МОЗ України» (м. Київ).

Рівень глікемії досліджували з використанням наборів реактивів виробництва НПП «Філісит діагностика» (Україна). Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали з використанням набору реактивів фірми «СпайнЛаб» (Харків, Україна) фотоколориметричним методом.

Верифікацію клінічного діагнозу ЦД2 проводили згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації [17]; РА — згідно з критеріями Американського коледжу ревматологів і Європейської антиревматичної ліги (ACR/EULAR 2010) [18]; АГ — згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013) [19]. Наявність ожиріння встановлювали за індексом маси тіла (ІМТ) [20].

У процесі дослідження обстежено 110 хворих на РА (40 хворих на РА без коморбідної патології — перша група, 30 хворих на РА з АГ — друга група, 20 хворих на РА в поєднанні з АГ та ожирінням — третя група, 20 хворих на РА в поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2 — четверта група і 20 практично здорових осіб (контрольна група).

Для дослідження поліморфізму *T-786C* промотору гена *eNOS* було виділено дві групи пацієнтів: група контролю (практично здорові особи, $n = 20$) і дослідна група (хворі на РА і хворі на РА з коморбідною патологією, $n = 60$).

Середній вік пацієнтів становив $48,03 \pm 14,91$ року. Гендерний розподіл засвідчив переважання жінок — 79 (71,82 %) над чоловіками — 31 (28,18 %). Тривалість захворювання у хворих на РА становила $10,63 \pm 1,31$ року, а у хворих на РА у поєднанні із ЦД2, АГ та ожирінням — $14,25 \pm 2,16$ року.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи innuPREP Blood DNA Mini Kit (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів гена *eNOS* (*T-786C*) (rs2070744) [21] використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції і подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Специфічні фрагменти гена *eNOS* (*T-786C*) ампліфікували із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (2x) (Thermo Scientific, США). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена *eNOS* (*T-786C*) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції *MspI FastDigest* (Thermo Scientific, США). Обробляли отримане зображення в програмі Vitran.

Усі обстежені хворі з РА отримували стандартне лікування відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» згідно з Наказом МОЗ України № 263 від 11.04.2014.

Базисна терапія ревматоїдного артриту містила: метотрексат у дозі 10 мг на тиждень; фолієву кислоту; метилпреднізолон у дозі 20 мг з поступовим зниженням

упродовж одного місяця; мелоксикам у дозі 15 мг внутрішньом'язово з переходом на пероральний прийом по 7,5 мг 1 раз на добу до одного місяця.

У пацієнтів з АГ, ожирінням і ЦД2 було запропоновано включити до базисної терапії телмісартан у дозі 80 мг 1 раз на добу зранку під контролем артеріального тиску (АТ); розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу ввечері після їжі, L-аргінін гідрохлорид 4,2% 100 мл внутрішньовенно з переходом на пероральний прийом L-аргінину аспартату по 5 мл тричі на добу протягом одного місяця. Хворі на РА з АГ, ожирінням і ЦД2 отримували сталу терапію метформіном у добовій дозі 1000–1500 мг.

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та ухвалений комісією з питань етики та біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 9 від 27.09.2022).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel® 2007™, IBM SPSS Statistics® 23.0. При статистичному аналізі кількісних результатів дослідження вираховували середні арифметичні величини (M) і стандартну похибку (m). Відмінність у розподілі генотипів T-786C поліморфізму гена eNOS у групі контролю та хворих була перевірена на відповідність розподілу за законом Hardy-Weinberg за допомогою тесту χ^2 із двома ступенями свободи, а в контрольній — за допомогою тесту χ^2 з одним ступенем свободи, без використання корекції Єтса.

Результати

Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) у хворих на РА з урахуванням ступеня ожиріння і тяжкості АГ наведено в табл. 1.

Вірогідних відмінностей у розподілі хворих на РА з урахуванням маси тіла залежно від генотипів аналізованого гена не встановили. Однак серед осіб з нор-

Таблиця 1. Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS (rs 2070744) у хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням ступеня ожиріння і тяжкості артеріальної гіпертензії, n (%)

Групи спостереження	Генотипи гена eNOS, n (%)			Загалом, n (%)	
	ТТ	ТС	СС		
Контроль, n = 20	5 (25,0)	13 (65,0)	2 (10,0)	20 (100,0)	
За масою тіла, n = 60	Норма	11 (40,74)	12 (44,44)	4 (14,81)	27 (45,0)
	Ожиріння I	17 (58,62)	9 (31,03)	3 (10,34)	29 (48,33)
	Ожиріння II, III	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	4 (6,67)
χ^2, p	$\chi^2 = 2,72; p > 0,05$	$\chi^2 = 1,31; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	
Тяжкість АГ	АГ I	8 (40,0)	9 (45,0)	3 (15,0)	20 (33,33)
	АГ II	16 (55,17)	10 (34,48)	3 (10,34)	29 (48,33)
	АГ III	4 (36,36)	4 (36,36)	3 (27,27)	11 (18,33)
χ^2, p	$\chi^2 = 1,67; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	$\chi^2 = 1,79; p > 0,05$	$\chi^2 < 1,0; p > 0,05$	

Таблиця 2. Динаміка гемодинамічних показників у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності коморбідної патології

Захворювання	АТ, мм рт.ст.		ЧСС, уд/хв	
	САТ	ДАТ		
Контроль	120,00 ± 1,62	73,00 ± 1,79	71,60 ± 1,08	
РА з АГ, n = 30	До лікування	146,67 ± 3,14 p < 0,05	86,67 ± 1,68 p < 0,001	78,60 ± 2,67
	Після лікування	130,83 ± 1,93 p, p ₁ < 0,05	74,67 ± 1,22 p, p ₁ < 0,05	73,87 ± 1,19 p ₁ < 0,05
РА з АГ, ожирінням, n = 20	До лікування	148,25 ± 4,38 p < 0,05	86,75 ± 2,80 p < 0,05	87,35 ± 0,97
	Після лікування	131,00 ± 2,29 p, p ₁ < 0,05	77,00 ± 1,56 p, p ₁ < 0,05	73,50 ± 0,77 p ₁ < 0,05
РА з АГ, ожирінням, ЦД2, n = 20	До лікування	158,50 ± 3,86 p < 0,05	91,50 ± 2,33 p < 0,001	89,80 ± 1,56 p ₁ < 0,05
	Після лікування	136,25 ± 2,36 p, p ₁ < 0,05	79,15 ± 1,51 p = 0,001; p ₁ < 0,05	74,65 ± 3,93 p ₁ < 0,05

Примітки: p — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; p₁ — вірогідність відмінностей між показниками до і після лікування.

мальною масою тіла, а також з ожирінням I ступеня носії *T*-алелі траплялися в 5,75 і 8,67 рази частіше, ніж носії *CC*-генотипу (85,19 % проти 14,81 %, $p < 0,001$; 89,66 % проти 10,34 %, $p < 0,001$, відповідно). Статистично значущої різниці в розподілі пацієнтів залежно від ступенів АГ і генотипів гена *eNOS* також не виявили. Однак серед хворих на РА та АГ I і II ст. частіше реєстрували носіїв *T*-алелі, ніж *CC*-генотипу: при АГ I — у 5,67 рази (85,0 % проти 15,0 %; $p < 0,001$), при АГ II — у 8,67 рази (89,66 % проти 10,34 %; $p < 0,001$) відповідно, з паритетним співвідношенням при супутній АГ III ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники АТ (табл. 2), встановили, що в процесі лікування спостерігалася тенденція до зниження систолічного АТ (САТ) і діастолічного (ДАТ) у всіх групах: у першій групі — на 12,1 % ($p > 0,05$) і 16,1 % ($p < 0,05$), у другій групі — на 13,2 % ($p > 0,05$) і 12,66 % ($p > 0,05$), а в третій групі — на 16,3 % ($p < 0,05$) і 15,6 % ($p < 0,05$) відповідно. Спостерігалася позитивна динаміка щодо рівня частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих на РА у поєднанні з коморбідною патологією, зокрема у хворих на РА з АГ і ожирінням даний показник знизився на 18,8 % ($p < 0,05$), а у хворих на РА з АГ, ожирінням і ЦД2 — на 20,3 % ($p < 0,05$).

За результатами нашого дослідження рівень САТ у процесі лікування з урахуванням генетичної складової гена *eNOS* (*rs 2070744*) незначно знизився в носіїв *TT*-генотипу — на 5,1 %, у носіїв *TC*-генотипу — на 16,46 % ($p < 0,05$) і в носіїв *CC*-генотипу — на 19,66 % ($p < 0,05$). ЧСС статистично значимо не відрізнялась

після проведеного лікування при всіх поліморфних варіантах гена *eNOS* (*rs 2070744*), однак у носіїв *CC*-генотипу спостерігалось його зниження на 14,61 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Однак у процесі запропонованого лікування середні показники САТ і ДАТ знизились і наблизились до показників контролю при усіх поліморфних варіантах гена *eNOS* (*rs 2070744*), зокрема, найнижчі гемодинамічні показники були в носіїв *TT*-генотипу.

При розподілі хворих залежно від ступеня ожиріння було виявлено: ожиріння I ступеня — в 31 (77,50 %) хворого, II ступеня — у 7 (17,5 %) і III ступеня — у двох (5 %) пацієнтів. За відношенням окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) у досліджуваних хворих спостерігався абдомінальний тип ожиріння (табл. 4).

Рівень глюкози крові натще та *HbA1c* були підвищеними лише у хворих на РА у поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2 (табл. 5). Зазначені показники були вищими порівняно з контрольною групою на 47,18 % ($p < 0,001$) і 48,36 % ($p < 0,001$), порівняно з хворими на РА без коморбідної патології — на 46,96 % ($p < 0,001$) і 48,12 % ($p < 0,001$), з хворими на РА з АГ — на 41,66 % ($p < 0,001$) і 40,87 % ($p < 0,001$) і з РА з АГ і ожирінням — на 37,90 % ($p < 0,001$) і 42,51 % ($p < 0,001$) відповідно. Спостерігалось підвищення рівня мікроальбумінурії та співвідношення альбуміну/креатиніну сечі у хворих на РА із ЦД2, ожирінням і АГ порівняно з контрольною групою в 1,86 і 2,01 рази і в 1,73 і 2,0 рази відповідно (табл. 5).

Таблиця 3. Динаміка артеріального тиску після лікування у хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена *eNOS* (*rs 2070744*)

Генотипи гена <i>eNOS</i>		САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.
Контроль		120,00 ± 1,62	73,00 ± 1,79
<i>TT</i> , n = 21	До лікування	137,21 ± 2,14	79,10 ± 2,42
	Після лікування	130,55 ± 2,88	77,24 ± 1,46
<i>TC</i> , n = 15	До лікування	149,63 ± 3,09; $p < 0,05$	84,09 ± 2,35; $p = 0,01$
	Після лікування	128,48 ± 3,38; $p_1 < 0,05$	76,74 ± 1,59
<i>CC</i> , n = 6	До лікування	158,41 ± 6,18; $p < 0,05$	90,00 ± 5,35; $p = 0,015$
	Після лікування	132,38 ± 5,63; $p_1 < 0,05$	80,63 ± 3,05; $p_1 < 0,05$

Примітки: p — вірогідність відмінностей показників із групою контролю; p_1 — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів з РА і ожирінням

Параметри		РА з АГ, ожирінням (n = 20)	РА з АГ, ожирінням і ЦД2 (n = 20)
Розподіл за ступенями ожиріння, n (%)	I	18 (90,0)	13 (65,0)
	II	2 (10)	5 (25,0)
	III	0	2 (10,0 %)
Окружність талії, см		91,27 ± 1,20	93,68 ± 1,20
Окружність стегон, см		92,35 ± 1,10	92,60 ± 1,10
Індекс ОТ/ОС		0,99 ± 0,03	1,01 ± 0,03

ІМТ після запропонованого лікування мав тенденцію до зниження: у пацієнтів з РА, АГ та ожирінням — на 7,8 % ($p > 0,05$), у хворих з РА, АГ, ожирінням і ЦД2 — на 7,4 % ($p > 0,05$) відповідно. У хворих на РА, асоційований із АГ, ожирінням і ЦД2, спостерігалася позитивна динаміка щодо зниження рівня глюкози крові — на 12,98 % ($p > 0,05$) порівняно з показниками до лікування. Співвідношення ОТ/ОС і вміст HbA1c суттєво не змінювалися після проведеної терапії ($p > 0,05$) (табл. 6).

При застосуванні на тлі хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів телмісартану, розувастатину, L-аргініну й метформіну спостерігалася тенденція до зниження ІМТ і співвідношення ОТ/ОС у всіх осіб з поліморфними варіантами гена *eNOS* (rs 2070744) ($p > 0,05$). Встановлено зниження рівня глюкози після запропонованого лікування в носіїв *CC*-генотипу на 21,66 % ($p < 0,05$) (табл. 7), без вірогідної різниці щодо носіїв *T*-алелі.

При оцінці якості життя в досліджуваних групах встановили зниження показників за всіма шкалами (табл. 8). Однак показники хворих на РА у поєднанні з АГ і ожирінням і хворих на РА, асоційований з АГ, ожирінням і ЦД2, вірогідно відрізнялися. Так, при РА у поєднанні з АГ та ожирінням показник PF (фізична активність) був нижче в 1,73 раза, RP (фізично-рольова активність) — в 1,97 раза, BP (фізичний біль) — в 1,44 раза, SF (соціальна активність) — в 1,46 раза, MH (психічне здоров'я) — в 1,26 раза, RE (емоційно-рольова активність) — в 1,66 раза, GH (загальне здоров'я) — в 1,35 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих на ізолюваний РА.

Фізична і психосоціальна неспроможність спостерігалася у хворих на РА, асоційований з АГ, ожирінням і ЦД2, у яких показник PF був вірогідно нижчий — у 2,17 раза, RP — в 1,97 раза, BP — в 1,52 раза, SF — в 1,46 раза, MH — в 1,32 раза, RE — в 1,83 раза, GH — в

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів із РА з урахуванням коморбідної патології

Показники	Контроль (n = 20)	РА (n = 40)	РА з АГ (n = 30)	РА з АГ, ожирінням (n = 20)	РА з АГ, ожирінням і ЦД2 (n = 20)
Рівень глюкози в крові, ммоль/л	4,78 ± 0,21	4,80 ± 0,21	5,28 ± 0,57	5,62 ± 0,44	9,05 ± 0,64 $p, p_1 < 0,001$ $p_2, p_3 < 0,001$
HbA1c, %	4,41 ± 0,20	4,43 ± 0,20	5,05 ± 0,49	4,91 ± 0,29	8,54 ± 0,54 $p, p_1 < 0,001$ $p_2, p_3 < 0,001$
Мікроальбумінурия, мг	16,81 ± 1,42	18,03 ± 1,42	21,68 ± 2,06	24,85 ± 2,34	31,28 ± 2,84 $p, p_1 < 0,05$ $p_2, p_3 < 0,05$
Альбумін/креатинін	2,01 ± 0,13	2,06 ± 0,13	2,18 ± 0,20	2,27 ± 0,24	4,11 ± 0,48 $p, p_1 < 0,05$ $p_2, p_3 < 0,05$
ШКФ, мл/хв	99,48 ± 1,61	99,14 ± 2,28	96,51 ± 2,81	95,36 ± 1,73	88,93 ± 4,49

Примітки: ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; p — вірогідність відмінностей показників із групою контролю; p_1 — вірогідність відмінностей показників із хворими на РА; p_2 — вірогідність відмінностей показників із хворими на РА з АГ; p_3 — вірогідність відмінностей показників із хворими на РА з АГ, ожирінням.

Таблиця 6. Динаміка антропометричних показників і вуглеводного обміну у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності коморбідної патології

Захворювання	ІМТ, кг/м ²	ОТ/ОС	Рівень глюкози, ммоль/л	HbA1c, %	
Контроль	21,57 ± 0,53	0,76 ± 0,02	4,45 ± 0,16	4,86 ± 0,30	
РА з АГ, n = 30	До лікування	24,04 ± 0,75 $p < 0,05$	0,86 ± 0,02 $p < 0,05$	5,28 ± 0,57	5,05 ± 0,49
	Після лікування	23,75 ± 0,72	0,85 ± 0,02	5,32 ± 0,45	5,03 ± 0,22
РА з АГ, ожирінням, n = 20	До лікування	30,87 ± 1,09 $p < 0,001$	0,99 ± 0,03 $p < 0,05$	5,62 ± 0,44	4,91 ± 0,29
	Після лікування	28,63 ± 1,09	0,98 ± 0,02	4,98 ± 0,34 $p_1 < 0,05$	4,86 ± 0,30
РА з АГ, ожирінням, ЦД2, n = 20	До лікування	32,75 ± 0,91 $p < 0,001$	1,01 ± 0,03 $p < 0,05$	9,05 ± 0,84 $p < 0,05$	8,54 ± 0,54
	Після лікування	30,49 ± 0,88 $p < 0,05$	1,00 ± 0,02 $p < 0,05$	8,01 ± 0,53 $p_1 < 0,05$	8,22 ± 0,50

Примітки: p — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю; p_1 — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування.

1,88 раза ($p < 0,05$) порівняно з хворими на РА без супутньої патології ($p < 0,05$). При порівнянні показників ЯЖ у досліджуваних групах можна стверджувати, що найнижчі показники за усіма шкалами наявні у хворих на РА у поєднанні з АГ, ожирінням і ЦД2, що відображало найгірший фізичний стан і психосоціальний статус пацієнта.

Щодо поліморфізму *T-786C* гена *eNOS* можна стверджувати, що в носіїв *CC*-генотипу були знижені всі показники ЯЖ порівняно з носіями *T*-алелі: *PF* — у 2,06 раза ($p_{TC} < 0,05$) і 2,46 раза ($p_{TC} < 0,05$); *RP* — у 2,0 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,87 раза ($p_{TC} < 0,05$); *BP* — в 1,86 раза

($p_{TT} < 0,05$) і 2,52 раза ($p_{TC} < 0,05$); *SF* — в 1,55 раза та в 2,07 раза ($p_{TC} < 0,05$); *MH* — в 1,42 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,53 раза ($p_{TC} < 0,05$); *RE* — в 1,30 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 1,54 раза ($p_{TC} < 0,05$); *VT* — у 3,34 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 3,72 раза ($p_{TC} < 0,05$); *GH* — у 2,32 раза ($p_{TT} < 0,05$) і 2,38 раза ($p_{TC} < 0,05$) відповідно (табл. 9).

Загалом стан соматичного здоров'я вказував на недостатню спроможність виконувати повсякденні фізичні навантаження. Психічний статус за параметрами соціальної активності, суб'єктивною оцінкою обстежуваними свого настрою, відчуття задоволення, щастя, спокою (*MH*), обмеження буденної діяльності,

Таблиця 7. Динаміка антропометричних показників і вуглеводного обміну після лікування хворих на ревматоїдний артрит залежно від поліморфних варіантів гена *eNOS* (rs 2070744)

Генотипи гена <i>eNOS</i>		ІМТ, кг/м ²	ОТ/ОС	Рівень глюкози, ммоль/л	НbA1c, %
Контроль		21,57 ± 0,53	0,76 ± 0,02	4,45 ± 0,16	4,86 ± 0,30
<i>TT</i> , n = 21	До лікування	27,44 ± 0,98	0,86 ± 0,02 $p < 0,05$	5,28 ± 0,75 $p < 0,001$	5,19 ± 0,23
	Після лікування	27,01 ± 0,93	0,85 ± 0,02 $p < 0,05$	5,25 ± 0,50	5,16 ± 0,20
<i>TC</i> , n = 15	До лікування	29,69 ± 1,58 $p = 0,004$	0,98 ± 0,03 $p < 0,001$	4,96 ± 0,41	4,91 ± 0,29
	Після лікування	26,41 ± 1,52 $p_1 < 0,05$	0,96 ± 0,03 $p < 0,001$	4,82 ± 0,34	4,88 ± 0,20
<i>CC</i> , n = 6	До лікування	31,05 ± 1,57 $p = 0,01$	0,99 ± 0,05 $p = 0,002$	8,20 ± 1,44 $p < 0,001$	8,22 ± 0,50
	Після лікування	27,20 ± 1,25 $p_1 < 0,05$	0,96 ± 0,05 $p = 0,005$	6,74 ± 1,13 $p < 0,001$	7,93 ± 0,48

Примітки: *p* — вірогідність відмінностей показників із групою контролю; *p*₁ — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування.

Таблиця 8. Показники якості життя у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності супутньої патології (%)

Показники якості життя	РА, n = 40	РА з АГ, n = 30	РА з ожирінням і АГ, n = 20	РА з ожирінням, АГ та ЦД2, n = 20
Фізична активність (PF)	53,13 ± 3,52	44,83 ± 3,94 $p > 0,05$	30,75 ± 4,65 $p, p_1 < 0,05$	24,50 ± 4,71 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Фізично-рольова активність (RP)	46,88 ± 4,58	34,17 ± 5,15 $p > 0,05$	23,75 ± 6,90 $p, p_1 > 0,05$	23,75 ± 5,28 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Фізичний біль (BP)	38,53 ± 2,84	39,40 ± 4,17 $p > 0,05$	26,70 ± 3,64 $p, p_1 < 0,05$	25,30 ± 3,91 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Соціальна активність (SF)	59,38 ± 4,82	51,67 ± 4,93 $p > 0,05$	40,63 ± 5,43 $p, p_1 > 0,05$	40,63 ± 4,87 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Психічне здоров'я (MH)	59,90 ± 2,86	52,93 ± 3,26 $p > 0,05$	47,40 ± 4,34 $p, p_1 > 0,05$	45,40 ± 3,99 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Емоційно-рольова активність (RE)	60,83 ± 4,90	43,33 ± 6,42 $p < 0,05$	36,67 ± 8,34 $p, p_1 > 0,05$	33,33 ± 8,02 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Життєздатність (VT)	30,13 ± 3,26	32,17 ± 3,50 $p > 0,05$	24,25 ± 3,89 $p, p_1 > 0,05$	16,50 ± 3,16 $p, p_1, p_2 > 0,05$
Загальне здоров'я (GH)	39,28 ± 2,75	37,17 ± 3,10 $p > 0,05$	29,10 ± 3,64 $p, p_1 > 0,05$	20,85 ± 3,26 $p, p_1, p_2 > 0,05$

Примітки: *p* — вірогідність відмінностей показників порівняно із хворими на РА; *p*₁ — вірогідність відмінностей показників порівняно з хворими на РА і АГ; *p*₂ — вірогідність відмінностей показників порівняно із хворими на РА, АГ і ожиріння.

Таблиця 9. Показники якості життя у хворих на ревматоїдний артрит залежно від T-786C поліморфізму гена eNOS (%)

Показники якості життя	ТТ, n = 29	ТС, n = 23	СС, n = 8
Фізична активність (PF)	34,83 ± 4,64	41,52 ± 5,21	16,88 ± 7,19 $p_{TT} < 0,05, p_{TC} < 0,05$
Фізично-рольова активність (RP)	25,00 ± 5,69	35,87 ± 5,41	12,50 ± 9,45
Фізичний біль (BP)	27,24 ± 3,85	36,91 ± 3,76	14,63 ± 5,92
Соціальна активність (SF)	38,79 ± 5,20	51,63 ± 5,57	25,00 ± 10,83 $p_{TC} < 0,05$
Психічне здоров'я (MH)	50,34 ± 3,25	54,26 ± 4,09	35,50 ± 7,84 $p_{TC} < 0,05$
Емоційно-рольова активність (RE)	37,93 ± 6,96	44,93 ± 7,14	29,17 ± 13,27
Життєздатність (VT)	20,86 ± 3,84	23,26 ± 3,73	6,25 ± 3,10 $p_{TT} < 0,05, p_{TC} < 0,05$
Загальне здоров'я (GH)	27,55 ± 3,40	28,30 ± 2,86	11,88 ± 3,77 $p_{TT} < 0,05, p_{TC} < 0,05$

Примітки: p_{TT} — вірогідність відмінностей показників порівняно з носіями ТТ-генотипу; p_{TC} — вірогідність відмінностей показників порівняно з носіями ТС-генотипу.

зумовленого емоційними проблемами (RE), свідчать про зниження соціальної взаємодії обстежуваних із колегами по роботі, друзями, родичами, відчуття неспокою, незадоволення, пригнічений настрій.

Обговорення

Враховуючи супутню патологію в пацієнтів із РА, а саме артеріальну гіпертензію, слід призначити антигіпертензивні препарати, такі як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II. Ці препарати застосовують для профілактики та терапії ССЗ при РА [22].

Доведено, що зниження активності РА сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень, таких як гострий інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і хронічна серцева недостатність, на 35 % [23, 24]. Але, у свою чергу, деякі дослідження суперечать одне одному стосовно впливу базисної терапії на виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на РА, зокрема щодо наявності/відсутності впливу метотрексату на розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій у цій когорті пацієнтів [25].

У нашому дослідженні підвищення рівня глюкози крові натще та HbA1c пов'язано з тим, що ендокринна система впливає на структуру і функції кістково-м'язових тканин, оскільки як недостатня, так і надмірна продукція різних гормонів призводить до розвитку патологічних змін у кістках, суглобах і м'язах [26]. Зокрема, з огляду на те, що єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів є глюкоза, порушення синтетичних процесів у хрящовій, кістковій і сполучній тканинах при ЦД видається цілком вірогідним [27].

На думку багатьох дослідників, наявність органоспецифічних антитіл і антигенів головного комплексу гістосумісності HLA DR3 і HLA DR4 дала можливість припустити існування загальної імунопатогенетичної основи цих захворювань. Окремі автори відзначають, що в разі дефіциту інсуліну порушується протеїнглікановий склад кістки й хряща [28].

Цікавою, на наш погляд, є думка Е. Myasoedova та співавт. [29], які стверджують, що епідемія ожиріння останніми роками вплинула на ріст захворюваності на РА і спостерігається більше ніж у половині нових випадків РА. J.K. Karstensen і співавт. [30] було виявлено, що ожиріння призводить до підвищення частоти виникнення РА в 3,74 раза.

У хворих на РА дуже важливими є наявні супутні захворювання і суб'єктивна оцінка хворим власного самопочуття, що віддзеркалює здатність індивідуума функціонувати в суспільстві відповідно до свого соціального статусу й отримувати задоволення від життя. Тому ведення хворих на РА з постійним больовим синдромом і зниженою функціональною активністю полягає не лише в досягненні клініко-лабораторної ремісії і запобіганні прогресуванню захворювання, але й у поліпшенні загального самопочуття і ЯЖ пацієнта [31].

Отже, внутрішня напруженість, стійке занепокоєння щодо свого життя, майбутнього, аналіз вегетативних проявів захворювання вірогідно віддзеркалює погіршення ЯЖ. Суб'єктивізм відіграє певну роль у самооцінці, аналізі власного захворювання і наслідків лікування, оскільки стан здоров'я, задоволення життям, відчуття щастя, радості мають суб'єктивний характер і прямо залежать від пріоритетів в індивідуальній системі цінностей пацієнта.

Висновки

Дослідження показників ЯЖ у пацієнтів із РА в поєднанні з коморбідною патологією з урахуванням поліморфізму гена T-786C eNOS дає можливість додатково отримати інформацію про перебіг захворювання і підвищує об'єктивність оцінки лікування РА.

У хворих на РА з СС-генотипом, а також при поєднанні РА з АГ, ожирінням і ЦД2 погіршуються показники якості життя за рахунок фізичного, психічного і соціального компонентів з переважанням погіршення фізичного і психічного здоров'я.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у написання статті. Букач О.П. — огляд літератури, основне дослідження, статистичний розрахунок і формування висновків; Бuzдуган І.О., Волошин Л.О. — огляд літератури.

References

- Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5):669-676. doi: 10.3899/jrheum.200367.
- Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
- Kaluvu L, Asogwa OA, Marzà-Florensa A, et al. Multimorbidity of communicable and non-communicable diseases in low- and middle-income countries: A systematic review. *J Multimorb Comorb*. 2022 Sep 1;12:26335565221112593. doi: 10.1177/26335565221112593.
- Bernabe-Ortiz A, Borjas-Cavero DB, Páucar-Alfaro JD, Carrillo-Larco RM. Multimorbidity Patterns among People with Type 2 Diabetes Mellitus: Findings from Lima, Peru. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul 30;19(15):9333. doi: 10.3390/ijerph19159333.
- Desai RJ, Dejene S, Jin Y, Liu J, Kim SC. Comparative Risk of Diabetes Mellitus in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic or Targeted Synthetic Disease-Modifying Drugs: A Cohort Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Apr;2(4):222-231. doi: 10.1002/acr2.11124.
- Janke K, Biester K, Krause D, et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ*. 2020 Jul 7;370:m2288. doi: 10.1136/bmj.m2288.
- Kamyshna I, Pavlovyh L, Pankiv I, et al. The complex influence of the combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genotypes on the development of cognitive disorders in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(1):9-15. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1235.
- Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1042-1055. doi: 10.1002/art.40841.
- Targońska-Stepniak B, Piotrowski M, Zwolak R, Drelich-Zbroja A, Majdan M. Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018 Aug 1;16(1):18. doi: 10.1186/s12947-018-0136-9.
- Mantel Å, Holmqvist M, Andersson DC, Lund LH, Askling J. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 14;69(10):1275-1285. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.033.
- Genitsaridi I, Flouri I, Plexousakis D, et al. Rheumatoid arthritis patients on persistent moderate disease activity on biologics have adverse 5-year outcome compared to persistent low-remission status and represent a heterogeneous group. *Arthritis Res Ther*. 2020 Sep 29;22(1):226. doi: 10.1186/s13075-020-02313-w.
- Arts EE, Poppa CD, Den Broeder AA, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
- Efendioğlu EM, Kavuncuoğlu D. The association between obesity and thyroid stimulating hormone in adults. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(6):478-482. doi: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215386.
- Gossec L, Salejan F, Nataf H, et al; RHEVER Rheumatology Network. Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology outpatient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):712-7. doi: 10.1002/acr.21935.
- Ali Khan S, Saeed MA, Farman S, Sajid Z, Ahmad N, Alam M. Foot Involvement as the First Manifestation in Rheumatoid Arthritis Patients in Lahore. *Cureus*. 2021 May 31;13(5):e15347. doi: 10.7759/cureus.15347.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: a rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000666.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
- Thameem F, Puppala S, Arar NH, et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with type 2 diabetes-related traits in Mexican Americans. *Diab Vasc Dis Res*. 2008 Jun;5(2):109-13. doi: 10.3132/dvdr.2008.018.
- Dijkshoorn B, Antovic A, Vedder D, et al. Profound anticoagulant effects of initial antirheumatic treatments in early rheumatoid arthritis patients: a NORD-STAR spin-off study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:40-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2288.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- Pogorzelska K, Krętowska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Żukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition - a systematic review. *Adv Med Sci*. 2020 Sep;65(2):310-315. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002.
- Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, et al. Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019

May;46(5):467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427.

26. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-762. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.

27. Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2022 Jul 23;400(10348):283-294. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01193-X.

28. Falalyeyeva T, Mamula Y, Scarpellini E, et al. Probiotics and obesity associated disease: an extended view beyond traditional strains. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021 Dec;67(4):348-356. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02909-0.

29. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid para-

dox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871.

30. Karstensen JK, Primdahl J, Andersson MLE, Christensen JR, Bremander A. Lifestyle factors in patients with rheumatoid arthritis—a cross-sectional study on two Scandinavian cohorts. *Clin Rheumatol*. 2022 Feb;41(2):387-398. doi: 10.1007/s10067-021-05905-2.

31. Martinec R, Pinjatela R, Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis — a preliminary study. *Acta Clin Croat*. 2019 Mar;58(1):157-166. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.20.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 31.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023 ■

Information about authors

Bukach O.P., PhD, Assistant at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7346-0559>

Buzdugan I.O., PhD, Assistant at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4599-2360>

Voloshina L.O., MD, PhD, Professor at the Department of internal medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4228-5775>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.P. Bukach — literature review, main research, statistical calculation and drawing conclusions; I.O. Buzdugan, L.O. Voloshina — literature review.

O.P. Bukach, I.O. Buzdugan, L.O. Voloshina

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Effect of treatment on genetic predictors and quality of life in rheumatoid arthritis patients with type 2 diabetes, hypertension, and obesity

Abstract. Background. Connective tissue disease, in particular rheumatoid arthritis (RA), is characterized by a progressive joint damage and polymorphism of extra-articular lesions that affect the patient's quality of life. Although the widespread implementation of basic therapy through the use of disease-modifying antirheumatic drugs has a positive effect on social consequences, the experience gained shows the impossibility of achieving a stable remission of the disease or reducing the activity of autoimmune inflammation against the background of using these medicines in all patients for a number of reasons. One of these reasons is the presence of comorbid pathology, which requires a personalized approach to each person. The objective was to study the quality of life of patients with RA in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension and obesity depending on the *T-786C* polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter. **Materials and methods.** A laboratory and instrumental examination involved 110 patients who were treated at the clinical base of the Department of Internal Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi Regional Clinical Hospital, and Reference Center for Molecular Genetic Research of the Ministry of Health of Ukraine. **Results.** When assessing the quality of life in the studied groups, a decrease in indicators on

all scales was detected. Thus, in RA combined with hypertension and obesity, PF was 1.73 times lower, RP — 1.97 times, BP — 1.44 times, SF — 1.46 times, MH — 1.26 times, RE — 1.66 times, GH — 1.35 times ($p < 0.05$) lower than in patients with isolated RA. Taking into account the *T-786C* polymorphism of the *eNOS* gene, it can be asserted that all indicators of quality of life were reduced in the carriers of the *CC* genotype, in contrast to the carriers of the *T*-allele: PF — by 2.06 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.46 times ($p_{TC} < 0.05$); RP — by 2.0 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.87 times ($p_{TC} < 0.05$); BP — by 1.86 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.52 times ($p_{TC} < 0.05$); SF — by 1.55 and 2.07 times ($p_{TC} < 0.05$); MH — by 1.42 ($p_{TT} < 0.05$) and 1.53 times ($p_{TC} < 0.05$); RE — by 1.30 ($p_{TT} < 0.05$) and 1.54 times ($p_{TC} < 0.05$); VT — by 3.34 ($p_{TT} < 0.05$) and 3.72 times ($p_{TC} < 0.05$); GH — by 2.32 ($p_{TT} < 0.05$) and 2.38 times ($p_{TC} < 0.05$), respectively. **Conclusions.** When comparing the quality of life in the studied groups, it can be stated that the lowest indicators on all scales were in patients with RA combined with hypertension, obesity and T2DM and in carriers of the *CC* genotype of the analyzed gene, which reflected the worst physical condition and psychosocial status.

Keywords: type 2 diabetes; obesity; hypertension; rheumatoid arthritis; *T-786C* polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene promoter