

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЛЕВЧЕНКО ВОЛОДИМИР ГЕННАДІЙОВИЧ

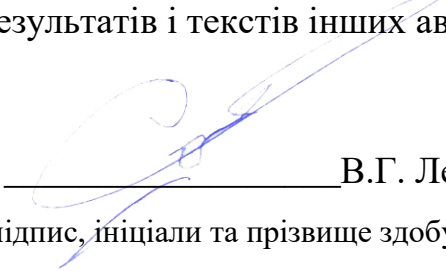
УДК: 616.72-002.772

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ОЦІНКИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА
АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СУДИН У ЖІНОК, ХВОРИХ НА
РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

14.01.12 – ревматологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.


_____. В.Г. Левченко
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:
Коваленко Володимир Миколайович
доктор медичних наук, професор,
академік НАМН України

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Левченко В.Г. Оптимізація оцінки серцево-судинного ризику та атеросклеротичних уражень у жінок, хворих на ревматоїдний артрит. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних за спеціальністю 14.01.12 ревматологія – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національна академія медичних наук України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок, хворих на ревматоїдний артрит (РА), шляхом визначення взаємозв'язків морфологічних змін магістральних та периферичних судин з факторами серцево-судинного ризику (ССР).

У роботі представлено вирішення актуальної наукової задачі ревматології щодо удосконалення діагностики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок з ревматоїдним артритом (РА) шляхом вивчення доплерографічних особливостей магістральних та периферичних артерій.

Вперше вивчено діагностичне значення дуплексного сканування магістральних та периферичних судин в якості предиктора розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок з ревматоїдним артритом (РА) залежно від віку, наявності менопаузи, лабораторних показників у порівнянні з здоровими особами.

Визначені взаємозв'язки між наявністю у хворих різних категорій серцево-судинного ризику (ССР) та сурогатними маркерами атеросклерозу (АС) (товщина КІМ, атеросклеротичні бляшки (АБ) і морфологічними змінами судинної стінки, як в магістральних так і в периферичних судинах. Доведені прямі асоціації між підвищенням рівня ЛПНЩ і дифузним фіброзом та кальцинозом великоомілкових артерій (ВГА), товщиною КІМ $> 0,9$ мм, наявністю атеросклеротичних бляшок (АБ), порушенням диференціації КІМ на шари.

Визначено прямі кореляційні зв'язки між наявністю патологічних змін великогомілкових артерій (ВГА) з активністю ревматоїдного артриту (РА), V_{ps} ВСА, товщиною КІМ $> 0,9$ мм, рівнем загального ХС та ЛПНЩ у жінок з ревматоїдним артритом (РА) в репродуктивному періоді (РП).

Вперше досліджена можливість використання дуплексного сканування магістральних та периферичних судин з метою прогнозування 10-річного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок з ревматоїдним артритом (РА) молодого віку в репродуктивному періоді (РП) з відсутністю традиційних факторів серцево-судинного ризику (ССР), сурогатних маркерів атеросклерозу (АС), низьким серцево-судинним ризиком (ССР) за шкалами SCORE та mSCORE.

За даними розрахунку ризику серцево-судинних подій за шкалою SCORE 48,6% хворих на ревматоїдний артрит (РА) мали низький ризик, 41,9% – помірний, 9,5% - високий та дуже високий. Застосування шкали mSCORE дозволило рекласифікувати 3,8% осіб до категорії дуже високого серцево-судинного ризику (ССР), тоді як виявлення атеросклеротичних бляшок (АБ) за допомогою дуплексного сканування – 20% осіб. Серед традиційних факторів серцево-судинного ризику (ССР) у пацієнтів категорії високого/дуже високого ризику порівняно з низьким/помірним вірогідно вищими були рівні загального ХС, ТГ та ЛПНЩ, серед інших факторів серцево-судинного ризику (ССР) – рівень СРП, ступінь активності за DAS 28, КБС та КПС. За даними регресійного аналізу відмінності асоціювались із віком ($r=0,90$), наявністю або відсутністю менопаузи ($r=0,62$), ІМТ ($r=0,31$) і тривалістю ревматоїдного артриту (РА) ($r=0,34$).

У пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) в постменопаузальному періоді (ПМП) визначено вірогідно ($p<0,0001$) більшу кількість хворих за шкалою mSCORE з наявністю помірного (64,7%), високого (25,5%) та дуже високого (3,9%) серцево-судинного ризику (ССР) порівняно з показниками у жінок репродуктивного періоду (РП) (помірний – 11,1%, пацієнти з високим та дуже

високим відсутні). Відмінності асоційовані з наявністю артеріальної гіпертензії (АГ) ($r=0,63$), ІМТ ($r=0,31$), тривалістю ревматоїдного артриту (РА) ($r=0,34$), високим ступенем активності за DAS28 ($r=0,34$) та прихильністю до лікування ревматоїдного артриту (РА) ($r=0,32$).

Товщина КІМ $> 0,9$ мм була виявлена у 38 (36,2%) хворих. Пацієнти з товщиною КІМ $> 0,9$ мм мали вірогідно більший вік, тривалість ревматоїдного артриту (РА), рівень загального ХС, ЛПНЩ, аполіпопротеїну апо В, СРП порівняно із групою без товщини КІМ $> 0,9$ мм. Кількість осіб з наявністю атеросклеротичних бляшок (АБ) в групі з товщиною КІМ $> 0,9$ мм (50%) значно перевищувала таку в групі співставлення (16,4%) ($\chi^2=8,66$, $p<0,05$). Морфологічні зміни КІМ у вигляді порушення ехогенності, диференціювання на шари, ущільнення, фрагментації, склерозування спостерігались у 77 (73,3%) пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), переважно у хворих з атеросклеротичними бляшками (АБ) ($n=30$, 100%) та товщиною КІМ $> 0,9$ мм ($n=37$, 97,4%). Рівень загального ХС у хворих з наявністю морфологічних змін КІМ без атеросклеротичних бляшок (АБ) і товщини КІМ $> 0,9$ мм ($n=40$; 5,4 ммоль/л) був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з відсутністю морфологічних змін ($n=28$; 4,6 ммоль/л).

У хворих з атеросклеротичними бляшками (АБ), товщиною КІМ $> 0,9$ мм, фіброзом і кальцинозом великогомілкових артерій (ВГА) рівні загального ХС ($p=0,0004$) та ЛПНЩ ($p=0,0007$) були вірогідно вищими, ніж у хворих без зазначених змін. За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні зв'язки між рівнем ЛПНЩ та товщиною КІМ $> 0,9$ мм ($r=0,32$; $p=0,04$), наявністю атеросклеротичних бляшок (АБ) ($r=0,38$; $p=0,00006$), порушенням диференціації КІМ на шари ($r=0,34$; $p=0,0003$), RI (ВГА) ($r=0,21$; $p=0,03$), наявністю дифузного фіброзу великогомілкових артерій (ВГА) ($r=0,44$; $p=0,03$).

У 59% пацієнтів виявлено кальциноз великогомілкових артерій (ВГА), серед яких 58,1% складали жінки репродуктивного періоду з низьким серцево-судинним ризиком (ССР) за даними mSCORE та відсутністю сурогатних

маркерів атеросклерозу. 86,7% пацієнтів з атеросклеротичними бляшками (АБ) мали кальциноз великогомілкових артерій (ВГА), з яких 92% були в постменопаузальному періоді (ПМП). Виявлено кореляційні зв'язки між наявністю кальцинозу великогомілкових артерій (ВГА) із морфологічними змінами в сонних артеріях (СА) ($\chi^2=31,6$; $p<0,01$), наявністю атеросклеротичних бляшок АБ ($\chi^2=26,2$; $p<0,01$), товщиною КІМ $> 0,9$ мм ($\chi^2=8,5$; $p<0,01$).

За даними множинної логістичної регресії встановлено, що факторами, які достовірно впливають на формування помірного/високого/дуже високого серцево-судинного ризику (ССР) у жінок з ревматоїдним артритом (РА) є DAS28, рівень СРП, КПС, рівень ЛПНЩ, менопауза, товщина КІМ $> 0,9$ мм, фіброз великогомілкових артерій (ВГА). Встановлено, що до вірогідних функціональних зв'язків з потовщенням великогомілкових артерій (ВГА) у жінок до 45 років, хворих на ревматоїдний артрит (РА), відносяться рівень DAS28, СРП, Vps ВСА, факт наявності або відсутності АЦЦП, товщина КІМ $> 0,9$ мм.

Обґрунтовано доцільність визначення рівней загального ХС та ЛПНЩ всім хворим з ревматоїдним артритом (РА) на початку захворювання з подальшим моніторингом незалежно від віку та наявності постменопаузального періоду (ПМП) з одночасним проведенням дуплексного сканування магістральних та периферичних артерій.

Хворим молодого віку в репродуктивному періоді (РП) і низьким ризиком за шкалою mSCORE при підвищенні загального ХС та/або ЛПНЩ питання про призначення ліпідзнижуючої терапії проводити з урахуванням морфологічних змін КІМ сонних артерій та/або фіброзу, кальцинозу великогомілкових артерій (ВГА).

Ключові слова: ревматоїдний артрит, серцево-судинний ризик, дуплексне сканування судин.

SUMMARY

Levchenko V.G. Optimization of assessment of cardiovascular risk and atherosclerotic vascular lesions in women with rheumatoid arthritis. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.12 rheumatology - State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the improvement of diagnostics of cardiovascular diseases (CVD) in women with rheumatoid arthritis (RA), by identifying the interconnections of the morphological changes of the main and peripheral vessels with the factors of cardiovascular risk (CVR).

The paper presents the solution of the actual scientific problem of rheumatology to improve the diagnosis of cardiovascular diseases (CVD) in women with rheumatoid arthritis (RA) by studying the dopplerographic features of the main and peripheral arteries.

For the first time, the diagnostic value of duplex scan of main and peripheral vessels as a predictor of cardiovascular disease (CVD) in women with rheumatoid arthritis (RA), depending on age, presence of menopause, laboratory parameters compared with healthy persons, has been studied.

The relationships between the presence of different categories of cardiovascular risk (CVR) and surrogate markers of atherosclerosis (AS) (IMT, atherosclerotic plaques (AP) and morphological changes of the vascular wall, both in the main and peripheral vessels, have been determined). Association between elevation of LDL level and diffuse fibrosis and calcinosis of the tibia arteries (TA), $IMT > 0.9$ mm, presence of atherosclerotic plaques (AP), violation of differentiation of IMT on layers.

Defined direct correlation between the presence of pathological changes tibial artery (TA) with active rheumatoid arthritis (RA), Vps CA, $IMT > 0.9$ mm, the level of

total cholesterol and LDL cholesterol in women with rheumatoid arthritis (RA) in the reproductive period (RP).

The first time the possibility of using the duplex scanning main and peripheral vessels to predict 10-year risk of cardiovascular disease (CVD) in women with rheumatoid arthritis (RA) young adults in the reproductive period (RP) in the absence of the traditional factors of cardiovascular risk (CVR) surrogate markers of atherosclerosis (AS), a low cardiovascular risk (CVR) and the scales SCORE and mSCORE.

According to the calculation of the risk of cardiovascular events in the SCORE scale, 48.6% of patients with rheumatoid arthritis (RA) were at low risk, 41.9% were moderate, and 9.5% were high and very high. The use of the mSCORE scale allowed the reclassification of 3.8% of the subjects to the category of very high cardiovascular risk (CVR), while the detection of atherosclerotic plaques (AP) by duplex scanning - 20%. Among the traditional cardiovascular risk factors (CRF) in patients at high / very high / low risk levels, the levels of total cholesterol, TG, and LDL cholesterol were likely to be higher than among other cardiovascular risk factors (CRF), the level of CRP, the degree of activity for DAS28, TJN and SJN. According to the regression analysis, the differences were associated with age ($r = 0.90$), presence or absence of menopause ($r = 0.62$), BMI ($r = 0.31$) and duration of rheumatoid arthritis (RA) ($r = 0.34$).

In patients with rheumatoid arthritis (RA) in the postmenopausal period (PMP), a significantly higher number of mSCORE patients with moderate (64.7%), high (25.5%) and very high (3.9%) of cardiovascular risk (CVR) compared with those of women of reproductive age (RP) (moderate - 11.1%, patients with high and very high absent). Differences are associated with the presence of arterial hypertension ($r = 0.63$), BMI ($r = 0.31$), duration of rheumatoid arthritis (RA) ($r = 0.34$), high degree of activity for DAS28 ($r = 0.34$) and adherence to the treatment of rheumatoid arthritis (RA) ($r = 0.32$).

The IMT > 0.9 mm in 38 (36.2%) patients. Patients with IMT > 0.9 mm had significantly higher age, duration of rheumatoid arthritis (RA), serum total cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein apo B, CRP compared with the group without IMT > 0.9 mm. Number of people to the presence of atherosclerotic plaques (AP) in the group with IMT > 0.9 mm (50%) significantly exceeded that in the comparison group (16.4%) ($\chi^2=8.66$, $p<0.05$). Morphological changes IMT as a violation of echogenicity, differentiation into layers, compaction, fragmentation, sclerosis observed in 77 (73.3%) patients with rheumatoid arthritis (RA), mostly in patients with atherosclerotic plaques (AP) ($n = 30$, 100%) and IMT > 0.9 mm ($n = 37$, 97.4%). The level of total cholesterol in patients with no morphological changes IMT, atherosclerotic plaques (AP) and IMT > 0.9 mm ($n=40$; 5.4 mmol/L) was significantly high than patients with absence of morphological changes ($n=28$; 4.6 mmol/L).

In patients with atherosclerotic plaques (AP), with IMT > 0.9 mm, fibrosis and calcinosis of the tibial arteries (TA), the levels of total cholesterol ($p=0.0004$) and LDL ($p=0.0007$) were significantly higher than that of patients without these changes. According to the results of the correlation analysis, reliable relationships were established between the level of LDL and IMT > 0.9 mm ($r = 0.32$; $p = 0.04$); the presence of atherosclerotic plaques (AP) ($r=0.38$; $p=0.00006$), violation of the differentiation of IMT on the layers ($r = 0.34$; $p = 0.0003$), RI (CA) ($r=0.21$; $p=0.03$), the presence of diffuse fibrosis of the tibial arteries (TA) ($r = 0.44$; $p = 0.03$).

In 59% of patients, calcinosis of tibial arteries (TA) was detected, of which 58.1% were women of the reproductive period with low cardiovascular risk (CVR), based on mSCORE data and the closeness of the surrogate markers of atherosclerosis. 86.7% of patients with atherosclerotic plaques (AP) had calcinosis of tibial arteries (TA), of which 92% were in the postmenopausal period (PMP). Correlation relations between the presence of tibia arterial calcinosis (TA) and morphological changes in the carotid arteries (CA) ($\chi^2=31.6$; $p<0.01$), presence of atherosclerotic plaques AP ($\chi^2=26.2$; $p<0.01$), IMT > 0.9 mm ($\chi^2=8.5$; $p<0.01$).

According to the data of multiple logistic regression, it has been established that factors that significantly affect the formation of moderate / high / very high cardiovascular risk (CVR) in women with rheumatoid arthritis (RA) are DAS28, level of CRP, SJN, LDL level, menopause, IMT > 0.9 mm, fibrosis of the tibial arteries (TA). It has been established that the potential functionalities with the enlargement of the tibial arteries (TA) in women under 45 years old with rheumatoid arthritis (RA) are DAS28, CRP, Vps CA, the presence or absence of ACCP, IMT > 0.9 mm.

The expediency of determining the levels of total cholesterol and LDL for all patients with rheumatoid arthritis (RA) at the onset of the disease with subsequent monitoring regardless of age and the presence of the postmenopausal period (PMP) with simultaneous duplex scan of the main and peripheral arteries is substantiated.

Patients with a young age in the reproductive period (RP) and low risk in the mSCORE scale when elevated total cholesterol and / or LDL cholesterol, the use of lipid-lowering therapy should be based on the morphological changes of carotid arteries and / or fibrosis, tibial artery calcinosis (TA).

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, duplex scans of blood vessels.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гарміш О.О., Левченко В.Г., Мітченко О.І. Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE. *Запорожський медичинський журнал*. 2016. № 6 (99). С. 12-16. (Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка її до друку).

2. Гарміш О.О., Левченко В.Г., Сиренко Ю.М., Ікоркін М.Р. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 104-110. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, спостереження, створення бази даних, статистична обробка матеріалу).

3. Левченко В.Г., Гарміш О.О., Ікоркін М.Р. Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 4 (62). С. 39-42. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

4. Гарміш О.О., Мітченко О.І., Левченко В.Г. Поширеність традиційних факторів кардіоваскулярного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 3 (65). С. 50-54. (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження та спостереження за тематичними хворими, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання статті та підготовка її до друку).

5. Гарміш О.О., Левченко В.Г. Інформативність шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1 (71). С.

30-34. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

6. Коваленко В.М., Талаєва Т.В., Братусь В.В., Гарміш О.О., Вавілова Л.Л., Гончарук І.В., Левченко В.Г., Присяжна В.С. Наявність та особливості проатерогенного статусу у хворих на системні ревматичні захворювання. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток № 4. С. 190-204. (Здобувачем проведено аналіз літератури, обстеження та спостереження за тематичними хворими).

7. Garmish O., Levchenko V., Romanovskyi A. The Correlation Between Carotid Ultrasound, Coronary Artery Calcification Score and Lipid Profile in Patients with RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. V. 74. (Suppl 2). P. 252-253. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

8. Garmish O., Levchenko V., Kovalenko V. Evaluation of inflammatory cardiovascular (CV) risk factors in pre- and post-menopausal female patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. V. 76 (Suppl 2). P. 541-542. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З ДЕМОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ТА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМИ ЗМІНАМИ СУДИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	21
1.1. Епідеміологія серцево-судинних захворювань при ревматоїдному артриті	21
1.2. Імунологічні аспекти ревматоїдного артриту та атеросклерозу	25
1.3. Фактори серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	33
2.1. Матеріали дослідження	33
2.2. Методи дослідження	41
2.3. Статистичні методи дослідження	52
РОЗДІЛ 3. ФАКТОРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ	54
3.1. Стратифікація факторів серцево-судинного ризику залежно від віку, фізіологічних періодів життя жінок та особливостей перебігу ревматоїдного артриту	54
3.2. Частота серцево-судинного ризику, співставлення різних шкал його верифікації, зв'язки з віком, фізіологічними періодами та перебігом ревматоїдного артриту	68
3.3. Зв'язок між показниками активації імунної системи, перекисного окислення ліпідів та серцево-судинним ризиком у жінок, хворих на ревматоїдний артрит	79

РОЗДІЛ 4. СТАН СУДИННОЇ СТІНКИ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ, ЗВ'ЯЗОК З ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ТА ФАКТОРАМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ	90
4.1. Стан судинної стінки магістральних та периферичних судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів та особливостей перебігу ревматоїдного артрити	90
4.2. Стан судинної стінки магістральних артерій у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від ступеня серцево-судинного ризику та в контексті метаболічних і імунних змін	95
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПРЕДИКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ВАГОМІСТЬ ЧИННИКІВ ЙОГО РОЗВИТКУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ	110
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	122
ВИСНОВКИ	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	148
ДОДАТКИ	164

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ,
СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ**

АБ – атеросклеротична бляшка

АГ – артеріальна гіпертензія

Апо А1 – аполіпопротеїн

Апо В – аполіпопротеїн В

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

БТ – базисна терапія

ВГА – великогомілкова артерія

ВСА – внутрішня сонна артерія

ГК – глюкокортикоїди

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЗСА – загальна сонна артерія

ІМТ – індекс маси тіла

ІМ - інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

КБС – кількість болючих суглобів

КПС – кількість припухлих суглобів

ТКІМ – товщина комплексу інтима-медіа

МДА – малоновий диальдегід

МТх – метотрексат

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПМП – постменопаузальний період

РА – ревматоїдний артрит

РП – репродуктивний період

РФ – ревматоїдний фактор

CAT – систолічний артеріальний тиск

CH – серцева недостатність

CRP – С-реактивний протеїн

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССР – серцево-судинний ризик

СтА – стегнова артерія

ТГ – тригліцериди

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ХА – хребетна артерія

ХМАТ – хворобо-модифікуюча антиревматична терапія

ХС – загальний холестерин

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ХС ММ – вміст холестерину в мишачих макрофагах

ХС ЦІК – холестерин в циркулюючих імунних комплексах

DAS28 – disease activity score, оцінка активності хвороби за комбінованим індексом Європейського товариства ревматологів

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation, шкала ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років

mSCORE – модифікована шкала SCORE для хворих з ПА ($\text{SCORE} \times 1,5$)

Vps – пікова систолічна швидкість кровотоку

Ved – кінцеводіастолічна швидкість кровотоку

RI – індекс периферичного опору судин

ВСТУП

Актуальність теми. Ревматоїдний артрит (РА) відноситься до одного з найпоширеніших автоімунних захворювань (Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2010) і асоціюється з підвищеною захворюваністю та смертністю внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ), що не може бути повністю пояснено традиційними факторами серцево-судинного ризику (ССР). За даними (Gonzalez A. et al., 2007; Ometto F. et al., 2018) смертність у пацієнтів з РА у двічі вища ніж у загальній популяції, причому цей розрив має тенденцію до збільшення. Підвищений ССР у пацієнтів з РА зумовлений рядом параметрів, зокрема, ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевою недостатністю (СН), головним чином через тривале запалення та традиційні фактори ССР (Kim Lauper et al., 2018; Geraldino-Pardilla L. et al., 2018). Багаточисельні дослідження останніх років свідчать за прямі асоціативні взаємозв'язки між активністю РА, а саме активністю хронічного запалення, і виникненням ССЗ. Вивчення поширеності кальцифікації коронарних судин свідчать, що серед безсимптомних хворих старше 45 років її частота становить 59%, причому наявність кальцифікації пов'язана із значно вищою частотою артеріальної гіпертензії (АГ), не пов'язана з рівнями ліпідів, а коронарний вік у пацієнтів спостерігається значно більший, ніж їх фактичний вік (Udachkina H.V. et al., 2018). Важливими факторами ССР вважають патогенетичні механізми як самого РА, так й супутніх станів, що призводять до дисфункції ендотелію, підвищеної артеріальної жорсткості та прискореного атерогенезу. Існують переконливі данні за те, що у пацієнтів з РА без традиційних факторів ССР спостерігається збільшення товщини комплексу інтіма-медіа (КІМ) сонних артерій (Ghada Youssef et al., 2017). Ці спостереження слугували вагомим доказом, що дозволив віднести показник товщини КІМ сонних артерій до маркерів субклінічного атеросклерозу, в тому числі й при РА. Більше того, згідно останніх рекомендацій EULAR (2016) встановлено, що саме цей показник є цінним прогностичним фактором інфаркту міокарда та ішемічного інсульту, незалежно від традиційних факторів ССР. Дослідники

вважають, що ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій у хворих може дозволити застосовувати більш агресивний підхід до контролю дисліпідемії через перехід в категорію високого ризику пацієнтів з товщиною КІМ більше 0,9 мм або наявністю АБ. (Soubrier M., 2014). Але поряд із успішною ідентифікацією епідеміології коморбідності у пацієнтів з РА, вплив віку, статі, менопаузи в значній мірі невідомі. Крім того, для багатьох супутніх захворювань в рівній мірі неясно, чи повинні вони лікуватися у молодих пацієнтів так само як в загальній популяції. Стан проблеми щодо оцінки методів лікування РА та оцінки ССР на сьогодні не охоплює всіх варіантів патогенетичної терапії, лише поодинокі результати досліджень свідчать за протективний вплив хворобо-модифікуючої антиревматичної терапії (ХМАТ) і негативний вплив ГК і НПЗП (Ghada Youssef et al., 2018).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася відповідно до основного плану НДР відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України «Визначити особливості патогенезу та клінічного перебігу атеросклерозу у хворих на системні ревматичні захворювання та розробити принципи їх діагностики, прогнозування та лікування» (№ держреєстрації 0111U007793) та «Вивчити особливості патогенезу коморбідних станів кісткової тканини у хворих на запальні артропатії (ревматоїдний та псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт та інші спондилоартропатії) та розробити раціональні програми їх виявлення та фармакотерапії» (№ держреєстрації 0113U000029). Автор є співвиконавцем фрагменту цих робіт.

Мета і завдання дослідження. Удосконалення діагностики серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, шляхом визначення взаємозв'язків морфологічних змін магістральних та периферичних судин з факторами серцево-судинного ризику.

Для досягнення мети були сформульовані наступні завдання:

1. Проаналізувати традиційні та нетрадиційні фактори серцево-судинного ризику у жінок, хворих на ревматоїдний артрит залежно від вікових та фізіологічних періодів.

2. Вивчити особливості атеросклеротичних уражень магістральних та периферичних артерій у жінок, хворих на ревматоїдний артрит.

3. Дослідити взаємозв'язок між наявністю атеросклеротичних змін та факторами серцево-судинного ризику в залежності від особливостей перебігу ревматоїдного артрит у жінок.

4. Визначити прогностичну значущість виявлених змін периферичних артерій в якості фактору серцево-судинного ризику, у жінок хворих на ревматоїдний артрит.

5. Розробити рекомендації щодо визначення популяції жінок, хворих на ревматоїдний артрит, яким доцільно проводити УЗД магістральних та периферичних артерій з метою індивідуалізованого прогнозування серцево-судинних захворювань.

Об'єкт дослідження: ревматоїдний артрит.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні показники активності ревматоїдного артрит, шкали оцінки серцево-судинного ризику та їх складові, показники ліпідного обміну, показники дуплексного сканування магістральних та периферичних артерій у жінок, хворих на ревматоїдним артрит.

Методи дослідження: Загальноприйняті методи за стандартними методиками: опитування (анамнез хвороби, життя, скарги), загально-клінічне, антропометричне та об'єктивне обстеження (зріст, маса тіла, ІМТ, САТ, ДАТ, КБС, КПС, деформації, функції суглобів), анкетування та обчислення за шкалами-калькуляторами (визначення категорії ССР, показників DAS28, SCORE, mSCORE, Reynolds Risk Score, Framingham Risk Score, QRISK2, QRISK3), лабораторні (визначення особливостей запального процесу та імунної відповіді (СРП, РФ, АЦЦП, ЦІК), показників ліпідного профілю та перекисного окислення ліпідів (ХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, Апо А1, Апо В, МДА МЦ, МДА,

АПФ, каталаза), інструментальні (дуплексне сканування брахіоцефальних та периферичних судин з вимірюванням товщини КІМ, пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps} , см/сек), індексу периферичного опору (RI) та визначенням наявності АБ і морфологічних особливостей судин. Статистичні методи обробки отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено діагностичне значення дуплексного сканування магістральних та периферичних судин в якості предиктора розвитку серцево-судинних захворювань у жінок з РА залежно від віку, наявності менопаузи, лабораторних показників у порівнянні з здоровими особами.

Визначені взаємозв'язки між наявністю у хворих різних категорій ССР та сурогатними маркерами АС (товщина КІМ, АБ) і морфологічними змінами судинної стінки, як в магістральних так і в периферичних судинах. Доведені прямі асоціації між підвищенням рівня ЛПНЩ і дифузним фіброзом та кальцинозом великогомілкових артерій, товщиною КІМ $> 0,9$ мм, наявністю АБ, порушенням диференціації КІМ на шари.

Визначено прямі кореляційні зв'язки між наявністю патологічних змін великогомілкових артерій з активністю РА, V_{ps} ВСА, товщиною КІМ $> 0,9$ мм, рівнем загального ХС та ЛПНЩ у жінок з РА в репродуктивному періоді.

Вперше досліджена можливість використання дуплексного сканування магістральних та периферичних судин з метою прогнозування 10-річного ризику ССЗ у жінок з РА молодого віку в репродуктивному періоді з відсутністю традиційних факторів ССР, сурогатних маркерів АС, низьким ССР за шкалами SCORE та mSCORE.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано доцільність визначення рівней загального ХС та ЛПНЩ всім хворим з РА на початку захворювання з подальшим моніторингом незалежно від віку та наявності МПМ з одночасним проведенням дуплексного сканування магістральних та периферичних артерій.

Хворим молодого віку в РП і низьким ризиком за шкалою mSCORE при підвищенні загального ХС та/або ЛПНЩ питання про призначення ліпідзнижуючої терапії проводити з урахуванням морфологічних змін КІМ СА та/або фіброзу, кальцинозу ВГА.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження було впроваджено в практику роботи відділу некоронарних хвороб серця та ревматології та поліклінічного відділу Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, кардіоревматологічного відділення київської міської клінічної лікарні №6, терапевтичного відділення київської міської клінічної лікарні №7, ревматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, патентно-інформаційний пошук, підбір тематичних хворих та їх клінічне обстеження. Самостійно створена база даних, проведена статистична обробка отриманих результатів. Здобувачем написаний та оформлений текст, графіки та таблиці дисертаційної роботи. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Мета, завдання дослідження, аналіз отриманих даних, висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником. Підготовлено до друку наукові праці, доповіді про отримані результати на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на ревматологічній конференції «Ревматичні хвороби суглобів: сучасні підходи до діагностики та лікування» (18-19 березня 2014 р., м. Київ), на науково-практичній конференції «Рідкісні та резистентні до фармакотерапії ревматичні хвороби» (18-19 березня 2015 р., м. Київ), на науково-практичній

конференції присвяченій 140-річчю від дня народження М.Д. Стражеска» (3-4 березня 2016 р., м. Київ), на науково-практичній конференції Стражесківські читання «Актуальні питання сучасної кардіології» (1-2 березня 2018 р., м. Київ). Основні положення роботи були заслухані на розширеному засіданні вченої ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України 2017 р.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з яких 5 статей у фахових періодичних наукових виданнях, що внесені до переліку наукових фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації (в т. ч. 2 статті – у журналах, що входить до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття в матеріалах Національного конгресу кардіологів України, 2 тез доповідей у закордонних спеціалізованих наукових журналах.

РОЗДІЛ 1
СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ЖІНОК, ХВОРИХ НА
РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З ДЕМОГРАФІЧНИМИ
ПОКАЗНИКАМИ, ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО
АРТРИТУ ТА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМИ ЗМІНАМИ СУДИН
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія серцево-судинних захворювань при ревматоїдному артриті

Ревматоїдний артрит (РА) визначається як системне запальне аутоімунне захворювання, що характеризується хронічним запаленням синовіальної оболонки суглобів та прогресуючою деструкцією хрящової та кісткової тканини [16]. РА реєструється у всіх країнах світу, у всіх вікових, расових та етнічних групах, вражаючи 0,5-2% дорослого населення в найбільш працездатному віці (35-55 років) і представляє собою найбільш поширене аутоімунне захворювання [1, 17, 21]. Проблема РА має велике медичне та соціальне значення [18]. Економічні втрати від РА для суспільства можна співставити з такими при ішемічній хворобі серця (ІХС). Через 5 років від початку хвороби, незважаючи на лікування, 16% пацієнтів втрачають працездатність, а через 20 років – 90%, у третини з яких розвивається повна інвалідність. В Україні налічується понад 118 тис. хворих на РА, серед них близько 54 тис. – працездатного віку, що перебувають на диспансерному обліку. Жінки хворіють частіше за чоловіків у 2-5 разів, співвідношення чоловіків і жінок становить у середньому 1:2,5-3. РА може виникати в будь-якому віці, але найчастіше хворобу діагностують у віці 40-50 років. Серед осіб у віці молодше 35 років поширеність РА становить 0,38%, а 55 років і старше – 1,4%. Високу частоту розвитку РА відзначають у близьких родичів хворих (3,5%), особливо у осіб жіночої статі (5,1%). У кінці ХХ ст. у середньому близько половини пацієнтів втрачали працездатність протягом перших 10 років, до 15-го року хвороби приблизно 80% хворих ставали інвалідами I та II групи. У пацієнтів з РА відзначали зменшення тривалості

життя порівняно із загальною популяцією на 5-10 років. Найпоширенішими причинами смерті були серцево-судинні захворювання (інсульт, інфаркт міокарда), виникнення яких пов'язують з інтенсивним розвитком атеросклерозу і схильністю до тромбозів внаслідок хронічного імунного запалення. Нерідко реєстрували летальні випадки через вторинний амілоїдоз, супутні інфекції (пневмонія, нагноєння м'яких тканин тощо) [9-12]. На теперішній час доведено, що виживаємість хворих РА значно нижча, у порівнянні із загальною популяцією, а рівень смертності вище у 1,5-1,6 рази [95].

На початку 1970-х років прискорений розвиток атеросклерозу визнано як одну з найважливіших причин летальних наслідків в осіб з аутоімунними захворюваннями, включаючи осіб з РА [147]. Незважаючи на широке застосування в осіб з РА як хворобо-модифікуючої антиревматичної терапії (ХМАТ) так і імуно-біологічної терапії (ІБТ), летальність від супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ) практично не зменшилася. За даними літератури відмічається навіть збільшення розриву між показниками летальності від ССЗ в осіб з РА та без нього [56, 64, 97]. Наявність РА асоціюється із зростанням ризику розвитку ССЗ у будь-якому віці, і навіть у педіатричній популяції хворих може спостерігатися виражений атеросклероз [139]. При цьому його поширеність прогресивно зростає зі збільшенням віку хворих. При РА наявність атеросклеротичних бляшок (АБ) у сонних артеріях у жінок віком до 40 років відзначалась у 7% пацієнтів порівняно з 0 у групі контролю, а у осіб після 59 років – відповідно 80% і 44% [68]. За даними деяких досліджень, ІХС в загальній популяції в осіб без РА становила 5%, в осіб з РА – 13% [2, 3, 8, 58, 139]. Після врахування віку і статі ризик серцево-судинної патології при РА становив 3,1, при чому інші фактори, насамперед традиційні фактори ССР, не мали суттєвого значення.

В одному із великих проспективних досліджень розвиток серцево-судинних подій відзначено у 9% пацієнтів з РА і у 4% осіб у загальній популяції. Частота розвитку явищ досягала 3,1 на 100 пацієнто-років у осіб з РА і 1,5 на 100

пацієнто-років у осіб у загальній популяції. Таким чином, ризик в осіб з РА при зіставленні із загальною популяцією становив 2,0, не змінювався під впливом інших факторів ССР [106].

Результати низки досліджень свідчать, що ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) в осіб з РА порівняно із загальною популяцією становить 1,5–2,0 [103]. У Датському епідеміологічному дослідженні, в яке були включені 4 млн. 300 тис. осіб, за 10 років спостереження розвиток РА відзначено у 10,5 тис. пацієнтів. Ризик розвитку ІМ в осіб з РА становив 1,7. Особливо значущим, у 6 разів, було підвищення ризику у жінок віком менше 50 років. Рівень ризику розвитку ІМ в осіб з РА відповідав такому в осіб без РА, але старших за віком на 10 років [139].

У опублікованих оглядах зазначається, що в осіб з РА ризик смертності від ССЗ вищий на 60%, тобто приблизно такий же як і при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу [27, 113, 139]. В середньому летальність від ССЗ у пацієнтів з РА перевищує летальність у загальній популяції у 1,3–3,0 рази [96]. Серцево-судинні події у осіб з РА відзначаються на 10 років раніше, ніж у загальній популяції, а зростання сумарної товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій спостерігається вже через 12 місяців після появи перших симптомів РА [28, 34].

За даними аналізу 60 досліджень пацієнтів з різними формами ревматичних захворювань (22 особи з РА), без клінічних проявів ІХС, ризик зростання товщини КІМ, як сурогатного маркера атеросклерозу, був вище у 1,56 рази у порівнянні із особами контрольної групи. В середньому різниця у величині товщини КІМ становила 0,06 мм [146]. Спочатку зростання ризику ССЗ пояснювали характером впливу на процес традиційних факторів і застосування препаратів, насамперед глюкокортикоїдів (ГК). Однак, результати ряду великих клінічних досліджень показали, що субклінічний атеросклероз у хворих на РА часто розвивався на тлі незначно виражених традиційних факторів, особливо в осіб, які тривалий час приймали ХМАТ [137, 143]. Найбільш виразно

підвищений ризик розвитку атеросклерозу при РА корелював з нетрадиційними факторами, найважливішим серед яких було хронічне запалення, що проявлялось зростанням рівня С-реактивного протеїну (СРП) в плазмі крові [131].

РА - захворювання, що характеризується прискореним розвитком атеросклеротичного ураження судин та вищим рівнем ССР у порівнянні із загальною популяцією [55, 81], що співвідноситься із ССР при ЦД II типу [12]. Основною причиною смертності є ССЗ [54, 60, 85, 94, 100, 101, 104, 134, 141, 157]. За даними мета-аналізів до 50% смертності при РА обумовлено ІХС, а також церебро-васкулярними подіями [27, 79, 105]. Встановлено, що при РА смертність від ІМ вища в 2-4 рази, смертність від ГПМК – у 1,7 рази, смертність від СН – у 1,5-2 рази у порівнянні із загальною популяцією [45, 54, 94, 101, 135, 136, 148]. В деяких дослідженнях продемонстровано, що підвищений ССР спостерігається вже в дебюті захворювання та корелює з рівнем РФ та АЦЦП [61, 149]. Встановлено, що позасуглобові прояви при РА асоціюються з підвищеним ризиком розвитку усіх ССЗ [101], окрім церебро-васкулярних подій [86]. Згідно існуючих даних ССЗ та смертність корелює з активністю та тривалістю РА, при чому успішний фармакологічний контроль хронічного запалення знижує ризик розвитку серцево-судинних подій, знижує смертність [55, 61, 111]. Прояви серцево-судинної патології при РА мають свою особливість, що включає в себе множинне ураження коронарних артерій, високу частоту безбольової ішемії з розвитком ІМ [79], малосимптомний перебіг СН, атипічну маніфестацію серцево-судинних подій та розвиток раптової коронарної смерті [94, 148], що в цілому призводить до низької частоти звернення за медичною допомогою, пізньої діагностики та лікування. За даними літератури, наявність системних проявів та помірна активність захворювання у пацієнтів з РА пов'язана зі збільшенням проявів коронарного кальцинозу за даним МСКТ [14], збільшенням ступеню та тяжкості коронарного кальцинозу в залежності від тривалості перебігу РА навіть після поправки на традиційні фактори ССР [39].

Отже, результати досліджень оцінки ССР при РА свідчать про високу поширеність серцево-судинної патології при даному захворюванні.

1.2. Імунологічні аспекти ревматоїдного артриту та атеросклерозу

Згідно сучасних положень атеросклероз розглядається як мультифакторне явище, центральну роль в патофізіологічних процесах якого відіграє запалення та подальша активація/дисфункція ендотелію [123, 156].

Вважають, що традиційні фактори ССР ініціюють зміни фундаментальних функцій ендотелію, включаючи судинну проникність, активацію синтезу в базальній мембрані позаклітинного матриксу, підвищення молекулярної адгезії ендотелію [133]. Варто відмітити, що ранній розвиток РА-асоційованого атеросклерозу достатньо часто виникає у осіб, у яких відсутні традиційні фактори ССР (30-40% випадків) [156]. При цьому імунно-запальний процес при РА характеризується деякими особливостями, що включають в себе високу активність із збільшенням концентрації у крові білків гострої фази, цитокінів, хемокінів, молекул адгезії [25, 32]. Ці дані підкреслюють недостатню визначеність механізмів РА-асоційованого атеросклерозу і обґрунтовують подальше вивчення значення «хворобо-опосередкованих» факторів, серед яких перше місце відводиться медіаторам активності аутоімунного запалення [87, 123, 126, 140, 148]. На даний час достатньо добре вивчена роль змін цитокінового статусу у прогресуванні РА, також встановлено, що прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- α , характеризуються властивістю індукувати ендотеліальну активацію, потенціювати дисліпіємію, інсулінорезистентність, що в свою чергу збільшує ССР [48, 60, 87, 130, 141].

Важливо відмітити, що інтерлейкіни вважаються факторами, що відіграють одну з найважливіших ролей у хронічній судинній запальній відповіді [152]. Встановлено, що у сироватковій крові концентрація деяких цитокінів позитивно корелює з частотою розвитку ІХС у осіб без традиційних факторів ССР [48, 118, 121]. Дані проспективних епідеміологічних досліджень свідчать про асоціацію підвищеного ССР з підвищенням концентрацій таких цитокінів,

як ІЛ-6 та ФНО- α , молекул клітинної адгезії, гострофазових показників, що приймають участь у нисхідній передачі внутрішньоклітинних сигналів, наприклад С-реактивного білку високої чутливості (СРП-ВЧ), фібриногену, сироваткового амілоїду А [116, 118].

Було виявлено, що концентрація деяких прозапальних медіаторів була вища у пацієнтів з РА у порівнянні з контрольною групою, хоча лише ФНО- α та ІЛ-6 асоціювався з коронарним кальцинозом [36, 108]. Крім того, більшість цитокінів, з однієї сторони, є предикторами ССЗ в популяції, з іншої сторони – відображають хронічний аутоімунний запальний процес при РА [82, 88, 94].

У дослідженнях показана участь прозапальних цитокінів, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- α підвищувати адгезію клітин крові до ендотелію судин, їх прокоагулянтна властивість, підвищувати рухливість нейтрофілів, що призводить до активації клітин у зоні запалення, обумовлюючи продукцію ними інших цитокінів, простагландинів, синтез голагену, фібронектину; стимулювати фагоцитоз, генерацію супероксидрадикалів, викликати дегрануляцію тучних клітин, зумовлюючи синтез гострофазових білків [13, 33, 35, 46, 47, 92]. У дослідженнях вивчався механізм участі СРП-ВЧ, класичного гострофазового білку запалення, у процесах атерогенезу. Доведено, що СРП-ВЧ впливає на прогресування судинної патології шляхом зв'язування з комплементом і активацією його, індукцією експресії молекул адгезії, тканинного фактору, захоплення ЛПНЩ ендотеліальними макрофагами, індукцією моноцитів в артеріальну стінку [88].

Популяційні дослідження продемонстрували, що підвищення концентрації СРП-ВЧ є предиктором майбутніх серцево-судинних подій, а його визначення грає важливу додаткову роль у глобальній оцінці ССР [41, 120].

Цінність визначення СРП-ВЧ, в якості скринінгового методу, вивчалась у багатьох дослідженнях і показала, що СРП-ВЧ є показником, що впливає на рівень розподілу пацієнтів у рамках алгоритму прогнозування глобального ССР, за розподілом пацієнтів за низьким, помірним та високим ризиком по Фремінгемській шкалі. Згідно шкалі ризику Рейнольдса, що включає в себе

показник СРП-ВЧ, сімейний анамнез та традиційні фактори ССР, багато пацієнтів з ризиком 5-20% були перекваліфіковані у категорію більшого або меншого ризику [116, 119]. Варто відмітити особливе значення СРП при РА. Навіть при низькій активності захворювання спостерігається взаємозв'язок між значно високим рівнем СРП у порівнянні із загальною популяцією. Показано, що рівень СРП є прогностичним фактором підвищення смертності від ССЗ [65, 153].

1.3. Фактори серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті

На даний час встановлено, що пояснити високий ризик розвитку ССЗ у пацієнтів з РА наявністю лише традиційних факторів неможливо [44, 101]. Згідно існуючих даних поширеність традиційних факторів ССР, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), гіперхолестеринемія, цукровий діабет (ЦД), паління, метаболічний синдром (МС) була вища у деяких когортах пацієнтів з РА [13, 40, 70, 110]. Однак, не всі дослідники відмічають подібну закономірність [135]. Було показано, що ризик смертності від ССЗ у пацієнтів з РА залишався підвищеним навіть після огляду на традиційні фактори [45].

Було висловлено припущення, що традиційні фактори вносять свій вклад у розвиток атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів з РА, однак не пояснюють у повній мірі прискорений процес розвитку атеросклерозу, що спостерігається у даній когорті пацієнтів. Більш того, було продемонстровано, що наявність деяких традиційних факторів у пацієнтів з РА супроводжується достовірно меншим ризиком ССЗ у порівнянні з їх значенням у популяції без наявності РА [62]. Ці дані відображають неоднозначність існуючих положень відносно факторів ССР у пацієнтів з РА і обґрунтовують актуальність проведення подальших досліджень у цьому напрямку [26].

При оцінці по Фремінгемській шкалі було встановлено підвищення ССР у пацієнтів з тривалим перебігом РА у порівнянні з іншими. При цьому у пацієнтів з тривалим анамнезом РА була виявлена більша вірогідність більш високих оцінок по шкалі кальцифікації коронарних артерій, ніж у групі контролю, незалежно від Фремінгемської шкали [40]. Абсолютний ССР, визначений по

традиційній шкалі SCORE, та по шкалі SCORE в модифікації EULAR (mSCORE), був низьким ($< 1\%$) чи помірним ($< 5\%$) у більшості пацієнтів з РА (95,2% та 94,3% відповідно). При цьому лише у 3,2% хворих на РА ризик був співставний із загальнопопуляційним, у той час як більшість пацієнтів з РА мали помірний (20,9%) та високий (62,2%) ризик, асоційований з тривалим анамнезом РА та обумовлений високим поширенням АГ (56,0%) та інших факторів ризику та ураження органів-мішеней [15]. Спостереження показують, що пацієнти з РА потребують підвищеної уваги до ранньої діагностики і агресивної корекції традиційних факторів ССР, таких як АГ, гіперхолестеринемія, ЦД, МС, паління [69]. Вважають, що кожний «хворобо-опосередкований» механізм може приймати участь у передчасному розвитку судинного ураження при РА, а саме: посилення синтезу прозапальних медіаторів (цитокінів, хемокінів, молекул адгезії тощо); аутоімуних антитіл, направлених проти ендотеліальних компонентів; змін в Т-клітинних популяціях; генетичний поліморфізм; гіпергомоцистеїнемія; активація окисного стресу та гістологічного судинного запалення; ятрогенні фактори. Це підтверджується даними підтримки ендотеліальної активації/дисфункції маркерами запалення при РА та посилюється ФНО- α [79, 126].

Встановлено, що прозапальні цитокіни, що приймають участь у патогенезі РА (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α , ІЛ-8 тощо) мають властивість індукувати широкий спектр проатерогенних змін, включаючи дисліпідемію, інсулінорезистентність, окисний стрес та протромботичні зміни, результатом яких є потужна стимуляція клітинної та молекулярної адгезії до клітин ендотелію [50, 79, 126, 132].

Система цитокінів відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні РА, відповідає за активацію неспецифічних і адаптивних клітин імунної системи та стан фенотипічних та функціональних змін популяції Т-клітин. Збільшення рівня аутореактивних Т-клітин типу CD4⁺ CD28null при тяжкому перебігу РА обумовлює розвиток ендотеліальної цитотоксичності, пов'язаної з субклінічними ознаками атеросклерозу [59, 114, 126, 151, 155]. Варто відмітити

збільшення рівня Т-клітин типу CD4⁺ CD28null також у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, значна кількість яких знаходиться у нестабільній АБ [90]. Наявність розладу апоптозу та циркуляції клітин-попередників ендотелію супроводжується збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень. В цьому відіграють роль зміни, що включають в себе підвищення рівня фібриногену, фактору Віллебранда, PAI-1, тромбоцитів, які одночасно є медіаторами запальної відповіді та розвитку ССЗ у пацієнтів з РА [124, 126, 148].

Згідно даних літератури, серопозитивність РА за ревматоїдним фактором (РФ) поєднується з різким збільшенням ризику розвитку атеросклерозу [61]. Було доведено наявність прямого зв'язку між титром РФ та смертністю від ССЗ [72]. Аналогічні результати були отримані при обстеженні 11872 осіб загальної популяції та 140 серопозитивних за РФ хворих на РА, що показали збільшення як загальної, так і серцево-судинної смертності в цій групі пацієнтів, при цьому традиційні фактори ССЗ незначно впливали на цей взаємозв'язок. Важливо відмітити, що у групі осіб серопозитивних за РФ, навіть без ознак ураження суглобів, відмічалось збільшення як загальної, так і серцево-судинної смертності у середньому на 33% [142]. За даними літератури підкреслюється значення персистуючого запалення у процесах прискореного розвитку атеросклерозу у пацієнтів з РА. Так тривале підвищення ШОЕ корелювало зі збільшенням ССР [94], а високі показники індексу DAS28 асоціювалися з розвитком серцево-судинних подій [15, 29]. При цьому відмічено, що при високій активності захворювання відмічається збільшення смертності [103], зниження якої відмічалось після проведення агресивної терапії РА [38, 83].

Серед факторів, що потенціюють ураження артерій при РА, розглядається терапія ГК. З одного боку підкреслюється, що ГК мають протизапальну активність, з іншої сторони, їх прийом асоційований з розвитком побічних ефектів, таких як АГ, ЦД. Однак, результати тривалого спостереження за пацієнтами з РА, що отримували терапію ГК, не встановили зв'язок між традиційними факторами ССР [19, 42, 107]. Між тим, в інших дослідженнях був

виявлений зв'язок між терапією ГК та розвитком атеросклерозу у пацієнтів з РА [67]. Було доведено, що тривалий прийом ГК супроводжувався ростом АБ в сонних артеріях, зниженням тону артерій нижніх кінцівок незалежно від факторів ССР та маніфестації РА [43]. Крім того відмічено, що прийом ГК асоціюється з ростом ССЗ у серопозитивних по РФ пацієнтів з РА, що необхідно враховувати при лікуванні саме цієї категорії хворих [42]. Деякі дослідження не виявили достовірної асоціації між прийомом ГК та товщиною КІМ сонних артерій та наявністю АБ [84, 111, 122].

У зв'язку з широким призначенням НПЗП при РА неможливо не відмітити їх негативний вплив на прогресування атеросклерозу при РА, призначення яких поєднується з підвищенням ССР, особливо при використанні інгібіторів циклооксигенази-2 [80]. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR), оцінка ризику ССЗ при РА обов'язкова з метою визначення заходів щодо первинної профілактики серцево-судинних ускладнень [113]. Проте, результати останніх досліджень свідчать про те, що рівень ССР у пацієнтів із РА не цілком відображається при використанні шкали SCORE навіть з урахуванням коефіцієнта 1,5 [128], що зумовлює пошук додаткових маркерів ССР у цих хворих. У 2015 році EULAR анонсовано оновлення рекомендацій 2009 року з оцінки та управління ССР у пацієнтів з РА, відмічено необхідність використання ультразвукового дослідження (УЗД) сонних артерій як доповнення оцінки традиційних факторів ССР [98]. Відомо, що визначення товщини КІМ сонних артерій є важливим інструментом визначення субклінічного атеросклерозу та предиктором розвитку ІХС [37]. Цілий ряд досліджень продемонстрував, що РА є самостійним, незалежним фактором збільшення товщини КІМ та наявності АБ у сонних артеріях [4-6, 57, 75, 84, 110], що є предиктором серцево-судинних подій серед пацієнтів із РА з відсутніми традиційними факторами [51]. В умовах високого рівня коморбідності при РА у розвитку атеросклерозу у цих хворих також відіграють роль чинники, пов'язані із супутньою патологією.

Згідно останніх рекомендацій EULAR 2016 для усіх пацієнтів із РА та іншими запальними захворюваннями суглобів рекомендовано [22]:

1. Оптимальний контроль активності захворювання з метою зниження ризику ССЗ для усіх пацієнтів з РА, анкілозуючим спондилітом (АС) або псоріатичним артритом (ПсА).

2. Необхідно проводити оцінку ризику ССЗ для усіх пацієнтів з РА, АС або ПсА щонайменше 1 раз у 5 років з переглядом антиревматичної терапії.

3. Оцінка ризику ССЗ для пацієнтів з РА, АС або ПсА повинна виконуватися згідно локальних рекомендацій, у разі їх відсутності оцінку ССЗ необхідно проводити за SCORE.

4. Оцінку вмісту у крові загального холестерину та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) слід проводити у пацієнтів з РА, АС та ПсА лише за умов стабільного перебігу або за умов ремісії захворювання.

5. Для пацієнтів з РА оцінку ризику ССЗ необхідно проводити за mSCORE.

6. Проведення УЗД сонних артерій для виявлення безсимптомних АБ може розглядатися як один з методів для оцінки ризику ССЗ у пацієнтів з РА.

7. Рекомендації щодо способу життя повинні включати в себе дотримання дієти, регулярні фізичні вправи та відмову від паління.

8. Контроль ССР повинен здійснюватись згідно локальних рекомендацій для пацієнтів з РА, АС, ПсА. Антигіпертензивні препарати та статини можуть використовуватись як і у загальній популяції.

9. Призначення НПЗП у пацієнтів з РА та ПсА слід проводити з обережністю, особливо у пацієнтів із задокументованими ССЗ та наявністю факторів ССР.

10. При тривалому прийомі ГК їх дозу варто довести до мінімальної у випадку досягнення низької активності захворювання або ремісії. Корекцію дози ГК необхідно проводити регулярно.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження проведено на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». В дослідження було включено 135 пацієнтів жіночої статі віком 20-70 років, розподілених на групи залежно від наявності РА: основна – пацієнти зі встановленим діагнозом РА за критеріями ACR 1987 р., ACR/EULAR 2010 р., контрольна – пацієнти без системних чи аутоімунних захворювань. У дослідження не включали пацієнтів з діагнозом РА ФК IV, ювенільним ревматоїдним артритом, будь-якими іншими захворюваннями сполучної тканини, ЦД, супутньою патологією з клінічними ознаками порушення функції органів чи систем у стадії субкомпенсації та декомпенсації, онкологічними захворюваннями, будь-якими патологічними станами чи захворюваннями, які могли б додатково впливати на розвиток серцево-судинної патології. Сформовані групи достовірно не відрізнялись за основними клініко-анамнестичними характеристиками (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клініко-анамнестична характеристика груп обстежених жінок

Показники/Групи	Основна група	Контрольна група
Кількість (n)	105	30
Вік (років)	44,2±13,3	44,0±7,8
ІМТ (кг/м ²)	25,5±5,7	26,7±4,2
Постменопаузальний період (% (абс.))	48,6 (51)	36,7 (11)
Гіперхолестеринемія (% (абс.))	43,8 (46)	43 (13)
Паління (% (абс.))	4,8 (5)	3,3 (1)

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

З метою вивчення особливостей розвитку факторів ССР, змін магістральних судин, показників ліпідного профілю та імунної відповіді залежно від віку та фізіологічних періодів життя обстежених пацієнтів з РА розподілили

на вікові групи за критеріями ВООЗ: до 45 років – 52,4%, від 45 до 60 років – 35,2% та старше 60 років – 12,4%. Серед пацієнтів з РА в репродуктивному періоді (РепП) було 51,4%, в постменопаузальному (ПМП) – 48,6%; в контрольній групі відповідні показники склали 63,3% та 36,7%.

Серед пацієток з РА кожна друга мала третю рентгенологічну стадію захворювання, як в групі жінок в репродуктивному періоді, так й в постменопаузі (рис. 2.1).

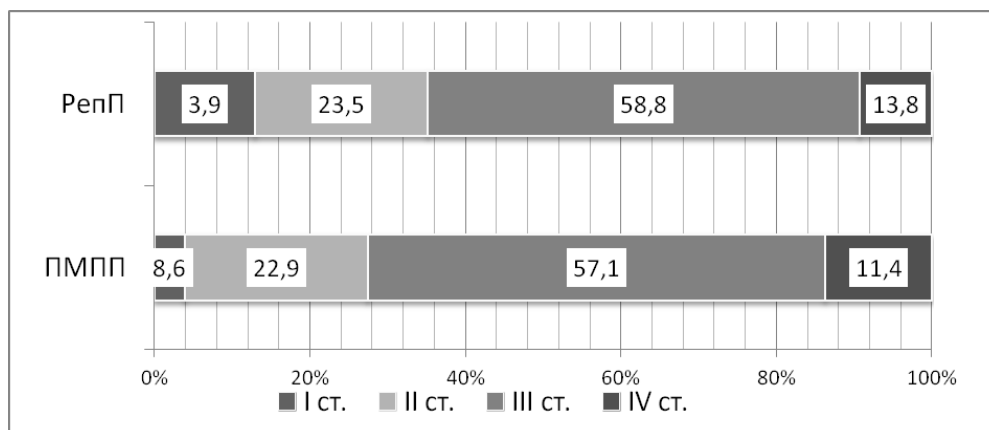


Рис 2.1 – Розподіл жінок, хворих на ревматоїдний артрит, за рентгенологічною стадією захворювання залежно від фізіологічних періодів.

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМПП – жінки в постменопаузальному періоді.

З метою виконання завдань жінок, хворих на РА, розподілили на групи залежно від тривалості захворювання: до 5 років – 39,1%, від 5 до 10 років – 37,1%, більше 10 років – 23,8%. Серед пацієнтів в репродуктивному періоді вірогідно більшу частку склали особи з тривалістю РА до 5 років ($p=0,01$), що співпадає з результатами популяційних досліджень та не завадило проведенню подальшого аналізу. Серед пацієнтів в постменопаузальному періоді з різною тривалістю захворювання вірогідно не відрізнялись (рис. 2.2).

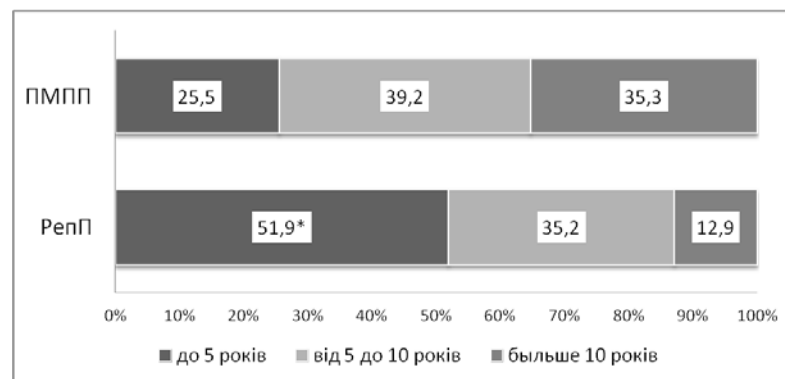


Рис 2.2 – Розподіл жінок, хворих на ревматоїдний артрит, за тривалістю захворювання залежно від фізіологічних періодів.

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМПП – жінки в постменопаузальному періоді.
3. * – вірогідні відмінності між групами, $p < 0,05$.

Серед пацієнтів з РА в репродуктивному періоді 20,4% мали супутню гіперхолестеринемію та 1,9% – артеріальну гіпертензію (АГ), що було достовірно менше порівняно з хворими на РА у постменопаузальному періоді (відповідно 39,2% ($p=0,03$) та 15,7% ($p=0,04$)) (рис. 2.3).

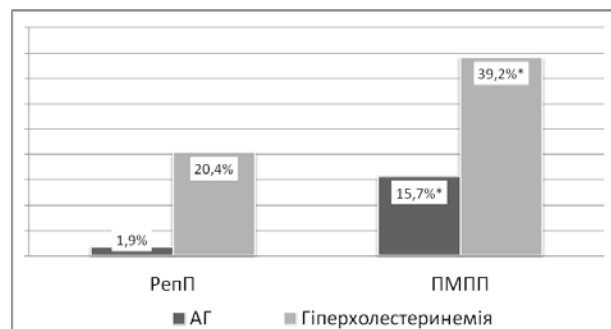


Рис 2.3 – Частота супутньої патології у хворих на ревматоїдний артрит залежно від фізіологічних періодів.

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМПП – жінки в постменопаузальному періоді;
3. * – вірогідні відмінності між групами, $p < 0,05$.

81,9% обстежених жінок, хворих на РА, мали позитивний РФ: серед пацієнтів в постменопаузальному періоді позитивними за РФ були 88,2%, а в

репродуктивному періоді – 75,9%. Позитивний АЦЦП мали 55,2% усіх обстежених з РА: у групі хворих в постменопаузальному періоді серопозитивних за АЦЦП було 60,8%, а в репродуктивному – 50,0%.

Беручи до уваги вагоме значення СРП у виникненні і прогресуванні ССЗ як в загальній популяції, так й серед пацієнтів з РА, ми провели аналіз його рівня у хворих, що взяли участь у дослідженні (табл. 2.2). Встановлено, що значення показника СРП було достовірно більше референтних величин і вірогідно більше у жінок в репродуктивному періоді ($p < 0,05$).

Таблиця 2.2

Показник С-реактивного протеїну у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів (Ме [LQ; UQ])

Показник	РепП (n=54)	ПМП (n=51)
СРП, мг/л	10,97 [6,28; 20,01]*	7,31 [4,71; 27,81]

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМП – жінки в постменопаузальному періоді.
3. * – вірогідні відмінності між групами, $p < 0,05$.

У деяких пацієнтів спостерігалися значно збільшені рівні СРП, причому високі його кількісні значення частіше реєструвалися у жінок у репродуктивному періоді (рис. 2.3 А, Б).

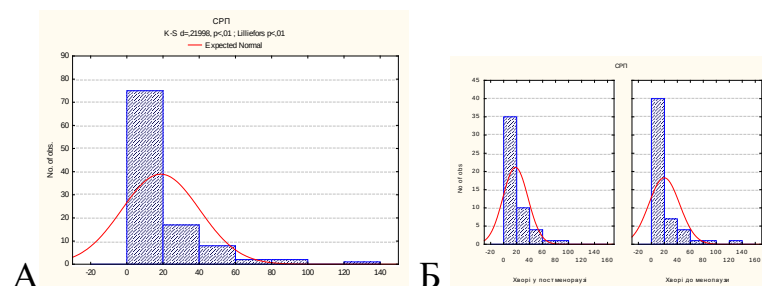


Рис 2.3 – Гістограма розподілу пацієток з ревматоїдним артритом залежно від рівнів СРП (мг/л): А – вся група, Б – залежно від фізіологічних періодів.

Ступінь активності РА у хворих визначали за DAS28. 56,2% обстежених мали II (середню) і 40,0% – III (високу) ступінь. Тільки 1,9% хворих на момент

обстеження мали ремісію і I ступінь активності РА. Залежно від фізіологічних періодів (репродуктивний, постменопаузальний) нами не знайдено достовірних відмінностей в розподілі за активністю хвороби (рис. 2.4).

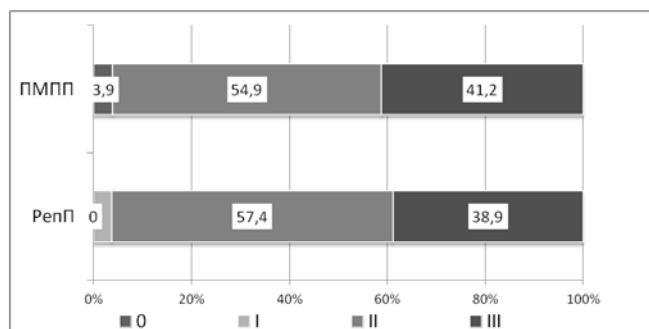


Рис – 2.4 Розподіл пацієнтів з ревматоїдним артритом залежно від ступеня активності захворювання за DAS28 та фізіологічних періодів.

З метою вивчення вікових особливостей формування ССР, змін магістральних судин, показників ліпідного профілю та імунної відповіді обстежених на РА розподілили на вікові групи відповідно до вікових критеріїв ВООЗ: до 45 років, 45-60 років та старше 60 років. Групи достовірно не відрізнялись за показниками СРП, РФ, АЦЦП, кількістю пацієнтів з рентгенологічно встановленими ерозіями. Хворі на РА 45-60 років мали достовірно більші показники DAS28, КПС, КПС ($p < 0,05$) за умови практично рівного розподілу у вікових групах за кількістю пацієнтів серопозитивних за РФ та АЦЦП ($p > 0,05$) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Клінічна характеристика жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від віку

Показники/Групи	Групи за віком		
	до 45 років (n=55)	45-60 років (n=37)	старше 60 років (n=13)
СРП, мг/л	9,73 [5,81; 20,01]	7,41 [5,31; 27,81]	6,91 [4,71; 18,07]
DAS28	4,7 [4,1; 5,5]	5,2 [4,5; 5,5]*	4,1 [3,3; 4,9]
КБС	21,0 [12,0; 32,0]	31,0 [20,0; 38,0]*	15,0 [9,0; 17,0]
КПС	10,0 [7,0; 15,0]	13,0 [10,0; 17,0]*	5,0 [2,0; 10,0]
РФ: “-”	13 (23,6)	5 (13,5)	1 (7,7)
“+”	42 (76,4)	32 (86,5)	12 (92,3)
АЦЦП: “-”	28 (50,9)	12 (32,4)	7 (53,8)
“+”	27 (49,1)	25 (67,6)	6 (46,2)

Продовження таблиці 2.3

Наявність ерозій	45 (81,8)	32 (86,5)	12 (92,3)
------------------	-----------	-----------	-----------

Примітка. Результати представлені у вигляді Me [LQ; UQ] та абс. (%).

З метою вивчення зв'язків між розвитком факторів ССР у хворих на РА та патогенетичною й симптоматичною терапією проведено аналіз розподілу пацієнтів за фактом і тривалістю прийому метотрексату (МТх), імуно-біологічної терапії (ІБТ), глюкокортикоїдів (ГК) і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), а також прихильності до терапії РА в групах пацієнтів залежно від фізіологічних періодів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Клінічна характеристика жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів та терапії (абс. (%))

Показники/Групи	РепП (n=54)	ПМП (n=51)
Факт прийому ГК: постійно приймали	45 (83,3)	45 (88,2)
не приймали	9 (16,7)	6 (11,8)
Тривалість прийому ГК: до 1 року	12 (22,2)	14 (27,5)
від 1 до 5 років	25 (46,3)	23 (45,1)
від 5 до 10 років	6 (11,1)	4 (7,8)
більше 10 років	2 (3,7)	4 (7,8)
Факт прийому ІБТ: постійно приймали	28 (51,9)	21 (41,2)
не приймали	26 (48,1)	30 (58,8)
Тривалість прийому ІБТ: до 5 років	20 (37,0)	17 (33,3)
більше 5 років	8 (14,8)	4 (7,8)
Факт прийому МТх: приймали	47 (87,0)	45 (88,2)
не приймали	7 (13,0)	6 (11,8)
Доза МТх: до 10 мг/тиж	11 (20,4)	8 (15,7)
10-15 мг/тиж	21 (38,9)	27 (52,9)
більше 15 мг/тиж	15 (27,8)	10 (19,6)
Регулярність лікування	30 (55,6)	24 (47,1)
Прихильність до лікування: низька	0 (0,0)	0 (0,0)
середня	8 (14,8)	11 (21,6)
висока	46 (85,2)	40 (78,4)
Тривалість прийому БТ: до 1 року	10 (18,5)	2 (3,9)
від 1 до 5 років	25 (46,3)	24 (47,1)
більше 5 років	12 (22,2)	19 (37,3)
Прийом НПЗП	54 (100,0)	51 (100,0)

Деталізоване вивчення впливу лікування РА на маркери активності запального процесу та його ступінь свідчило, що вірогідно більші рівні СРП були констатовані в когорті хворих, які не приймали МТх з різних причин, хоча за DAS28 достовірних відмінностей між пацієнтами, що не приймали МТх і приймали його в різних дозах до 15 мг і більше 15 мг на тиждень, не виявлено (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Маркери запального процесу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від дози метотрексату (Me [LQ; UQ])

Показники /Групи	Групи за дозою прийому МТх		
	не приймали (n=13)	до 15 мг/тиж (n=65)	більше 15 мг/тиж (n=27)
СРП, мг/л	18,06 [9,12; 46,08]	9,18 [5,31;23,21] *	12,18 [6,11;22,03] *
DAS28	4,80 [4,30; 5,40]	4,90 [4,10; 5,60]	4,90 [4,30; 5,30]

Примітка. * – вірогідні відмінності порівняно з пацієнтами, які не приймали метотрексат; $p < 0,05$.

Оцінка показників запального синдрому при РА залежно від використання ГК (табл. 2.6, 2.7) показала, що сам факт використання ГК не мав особливого впливу на рівень СРП і DAS28, в той час як за умов тривалої терапії ГК більше 5 років спостерігався достовірно більший рівень СРП, а вірогідно менші показники інтенсивності запалення констатовані в групі пацієнтів, які приймали дані препарати до 1 року.

Таблиця 2.6

Маркери запального процесу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від факту прийому глюкокортикоїдів (Me [LQ; UQ])

Показники /Групи	Групи за фактом прийому ГК		p
	приймали ГК (n=90)	не приймали ГК (n=15)	
СРП, мг/л	9,36 [5,31; 24,05]	9,75 [5,61; 18,05]	0,95
DAS28	4,90 [4,10; 5,50]	4,50 [4,20; 4,90]	0,37

Таблиця 2.7

Маркери запального процесу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від тривалості прийому глюкокортикоїдів (Me [LQ; UQ])

Показники /Групи	Групи за тривалістю прийому ГК		
	до 1 року (n=26)	від 1 до 5 років (n=48)	більше 5 років (n=16)
СРП, мг/л	6,66 [3,81; 17,15]	12,81 [6,19; 28,66] *	15,36 [6,11; 22,03] *
DAS28	4,65 [3,70; 5,20]	5,20 [4,40; 5,70]	4,90 [3,90; 5,35]

Примітка. * – вірогідні відмінності порівняно з пацієнтами із тривалістю прийому ГК до 1 року; $p < 0,05$.

Аналогічним чином проаналізовано вплив ІБТ на маркери запалення (табл. 2.8, 2.9). Встановлено, що у пацієнтів, які не отримували ІБТ рівень СРП був достовірно вищим ніж у хворих, що отримували ІБТ. Одночасно слід відзначити, що суттєвих відмінностей в показниках інтенсивності запального процесу залежно від тривалості ІБТ не знайдено.

Таблиця 2.8

Маркери запального процесу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від факту прийому імунно-біологічної терапії (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за фактом прийому ІБТ		p
	з ІБТ (n=49)	без ІБТ (n=56)	
СРП, мг/л	6,61 [4,71; 18,25]	13,71 [7,00; 25,96]	0,02
DAS28	4,90 [4,10; 5,50]	4,75 [4,10; 5,50]	0,53

Таблиця 2.9

Маркери запального процесу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від тривалості прийому імунно-біологічної терапії (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за тривалістю прийому ІБТ		p
	до 5 років (n=37)	більше 5 років (n=11)	
СРП, мг/л	6,61 [4,71; 16,71]	6,41 [5,13; 18,25]	0,90
DAS28	4,90 [4,10; 5,30]	5,20 [4,10; 6,40]	0,32

Аналіз впливу прихильності до лікування РА на маркери запалення не виявив суттєвих відмінностей між високим і середнім її рівнями (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Маркери запального процесу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від рівня прихильності до лікування (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за рівнем прихильності до лікування		p
	високий (n=86)	середній (n=19)	
СРП, мг/л	8,74 [5,61; 24,05]	9,11 [5,31; 18,25]	0,57
DAS28	4,70 [4,10; 5,50]	5,10 [4,30; 5,50]	0,39

Таким чином слід констатувати, що серед жінок, хворих на РА, в репродуктивному періоді переважна більшість були з тривалістю захворювання до 5 років, мали II і III рентгенологічну стадію захворювання. У жінок, хворих на РА, в постменопаузальному періоді вірогідно частіше спостерігалися супутні патологічні стани, такі як гіперхолестеринемія і АГ. Однаковими і достовірно не зміненими були показники серопозитивності РА (за РФ, АЦЦП), тоді як показники активності запального процесу були вірогідно більші у жінок в репродуктивному періоді у випадках, коли хворі не отримували патогенетичного лікування. Встановлені відмінності між групами, згідно даних літератури, обумовлені особливостями перебігу РА та формуванням факторів ССР, тому не можуть завадити подальшому аналізу, а розподіл по групам можна рахувати як репрезентативний.

2.2. Методи дослідження

Під час обстеження хворих використовували загальноприйняті методи: опитування та анкетування, загально-клінічне та об'єктивне обстеження, функціональне тестування, лабораторні й інструментальні методи дослідження за стандартними методиками. Детально збирали анамнез хвороби та життя з метою уточнення діагнозу та тривалості захворювання, давності останнього загострення, терапії РА (препарати, їх дози, тривалість прийому), наявної супутньої патології та лікувальних засобів, що приймали пацієнти з цього приводу, сімейного анамнезу щодо факторів ССР у родичів. Скарги пацієнтів на момент обстеження вивчали з метою визначення особливостей перебігу РА та

формування факторів ССР, а також виключення будь-яких захворювань чи станів, що могли б бути протипоказом до включення в дослідження.

Під час об'єктивного обстеження визначали ознаки активності РА за кількістю болючих (КБС) та припухлих (КПС) суглобів, наявності їх деформацій та обмеження функції, загального функціонального статусу пацієнтів, стану шкіри та жирової клітковини, ознак та симптомів супутніх захворювань.

Антропометричні виміри проводили у першій половині дня на оголеній людині. Визначали зріст (Зр (м); ростомір «РП-2000», 22.11.2011; межі похибки вимірювання (± 4 мм)) та масу тіла (МТ (кг); терези медичні «РП-150» №10471018, 2011; межі похибки вимірювання (± 250 мг)) обстежених, на основі яких вираховували індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{МТ (кг)} / \text{Зр}^2 \text{ (м)}, \quad (1)$$

де: ІМТ – індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$;

МТ – маса тіла, кг;

Зр – зріст, м.

Результати інтерпретували згідно класифікації ВООЗ:

- ІМТ менше $18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ – недостатня маса тіла;
- ІМТ $18,5\text{-}24,99 \text{ кг}/\text{м}^2$ – нормальна маса тіла;
- ІМТ $25\text{-}29,99 \text{ кг}/\text{м}^2$ – надлишкова маса тіла (передожиріння);
- ІМТ 30 та більше $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння.

За віком пацієнти були розподілені відповідно до класифікації ВООЗ:

- молодий вік – 18-44 роки (до 45 років);
- середній вік – 45-60 років;
- похилий вік – 60-74 роки (старше 60 років);
- старечий вік – 75-89 років.

Діагноз РА встановлювали згідно критеріїв ACR/EULAR 2010 р. Пацієнтів, у яких оцінка склала ≥ 6 балів з можливих 10 за критеріям ACR/EULAR 2010 р. та пацієнти, які мали ерозивні зміни, характерні для РА, або відповідний

анамнез, який ретроспективно задовольняв критерії ACR/EULAR 2010 р., вважали за таких, які мають РА.

Активність РА визначали за загальноприйнятою методикою визначення DAS28 за допомогою онлайн-калькулятора (<http://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>).

Критерії активності РА за DAS28: ремісія $< 2,6$; низький ступінь активності $2,6-3,2$; середній ступінь активності $3,2-5,1$; високий ступінь активності $> 5,1$.

Визначення САТ та ДАТ (мм рт. ст.) проводили механічним сфігмоманометром згідно стандартного протоколу за методом Короткова після 5-хвилинного відпочинку пацієнта тричі з 2-х хвилинним інтервалом, за індивідуальне значення брали середнє від трьох послідовних вимірів.

Використовували класифікацію АГ за рівнем АТ:

- оптимальний: САТ < 120 мм рт. ст., ДАТ < 80 мм рт. ст.;
- нормальний: САТ $< 120-129$ мм рт. ст., ДАТ $< 80-84$ мм рт. ст.;
- високий нормальний: САТ $130-139$ мм рт. ст., ДАТ $85-89$ мм рт. ст.;
- гіпертензія 1-го ступеню: САТ $140-159$ мм рт. ст. та/або ДАТ $90-99$ мм рт. ст.;
- гіпертензія 2-го ступеню: САТ $160-179$ мм рт. ст. та/або ДАТ $100-109$ мм рт. ст.;
- гіпертензія 3-го ступеню: САТ ≥ 180 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 110 мм рт. ст.;
- ізольована систолічна гіпертензія: САТ ≥ 140 мм рт. ст., ДАТ < 90 мм рт. ст.

Згідно із цією класифікацією, артеріальна гіпертензія (АГ) - підвищення САТ до 140 мм рт. ст. і вище та/або ДАТ до 90 мм рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менше ніж 2-3 рази у різні дні протягом 4 тиж).

Оцінку 10-річного ризику ССЗ проводили за допомогою онлайн-калькуляторів: SCORE та mSCORE (<https://www.escardio.org/Education/Practice->

[Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts](https://www.reynoldsriskscore.org/)); Reynolds Risk Score (<http://www.reynoldsriskscore.org/>); Framingham Risk Score (<https://www.framinghamheartstudy.org/>); QRISK2 (<https://qrisk.org/2017/>); QRISK3 (<https://qrisk.org/three/>) у відповідних вікових категоріях пацієнтів та з внесенням необхідних індивідуальних даних. Серед основних шкал-калькуляторів можна виділити загальні шкали, що застосовуються в усій популяції населення (SCORE та Framingham Risk Score), та специфічні, які тою чи іншою мірою враховують наявність системного запалення (Reynolds Risk Score) та/або наявність аутоімунного захворювання, зокрема РА (mSCORE, QRISK2, QRISK3).

Використовували шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для систематичної оцінки ССР, що рекомендована Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) для розрахунку ризику фатальних серцево-судинних подій протягом наступних 10 років. Класифікація серцево-судинного ризику за SCORE: низький $< 1\%$; помірний $\geq 1\%$ та $< 5\%$; високий $\geq 5\%$ та $< 10\%$; дуже високий $\geq 10\%$.

SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation – шкала-калькулятор, що була розроблена для забезпечення точного прогнозування 10-річного ризику фатальних серцево-судинних подій в загальній популяції населення Європи. Розробка SCORE базується на результатах 12 європейських когортних досліджень, з урахуванням даних понад 200 000 пацієнтів. Розрахунок ССР за даною шкалою-калькулятором проводять для пацієнтів віком 40-65 років, для осіб до 40 років за допомогою SCORE розраховують відносний ССР. Унікальним аспектом SCORE є те, що окремі оцінки були надані країнам високого та низького ризику. В даний час існує декілька варіантів SCORE для різних країн. Використання SCORE рекомендоване керівництвом EAS/ESC щодо профілактики ССЗ. Проте SCORE недооцінює ризик ССЗ серед пацієнтів з РА.

Framingham Risk Score – одна з перших шкал-калькуляторів для оцінки 10-річного ризику ССЗ в загальній популяції осіб віком 30-74 роки. Розроблена в США у 1987 році. Сучасний варіант Framingham Risk Score був оновлений у

1998 році та включений у Третій звіт Національної групи експертів з вивчення проблеми холестерину (NCEP) для виявлення, оцінки та лікування високого рівня загального холестерину у дорослому віці (група III для лікування дорослих) – використовується як інструмент оцінки ризику ССЗ в США протягом багатьох років. Нещодавно була опублікована нова Framingham Risk Score з більш широким діапазоном ССЗ, в якій враховувалась наявність інсульту, серцевої недостатності та перемежаючої кульгавості. Однак останній варіант шкали-калькулятора виявив недооцінюваність ризику ССЗ у пацієнтів з РА.

Шкали-калькулятори SCORE та Framingham Risk Score, крім показників системного запалення, не враховують етнічну приналежність, ІМТ, сімейний анамнез ССЗ (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

Порівняльна характеристика шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинного захворювань в загальній популяції

Критерії	SCORE	Framingham Risk Score
Вік/стать	+	+
Паління	+	+
САТ (мм рт. ст.)	+	+
Антигіпертензивна терапія	-	+
Загальний ХС (ммоль/л, мг/дл)	+	+
ХС ЛПВЩ (ммоль/л, мг/дл)	+	+

Примітки:

1. САТ – систолічний артеріальний тиск;
2. ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності.

mSCORE – модифікований інструмент SCORE для пацієнтів з РА – враховує збільшення показника SCORE з коефіцієнтом 1,5. Розрахунок можливий для пацієнтів віком 40-65 років, до 40 років – розраховується відносний ССР.

Reynolds Risk Score – шкала-калькулятор, розроблена в США у 2007-2008 роках для оцінки 10-річного ризику розвитку інфаркту, інсульту, стентування, шунтування, смерті. Розробка Reynolds Risk Score базувалась на результатах дослідження 24,558 жінок (2007) та 10,724 чоловіків (2008) віком 45-80 років. Це єдина шкала, що враховує рівень С-реактивного протеїну (СРП). Зважаючи на урахування запального компонента в розвитку ССЗ у пацієнтів з РА, вважалося, що оцінка ССР за Reynolds Risk Score може бути кращою, ніж за Framingham Risk Score для пацієнтів з РА, але це не підтвердилось.

QRISK2 – шкала-калькулятор, розроблена у Великобританії для оцінки 10-річного ризику ССЗ, оновлена у 2017 році. В ній враховується етнічна приналежність, а також наявність РА. Розрахунок можливий для пацієнтів віком 25-84 роки. Включення РА в QRISK2 обумовлено сподіванням більш точного прогнозування ризику ССЗ у пацієнтів з РА, порівняно з іншими калькуляторами. Однак, за результатами досліджень прогностичної можливості QRISK2 встановлено, що даний калькулятор переоцінює ризик ССЗ у пацієнтів з РА.

QRISK3 – модифікований калькулятор, був створений у 2017 році. Враховує, окрім наявності РА, наявність системного червоного вовчаку, а також факт терапії ГК, що не має аналогів серед інших калькуляторів (табл. 2.12).

Таблиця 2.12

Порівняльна характеристика шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань з урахуванням наявності системного запалення або ревматоїдного артрити

Критерії	mSCORE	Reynolds Risk Score	QRISK2	QRISK3
Вік/стать	+	+	+	+
Етнічна приналежність	-	-	+	+
ІМТ (кг/м ²)	-	-	+	+
Паління	+	+	+	+
Сімейний анамнез з ССЗ до 60 р.	-	+	+	+
CAT (мм рт. ст.)	+	+	+	+

Продовження таблиці 2.12

Антигіпертензивна терапія	-	-	+	+
Загальний ХС (ммоль/л, мг/дл)	+	+	+	+
ХС ЛПВЩ (ммоль/л, мг/дл)	+	+	+	+
Цукровий діабет	-	-	+	+
СРП (мг/л)	-	+	-	-
Ревматоїдний артрит	-	-	+	+
Системний червоний вівчак	-	-	-	+
Фібриляція передсердь	-	-	+	+
Хронічна хвороба нирок	-	-	+	+
Мігрень	-	-	-	+
Серйозні психічні захворювання	-	-	-	+
Терапія психічних захворювань	-	-	-	+
Терапія глюкокортикоїдами	-	-	-	+

Примітки:

1. ІМТ – індекс маси тіла;
2. ССЗ – серцево-судинні захворювання;
3. САТ – систолічний артеріальний тиск;
4. ХС – загальний холестерин;
5. ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності;
6. СРП-ВЧ – С-реактивний протеїн високої чутливості.

Інформативність шкал оцінювали за показниками чутливості (*Sensitivity*) та специфічності (*Specificity*). За «точку розподілу» брали показник товщини КІМ 0,9 мм, як сурогатний маркер атеросклерозу згідно рекомендаціям по лікуванню артеріальної гіпертензії Європейської Співки Гіпертонії (European Society of Hypertension, ESH) та Європейської Співки Кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) ESH/ESC 2007 року.

Чутливість – здатність діагностичного методу давати правильний результат, який визначається як частка істинно позитивних результатів серед всіх проведених тестів.

Специфічність – здатність діагностичного методу не давати при відсутності захворювання хибно-позитивних результатів, який визначається як частка істинно негативних результатів серед здорових осіб в групі досліджуваних.

Проводили ультразвукове дослідження брахіоцефальних (загальні, внутрішні сонні та хребетні артерії) та периферичних (стегнові та великогомілкові артерії) судин з визначенням товщини КІМ, пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps} , см/сек), індексу периферичного опору (RI), морфологічних властивостей судин (наявність АБ, диференціювання на шари, ехогенності, фрагментації, фіброзу, кальцинозу).

УЗД брахіоцефальних судин проводили за стандартною методикою з оцінкою структурно-функціонального стану екстракраніального відділу загальної сонної артерії (ЗСА) за результатами вимірювання діаметру, пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps}), індексу периферичного опору (RI).

Вимірювання товщини КІМ проводили згідно консенсусу американського товариства ехокардіографії (Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness, 2008). З метою визначення товщини КІМ проводили дуплексне сканування сонних артерій на апараті TOSHIBA Aplio Artida SSH-880CV із застосуванням лінійного датчику PLT-704SBT 7 МГц за методикою, що рекомендована для застосування у клінічних дослідженнях у В-режимі із визначенням товщини КІМ в трьох точках: в загальній сонній артерії (ЗСА), її біфуркації, внутрішній сонній артерії (ВСА) при різних кутах огляду (три вимірювання у кожній точці) із визначенням середнього-максимального значення товщини КІМ з кожного боку та середнього загального значення товщини КІМ з обох боків. Вимірювання проводили трикратно по задній стінці ЗСА на 1,0 см проксимальніше її біфуркації, значення товщини КІМ визначали як середнє значення трьох вимірювань. За товщину КІМ приймали відстань між внутрішньою (по відношенню до просвіту судини) поверхнею інтими та зовнішньою (по відношенню до адвентиції) поверхнею медії. За нормальне вважали значення товщини КІМ $\leq 0,9$ мм. Звертали увагу на структуру КІМ, наявність диференціації КІМ на шари, їх однорідність, наявність атеросклеротичних

бляшок, їх розмір та структуру. Наявність атеросклеротичної бляшки визначали при потовщенні артеріальної стінки більше 1,3 мм, або у випадку перевищення на 0,5 мм чи 50% товщини КІМ прилеглих ділянок, що відповідає рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії та ЄТК (Guidelines for the management of arterial hypertension, 2007).

УЗД периферичних судин та визначення їх функціонального стану проводили на апараті Imagic-5000 (Kontron Medical, Франція), з допомогою лінійного датчика 7 МГц в триплексному режимі (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот). Обстеження проводили в положенні пацієнта лежачи, після 15 хвилин перебування в спокої, в напівзатемненому приміщенні. В день обстеження виключався прийом жирної їжі, вживання кави, чаю, алкоголю та тютюнопаління.

Лабораторне обстеження включало визначення показників запального процесу, вміст С-реактивного протеїну (СРП, мг/л, мг/дл), малонового діальдегіду у моноцитах (МДА МЦ, мкмоль/мг білку), малонового діальдегіду у сироватці крові (МДА сир., мкмоль/л), визначення активності ренін-ангіотензинової системи за вмістом ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ, мккат/л); визначення антиоксидантних властивостей за вмістом каталази (мккат/л). Проводили визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, мг/дл) у плазмі крові та їх градацію на крупні, середні, дрібні фракції. Показники ліпідного профілю оцінювали за концентрацією загального холестерину (ХС, ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, ммоль/л), ХС ЛПНЩ (ммоль/л), ХС ЛПВЩ (ммоль/л), аполіпопротеїну апо А1 (мг/дл), аполіпопротеїну апо В (мг/дл). Вираженість атерогенної модифікації ліпопротеїнів оцінювали за вмістом ХС та ТГ в мишачих макрофагах (ХС ММ, мкг/мг білку, ТГ ММ, мкг/мг білку), їх імуногенність за вмістом ХС та ТГ в ЦІК (ХС ЦІК, мг/л, ТГ ЦІК, мг/л). Концентрацію ХС та ХС ЛПВЩ визначали естеразно-оксидазним методом, а концентрацію СРП – імунотурбіметричним методом.

У пацієнтів проводили визначення показників, що характеризують метаболізм ліпідів та ліпопротеїнів (ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, аполипопротеїн апо А1, аполипопротеїн апо В), інтенсивність системного запалення (СРП, малоновий диальдегід в моноцитах (МДА МЦ), концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), вираженість оксидативного стресу за концентрацією малонового диальдегіду у сироватці крові (МДА сир.), активність ренін-ангіотензинової системи за концентрацією ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), атерогенність плазми крові за рівнем ХС та ТГ у мишачих макрофагах (ХС ММ, ТГ ММ), імуногенність плазми крові за концентрацією ХС та ТГ в ЦІК (ХС ЦІК, ТГ ЦІК). Обстеження проводилось вранці натщесерце. Проводився забір венозної крові з ліктьової вени у кількості 10 мл у силіконізовані скляні пробірки. У якості антикоагулянту використовувався розчин гепарину (100 МО/мл). Кров центрифугували при 5000 об/хв протягом 20 хвилин із подальшим відбором плазми та її стерилізації методом фільтрації (діаметр пор 0,22 мкм).

Концентрацію СРП визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора BTS-330 «BioSystems», Іспанія, із використанням стандартних наборів фірми «BioSystems», Іспанія, із застосуванням імунотурбіметричного методу, в основі якого лежить здатність СРП утворювати імунний комплекс із специфічною антисироваткою, в результаті чого зростає оптична щільність розчину. Збільшення абсорбції після додавання антисироватки при довжині хвилі 340 нм було пропорційним концентрації СРП.

Активність моноцитів визначали за вмістом внутрішньоклітинного малонового диальдегіду (МДА), який є кінцевим продуктом перекисного окислення вільних жирних кислот (ВЖК) у складі фосфоліпід клітинних мембран. Суспензію моноцитів отримували за методом Н. Recalde. Малоновий диальдегід у моноцитах визначали за кількістю ТБК-активних продуктів у досліджуваному матеріалі. Тіобарбітурова кислота (ТБК) у кислому середовищі при температурі 90-100⁰С отримує здатність утворювати забарвлений комплекс

внаслідок реакції з МДА, визначення його концентрації лежить в основі тіобарбітурового методу.

Визначення кількості продуктів реакції проводили за оптичною щільністю на спектрофотометрі СФ-36 при довжині хвилі 532 нм у кюветі з товщиною оптичного шару 1 см. Оцінювали відношення кількості продуктів реакції у пробі до загальної кількості в пробі клітинного білку.

Активність ангіотезин-перетворюючого ферменту (АПФ) у плазмі крові визначали експрес-методом із використанням у якості субстрату ФАПГГ «Sigma», США, три(окиметил)-амінометан, хлорид натрію, ЕДТА, «Merck», США.

Визначення вмісту ЦІК у плазмі крові проводили за методикою використання різних концентрацій поліетиленгліколю із молекулярною масою 6000 дальтон із застосуванням модифікованого холодового методу. Проводили визначення концентрації ХС ЦІК та ТГ ЦІК.

Антиоксидантні властивості плазми крові оцінювали шляхом визначення активності каталази. Використовували метод із визначенням кількості стійкого забарвлення комплексу, утвореного перекисом водню та солями молібдену. На спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 410 нм вимірювали інтенсивність утвореного забарвлення у порівнянні з контрольною пробєю, в яку замість перекису водню додавали 2 мл дистильованої води.

З метою визначення концентрації загального холестерину (ХС) у плазмі крові використовували естеразо-оксидазний метод на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Cormayplus», Польща, із використанням стандартних наборів фірми «BioSystems», Іспанія. Вміст тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові визначали ліпазо-гліцерол-кіназним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Cormayplus», Польща, із використанням стандартних наборів фірми «BioSystems», Іспанія.

Вміст ХС ЛПВЩ у плазмі крові визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Cormauplus», Польща, із використанням набору Біо-ЛА-Тест фірми «Pliva», Чехія.

Була застосована клінічна класифікація дисліпідемій Асоціації кардіологів України (2011 рік): гіперхолестеринемія – при ізольованому підвищенні рівня загального холестерину $> 5,0$ ммоль/л (> 190 мг/дл); комбінована дисліпідемія – при комбінованому підвищенні рівня загального холестерину $> 5,0$ ммоль/л (> 190 мг/дл) та рівня тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л (> 150 мг/дл); гіпертригліцеридемія – при ізольованому підвищенні рівня тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л (> 150 мг/дл).

2.3. Статистичні методи дослідження

На основі отриманих даних була сформована база даних в системі Microsoft Excel. Статистичний аналіз проводили з визначенням параметричних та непараметричних критеріїв. При аналізі використовували пакети програм «Statistika 7.0» (Copyright©StatSoft, Inc. 1984-2001, Serialnumber 31415926535897).

Отримані результати дослідження аналізували з використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Відповідність розподілу ознак закону нормального розподілу визначали з використанням критеріїв Шапіро-Уїлка, Ліліфорса, тесту Левена (гіпотеза про рівність дисперсій); при рівні значущості $p < 0,05$ розподіл вважали відмінним від нормального. Залежно від характеристик показників (кількісні, якісні, номінальні, нормальності розподілу та рівності дисперсій) використовували параметричні та непараметричні методи статистичної обробки даних.

Кількісні параметри залежно від виду розподілу представляли у вигляді середнього значення (M) і середнього квадратичного відхилення (SD) при нормальному розподілі, або у вигляді медіани (Me) і інтерквартильного розмаху [LQ ; UQ] при розподілі відмінному від нормального. Номінальні дані представляли у вигляді медіани (Me) і міжквартильного розмаху [LQ ; UQ].

При нормальному розподілі середніх значень та рівних дисперсіях двох груп використовували критерій Ст'юдента (t). Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, або вивчали номінальні показники, порівняння двох незалежних груп досліджуваної змінної проводили за допомогою тесту Вілкоксона-Манна-Уїтні, для множинних порівнянь застосовувався аналіз Крускала-Уолліса.

Вірогідність відмінностей даних в групах визначали за допомогою коефіцієнта достовірності – p , який розраховували на основі t -критерію Ст'юдента.

Для оцінки зв'язків між змінними використовували кореляційний аналіз Пірсона (r) і непараметричний кореляційний аналіз Спірмана (R). З метою дослідження впливу декількох чинників, а також їх комбінацій на величину досліджуваного показника застосовували множинний, логістичний регресійний чи багатофакторний дисперсійний аналізи.

Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

3.1. Стратифікація факторів серцево-судинного ризику залежно від віку, фізіологічних періодів життя жінок та особливостей перебігу ревматоїдного артриту

На теперішній час РА розглядається як захворювання, яке асоційоване з прискореним розвитком атеросклерозу, що обумовлює підвищення ризик ССЗ. Розвиток атеросклеротичних змін та пов'язаних з ними ССЗ у хворих на РА обумовлено поєднанням впливу системного запального процесу із традиційними факторами ССР (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, ожиріння, паління) та генетичним компонентом [2, 3, 5, 6, 8, 58].

З метою вивчення особливостей факторів ССР у жінок, хворих на РА, залежно від віку, фізіологічних періодів було обстежено 135 осіб жіночої статі віком 20-70 років. 105 жінок, хворих на РА, склали основну групу, з них 54 пацієнти – в репродуктивному періоді та 51 пацієнт – в постменопаузальному періоді життя. 30 пацієнтів без ревматичних захворювань включено до контрольної групи (19 пацієнтів – в репродуктивному періоді, 11 пацієнтів – в постменопаузальному періоді).

Результати вивчення частоти традиційних факторів ССР у хворих на РА свідчили (табл. 3.1), що майже кожна третя хвора на РА була в постменопаузальному періоді. Частота гіперхолестеринемії (загальний ХС $\geq 5,0$ ммоль/л) в усій групі хворих на РА склала 43,8%, причому серед них частка жінок у постменопаузальному періоді була достовірно більшою (66,7%). Рівні ЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л констатовані у кожної п'ятої з обстежених. Кількісні показники ЛПНЩ більше 3,0 ммоль/л та ТГ більше 1,7 ммоль/л встановлені як в усій групі, так й у підгрупах в репродуктивному та постменопаузальному періодах. Лише одна хвора на РА в репродуктивному періоді мала показник ТГ менше 1,7 ммоль/л. Частка хворих на РА, що мали підвищені показники САТ

(більше 140 мм рт. ст.) та ІМТ (більше 25 кг/м²) була достовірно більшою серед осіб у постменопаузальному періоді. Тільки 4,8% пацієнтів усієї групи палили, причому розподіл хворих, що палять, залежно від фізіологічного періоду вірогідно не відрізнявся. Крім того, серед пацієнтів з РА у постменопаузальному періоді достовірно більша частка мала сімейний анамнез щодо ІХС (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Частота факторів серцево-судинного ризику у хворих на ревматоїдний артрит залежно від фізіологічних періодів (% (абс.))

Показники/Групи	Вся група (n=105)	Групи обстежених		p _{1,2}
		¹ РепП (n=54)	² ПМП (n=51)	
Вік більше 55 років	29,5 (31)	0,0 (0)	60,8 (31)	<0,0001
Загальний ХС $\geq$ 5,0 ммоль/л	43,8 (46)	22,2 (12)	66,7 (34)	<0,0001
ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л	18,1 (19)	22,2 (12)	13,7 (7)	0,28
ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л	100,0 (105)	100,0 (54)	100,0 (51)	1,00
САТ > 140 мм рт. ст.	21,9 (24)	1,9 (1)	45,1 (23)	<0,0001
ТГ > 1,7 ммоль/л	99,5 (104)	98,1 (53)	100,0 (51)	0,31
ІМТ $\geq$ 25 кг/м ²	50,5 (53)	37,0 (20)	64,7 (33)	0,005
Паління	4,8 (5)	1,9 (1)	7,8 (4)	0,16
Сімейний анамнез за ІХС	21,9 (23)	1,9 (1)	43,1 (22)	<0,0001

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМП – жінки в постменопаузальному періоді;
3. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
4. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
5. САТ – систолічний артеріальний тиск;
6. ТГ – тригліцериди;
7. ІМТ – індекс маси тіла;
8. ІХС – ішемічна хвороба серця;
9. p_{1,2} – показник p при порівнянні між відповідними показниками пацієнток в репродуктивному та постменопаузальному періодах.

Результати аналізу факторів ССР у пацієнтів контрольної групи також показали, що серед тих, хто був у постменопаузальному періоді достовірно частіше зустрічаються гіперхолестеринемія, показників САТ більше 140 мм рт. ст. та обтяжений сімейний анамнез щодо ІХС порівняно з жінками в репродуктивному періоді. Навідміну від хворих на РА, у пацієнтів контрольної групи (КГ) в постменопаузальному періоді достовірно рідше ІМТ перевищував 25 кг/м^2 порівняно з особами в репродуктивному періоді (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частота факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів контрольної групи
залежно від фізіологічних періодів (% (абс.))

Показники/Групи	Вся група (n=30)	Групи обстежених		p _{1,2}
		¹ РепП (n=19)	² ПМП (n=11)	
Вік більше 55 років	23,3 (7)	10,5 (2)	45,5 (5)	0,001
Загальний ХС $\geq 5,0$ ммоль/л	53,9 (13)	26,3 (5)	72,7 (8)	<0,001
ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л	16,7 (5)	21,1 (4)	36,4 (4)	0,33
ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л	16,7 (5)	15,8 (3)	18,2 (2)	1,00
САТ > 140 мм рт. ст.	10,0 (3)	5,3 (1)	18,2 (2)	0,01
ТГ > 1,7 ммоль/л	13,3 (4)	10,5 (2)	18,2 (2)	0,21
ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$	70,0 (21)	84,2 (16)	45,5 (5)	<0,001
Паління	3,3 (1)	5,3 (1)	0,0 (0)	0,13
Сімейний анамнез за ІХС	20,0 (6)	10,5 (2)	36,4 (4)	0,01

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМП – жінки в постменопаузальному періоді;
3. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
4. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
5. САТ – систолічний артеріальний тиск;
6. ТГ – тригліцериди;
7. ІМТ – індекс маси тіла;
8. ІХС – ішемічна хвороба серця;

9. $p_{1,2}$ – показник p при порівнянні між відповідними показниками пацієнток в репродуктивному та постменопаузальному періодах.

Аналіз традиційних факторів ССР серед жінок, хворих на РА, залежно від ІМТ показав (табл. 3.3), що переважна кількість жінок мала $ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ ($n=53$). Найменша кількість хворих на РА ($n=7$) мала $ІМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$ і демонструвала вірогідно найнижчі показники САТ і ДАТ та достовірно кращий ліпідний профіль за показниками загального ХС, ТГ, ЛПНЩ та КА. У групі пацієнтів з $ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ встановлено достовірно більші показники САТ ($p_{1-2}=0,03$; $p_{2-3}=0,04$), ДАТ ($p_{1-2}=0,02$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,05$) та загального ХС ($p_{1-2}=0,05$; $p_{1-3}=0,01$). Однак, достовірних відмінностей між групами з $ІМТ 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$ та $> 25 \text{ кг/м}^2$ за показниками загального ХС не знайдено ($p_{2-3}=0,13$). Кількісні показники рівнів ТГ були достовірно більші у хворих на РА з надлишковою масою тіла ($p_{1-2}=0,004$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,05$). Аналіз отриманих даних щодо ЛПНЩ свідчив про достовірно вищі його показники в осіб з ІМТ більше 25 кг/м^2 ($p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,04$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика факторів серцево-судинного ризику у хворих на ревматоїдний артрит залежно від індексу маси тіла (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за ІМТ, кг/м^2		
	$< 18,5$ ($n=7$)	$18,5-24,9$ ($n=45$)	> 25 ($n=53$)
САТ, мм рт.ст.	110,0 [110,0; 110,0]	120,0 [110,0; 125,0]	120,0 [115,0; 150,0] *
ДАТ, мм рт.ст.	70,0 [70,0; 70,0]	80,0 [70,0; 80,0]	80,0 [70,0; 90,0] *
Загальний ХС, ммоль/л	4,31 [3,41; 4,91]	4,96 [4,41; 5,79]	5,38 [4,61; 6,16] *
ТГ, ммоль/л	0,55 [0,53; 0,88]	1,07 [0,82; 1,26] *	1,25 [0,87; 1,61] *
ЛПНЩ, ммоль/л	2,55 [2,27; 2,78]	2,81 [2,53; 3,59]	3,38 [2,76; 4,11] *#
КА	1,51 [1,31; 1,55]	1,51 [1,28; 1,65]	1,51 [1,42; 1,71]
Паління, %	0,0	4,4	5,7

Примітки:

1. ІМТ – індекс маси тіла;

2. САТ – систолічний артеріальний тиск;
3. ДАТ – систолічний артеріальний тиск;
4. ХС – загальний холестерин;
5. ТГ – тригліцериди;
6. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
7. КА – коефіцієнт атерогенності;
9. * – вірогідні відмінності показників порівняно з групою з ІМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$;
10. # – вірогідні відмінності показників порівняно з групою з ІМТ $18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$.

Аналогічним чином проведено аналіз поширеності традиційних факторів ССР залежно від тривалості РА (табл. 3.4), який свідчив за достовірно більший ССР серед осіб з тривалістю захворювання від 5 до 10 років та більше 10 років ($p_{1-3}=0,002$), де спостерігалася найбільша кількість осіб старше 55 років ($p_{1-2}=0,03$; $p_{1-3}=0,01$) з достовірно вищими рівнями САТ ($p_{1-3}=0,05$) і ДАТ ($p_{1-3}=0,01$). Гіперхолестеринемія (загальний ХС $\geq 5,0 \text{ ммоль/л}$) частіше зустрічалася серед пацієнтів з тривалістю хвороби 5-10 років і більше 10 років. Частка осіб із зазначеним станом була достовірно більшою порівняно з відповідним показником групи обстежених з тривалістю РА менше 5 років ($p_{1-3}=0,05$). Суттєвих відмінностей за іншими параметрами ліпідограми нами не знайдено. Слід зазначити, що за умов різної тривалості РА не встановлено достовірних відмінностей між показниками за ІМТ. Поряд із тим кількість хворих з сімейним анамнезом ІХС достовірно збільшувалась зі збільшенням тривалості захворювання ($p_{1-2}=0,05$; $p_{1-3}=0,008$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Характеристика показників факторів серцево-судинного ризику у хворих на ревматоїдний артрит залежно від тривалості хвороби

Показники/Групи	Стат. пок-к	Групи за тривалістю РА		
		до 5 років (n=41)	5-10 років (n=39)	більше 10 років (n=25)
ССР, %	Me [LQ; UQ]	0,0 [0,0; 1,5]	1,5 [0,0; 3,0] *	1,5 [1,5; 4,5] *#
САТ, мм рт. ст.		120,0 [110,0; 125,0]	120,0 [110,0; 150,0]	120,0 [120,0; 150,0] *
ДАТ, мм рт. ст.		75,0 [70,0; 80,0]	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0] *
Вік більше 55 років	% (n)	14,6 (6)	35,9 (14)*	44,0 (11)*
Загальний ХС $\geq 5,0$ ммоль/л		31,7 (13)	48,7 (19)*	56,0 (14)*
ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л		12,2 (5)	23,1 (9)	20,0 (5)
Паління		4,9 (2)	5,1 (2)	4,0 (1)
САТ > 140 мм рт. ст.		9,8 (4)	25,6 (10)	36,0 (9)*
ТГ $> 1,7$ ммоль/л		0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
ІМТ ≥ 25 кг/м ²		41,5 (17)	53,8 (21)	60,0 (15)
Сімейний анамнез ІХС		9,8 (4)	25,6 (10)*	36,0 (9)*
ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л		100,0 (41)	100,0 (39)	100,0 (25)

Примітки:

1. ССР – серцево-судинний ризик;
2. САТ – систолічний артеріальний тиск;
3. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
4. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
5. ТГ – тригліцериди;
6. ІМТ – індекс маси тіла;
7. ІХС – ішемічна хвороба серця;
8. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
9. * – вірогідні відмінності показників порівняно з групою з тривалістю хвороби до 5 років;

10. # – вірогідні відмінності показників порівняно з групою з тривалістю хвороби 5-10 років.

В подальшому проведений аналіз кількісних значень ліпідограми, метаболічних змін та показників активності РА залежно від фізіологічних періодів та віку пацієнток. Встановлено, що рівні загального ХС, ТГ, ЛПНЩ, аполіпопротеїну апо В були достовірно більшими у хворих в постменопаузальному періоді (табл. 3.5), що логічно впливало на вірогідно більший показник КА. Слід відмітити, що в даній когорті спостерігався достовірно нижчий рівень мікроальбумінурії, тоді як концентрація АПФ не відрізнялася між групами пацієнтів (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від фізіологічних періодів (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	РепП (n=54)	ПМП (n=51)	p
Загальний ХС, ммоль/л	4,74 [4,29; 4,98]	5,81 [4,67; 6,71]	0,00002
ТГ, ммоль/л	0,97 [0,75; 1,33]	1,16 [0,87; 1,61]	0,02
ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 [1,02; 1,41]	1,25 [1,08; 1,51]	0,10
ЛПНЩ, ммоль/л	2,79 [2,45; 3,38]	3,65 [2,71; 4,51]	0,0003
Мікроальбумінурія, мг/добу	11,9 [8,2; 25,8]	10,1 [6,5; 12,1]	0,01
АПФ, мккат/л	37,3 [25,6; 56,4]	38,1 [29,3; 78,9]	0,48
КА	1,45 [1,27; 1,61]	1,55 [1,42; 1,71]	0,009
Апо А1, мг/дл	83,0 [62,0; 92,0]	73,0 [67,0; 89,0]	0,69
Апо В, мг/дл	115,5 [96,0; 123,0]	122,0 [112,0; 135,0]	0,02

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМП – жінки в постменопаузальному періоді;
3. ХС – загальний холестерин;
4. ТГ – тригліцериди;
5. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
6. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
7. АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент;

8. КА – коефіцієнт атерогенності;

9. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;

10. Апо В – аполіпопротеїн В.

У жінок контрольної групи (КГ) визначено достовірні відмінності залежно від фізіологічних періодів тільки за показником ТГ, який був вірогідно більшим осіб у постменопаузальному періоді (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники метаболічних змін у пацієнтів контрольної групи залежно від фізіологічних періодів (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	РепП (n=19)	ПМП (n=11)	p
Загальний ХС, ммоль/л	4,98 [4,86; 5,01]	5,14 [4,79; 5,25]	0,18
ТГ, ммоль/л	1,17 [0,98; 1,32]	1,41 [1,25; 1,42]	0,04
ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 [1,29; 1,36]	1,31 [1,25; 1,39]	0,62
ЛПНЩ, ммоль/л	2,99 [2,89; 3,02]	3,00 [2,97; 3,06]	0,52
Мікроальбумінурія, мг/добу	8,80 [5,61; 12,36]	6,45 [5,53; 11,41]	0,43
АПФ, мккат/л	16,1 [15,9; 16,5]	16,2 [15,3; 16,8]	0,92
КА	0,76 [0,71; 0,81]	0,77 [0,71; 0,80]	0,81
Апо А1, мг/дл	130,3 [124,5; 137,8]	133,06 [127,0; 141,3]	0,39
Апо В, мг/дл	98,56 [95,32; 99,87]	99,62 [97,20; 104,07]	0,32

Примітки:

1. РепП – жінки в репродуктивному періоді;
2. ПМП – жінки в постменопаузальному періоді;
3. ХС – холестерин загальний;
4. ТГ – тригліцериди;
5. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
6. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
7. АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент;
8. КА – коефіцієнт атерогенності;
9. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;
10. Апо В – аполіпопротеїн В.

За результатами порівняльного аналізу показників метаболічних змін у пацієнтів контрольної та основної груп залежно від фізіологічних періодів

встановлено, що хворі з РА у постменопаузальному періоді мали достовірно вищі показники загального ХС ($p=0,02$), ЛПНЩ ($p=0,01$), АПФ ($p<0,001$), аполіпопротеїну апо А1 та аполіпопротеїну апо В ($p<0,001$), коефіцієнту атерогенності ($p<0,001$). А в жінок, хворих на РА, в репродуктивному періоді усі досліджувані показники були достовірно вищими порівняно з відповідними контрольної групи ($p<0,05$).

Аналіз показників ліпідограми (табл. 3.7) і факторів, що впливають на їх зміни, у хворих на РА жінок залежно від тривалості РА свідчив за достовірно вищі рівні ЛПНЩ у пацієнтів, що хворіють від 1 до 5 років і більше 5 років.

Таблиця 3.7

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від тривалості захворювання (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за тривалістю РА		
	до 5 років (n=41)	5-10 років (n=39)	більше 10 років (n=25)
Апо А1, мг/дл	72,0 [65,0; 91,0]	85,0 [67,0; 89,0]	82,0 [62,0; 99,0]
Апо В, мг/дл	116,0 [98,0; 125,0]	116,0 [101,0; 125,0]	114,0 [98,0; 125,0]
ТГ, ммоль/л	0,98 [0,78; 1,31]	1,13 [0,81; 1,46]	1,09 [0,85; 1,61]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 [1,11; 1,49]	1,16 [1,02; 1,31]	1,28 [1,06; 1,54]
ЛПНЩ, ммоль/л	2,76 [2,51; 3,56]	3,29 [2,51; 4,33]	3,38 [2,96; 4,01]*
Мікроальбумінурія, мг/д	11,2 [8,1; 20,1]	9,2* [6,5; 11,3]	12,1*# [9,0; 20,7]
АПФ, мккат/л	38,1 [29,2; 69,0]	38,7 [32,6; 77,7]	38,1 [25,6; 65,2]

Примітки:

1. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;
2. Апо В – аполіпопротеїн В;
3. ТГ – тригліцериди;
4. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
5. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
6. АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент;

7. * – вірогідні відмінності показників порівняно з групою з тривалістю хвороби до 5 років;

8. # – вірогідні відмінності показників порівняно з групою з тривалістю хвороби 5-10 років.

На наступному етапі нами проаналізовані показники ліпідограми, рівня мікроальбумінурії і АПФ залежно від факту, доз і тривалості прийому пацієнтами МТх, ГК та ІБТ. Було встановлено, що достовірні відмінності спостерігалися за показниками ЛПВЩ, аполіпропротеїну апо А1, які констатовані в найменших кількісних рівнях за умов відсутності у лікуванні МТх. Також в даній когорті відзначені достовірно збільшені рівні АПФ і КА. Отриманні недостовірні відмінності показників вмісту ТГ та ЛПНЩ між групами пацієнтів, що отримували різні дози МТх (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від факту прийому і дози метотрексату (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за тривалістю РА		
	без МТх (n=13)	МТх до 15 мг/тиж (n=65)	МТх більше 15 мг/тиж (n=27)
ТГ, ммоль/л	1,02 [0,91; 1,31]	1,11 [0,85; 1,46]	0,95 [0,71; 1,42]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,07 [0,89; 1,21]	1,24 [1,11; 1,51]*	1,11 [0,91; 1,38]*#
ЛПНЩ, ммоль/л	3,11 [2,78; 3,62]	3,28 [2,53; 3,94]	2,91 [2,51; 3,55]
Мікроальбумінурія, мг/добу	8,2 [6,7; 12,1]	11,2 [8,2; 25,8]	11,2 [6,7; 20,7]
АПФ, мккат/л	45,6 [31,2; 69,0]	39,5 [29,5; 78,8]	35,1 [24,8; 45,6]* #
КА	1,65 [1,51; 1,71]	1,45 [1,31; 1,65] *	1,45 [1,24; 1,61] *
Апо А1, мг/дл	68,0 [67,0; 85,0]	72,0 [62,0; 89,0]	89,0 [67,0; 98,0] #
Апо В, мг/дл	116,0 [112,0; 135,0]	116,0 [96,0; 125,0]	118,0 [99,0; 125,0]

Примітки:

1. МТх – метотрексат;
2. ТГ – тригліцериди;

3. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
4. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
5. АПФ – аніготензин-перетворюючий фермент;
6. КА – коефіцієнт атерогенності;
7. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;
8. Апо В – аполіпопротеїн В;
9. * – вірогідні відмінності показників порівняно з групою пацієнтів, які не приймали метотрексат;
10. # – вірогідні відмінності показників порівняно з групою пацієнтів, які приймали метотрексат у дозі до 15 мг на тиждень.

Аналогічним чином проведена оцінка показників метаболічного обміну залежно від факту використання ГК (табл. 3.9), яка не продемонструвала достовірних відмінностей між маркерами дисліпідемії, мікроальбумінурії, АПФ.

Таблиця 3.9

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від факту прийому глюкокортикоїдів (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за фактом прийому ГК		p
	приймали ГК (n=90)	не приймали ГК (n=15)	
Загальний ХС, ммоль/л	4,98 [4,31; 5,94]	4,97 [4,61; 6,71]	0,54
ТГ, ммоль/л	1,07 [0,81; 1,44]	1,13 [0,82; 1,91]	0,53
ЛПВЩ, ммоль/л,	1,22 [1,06; 1,47]	1,21 [1,07; 1,41]	0,67
ЛПНЩ, ммоль/л	3,18 [2,55; 3,94]	2,91 [2,53; 3,82]	0,48
Мікроальбумінурія, мг/добу	11,2 [6,9; 20,7]	11,2 [8,1; 20,7]	0,89
АПФ, мккат/л	38,2 [26,3; 77,7]	38,1 [29,5; 46,6]	0,78
КА	1,51 [1,38; 1,65]	1,65 [1,28; 1,69]	0,73
Апо А1, мг/дл	81,5 [62,0; 91,0]	68,0 [67,0; 98,0]	0,76
Апо В, мг/дл	116,0 [96,0; 125,0]	116,0 [114,0; 125,0]	0,46

Примітки:

1. ГК – глюкокортикоїди;
2. ХС – загальний холестерин;
3. ТГ – тригліцериди;

4. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
5. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
6. АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент;
7. КА – коефіцієнт атерогенності;
8. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;
9. Апо В – аполіпопротеїн В.

Ретельний аналіз аналогічних показників залежно від тривалості використання ГК показав (табл. 3.10), що достовірно більші рівні ЛПНЩ і мікроальбумінурії спостерігалися у пацієнтів, які приймали дані препарати до 1 року і більше 5 років.

Таблиця 3.10

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від тривалості прийому глюкокортикоїдів (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за тривалістю прийому ГК		
	до 1 року (n=26)	від 1 до 5 років (n=48)	більше 5 років (n=16)
ТГ, ммоль/л	0,95 [0,79; 1,25]	1,10 [0,86; 1,47]	1,12 [0,81; 1,54]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,14 [1,01; 1,24]	1,24 [1,05; 1,48]	1,33 [1,18; 1,63]*#
ЛПНЩ, ммоль/л	3,78 [2,71; 4,62]	2,81 [2,52; 3,59] *	3,33 [2,73; 3,75]*#
Мікроальбумінурія, мг/добу	8,40 [6,71; 34,52]	11,21 [7,23; 16,11]	11,5 [9,10; 38,01]#
АПФ, мкмкат/л	39,6 [26,3; 66,5]	37,7 [29,5; 78,8]	31,7 [23,4; 67,1]
КА	1,53 [1,27; 1,65]	1,48 [1,42; 1,65]	1,50 [1,30; 1,75]
Апо А1, мг/дл	71,5 [62,0; 90,0]	86,5 [66,0; 91,5]	69,0 [47,5; 90,0] #
Апо В, мг/дл	116,0 [96,0; 125,0]	122,0 [101,0; 125,0]	112,5 [87,0; 135,0]

Примітки:

1. ^ * – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів із тривалістю прийому ГК до 1 року;
2. * # – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів із тривалістю прийому ГК від 1 до 5 років.

Враховуючи відомості про позитивний вплив ІБТ на активність РА та зниження смертності від серцево-судинних подій проведена оцінка впливу

даного методу лікування як за фактом наявності самої терапії, так й за тривалістю прийому на показники ліпідограми, АПФ, мікроальбумінурії (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від факту прийому імуно-біологічної терапії (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за фактом прийому ІБТ		p
	приймали ІБТ (n=49)	не приймали ІБТ (n=56)	
Загальний ХС, ммоль/л	4,98 [4,31; 6,11]	4,97 [4,55; 5,93]	0,93
ТГ, ммоль/л	1,03 [0,79; 1,42]	1,08 [0,83; 1,47]	0,72
ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 [1,06; 1,34]	1,25 [1,08; 1,49]	0,31
ЛПНЩ, ммоль/л	3,24 [2,53; 4,01]	2,95 [2,55; 3,82]	0,45
Мікроальбумінурія, мг/добу	9,81 [6,91; 11,88]	11,57 [8,16; 23,27]	0,02
АПФ, мккат/л	38,1 [26,3; 62,8]	38,1 [29,5; 76,5]	0,64
КА	1,55 [1,44; 1,65]	1,45 [1,28; 1,66]	0,08
Апо А1, мг/дл	81,0 [62,0; 90,0]	78,5 [67,0; 96,5]	0,38
Апо В, мг/дл	116,0 [98,0; 125,0]	116,0 [99,5; 125,0]	1,00

Примітки:

1. ХС – холестерин загальний;
2. ТГ – тригліцериди;
3. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
4. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
5. АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент;
6. КА – коефіцієнт атерогенності;
7. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;
8. Апо В – аполіпопротеїн В.

Встановлено, що достовірні відмінності були відмічені в зменшенні рівня мікроальбумінурії у пацієнтів, що отримували ІБТ. Разом із тим, будь-яких достовірних відмінностей кількісних показників, що вивчалися, за тривалістю ІБТ, встановлено не було (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від тривалості прийому імуно-біологічної терапії (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за тривалістю прийому ІБТ		p
	до 5 років (n=37)	більше 5 років (n=11)	
Загальний ХС, ммоль/л	4,98 [4,31; 6,11]	5,73 [4,49; 6,48]	0,35
ТГ, ммоль/л	1,01 [0,78; 1,41]	1,25 [0,91; 1,61]	0,16
ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 [1,06; 1,34]	1,24 [1,07; 1,38]	0,78
ЛПНЩ, ммоль/л	3,16 [2,53; 3,94]	3,38 [2,91; 4,13]	0,28
Мікроальбумінурія, мг/добу	10,1 [6,7; 11,9]	8,6 [7,7; 16,5]	0,84
АПФ, мккат/л	37,32 [25,5; 77,7]	43,3 [31,1; 56,4]	0,74
КА	1,55 [1,45; 1,65]	1,55 [1,24; 2,04]	0,48
Апо А1, мг/дл	72,0 [62,0; 89,0]	88,0 [62,0; 98,0]	0,31
Апо В, мг/дл	116,0 [98,0; 125,0]	116,0 [96,0; 145,0]	0,84

Примітки:

1. ХС – загальний холестерин;
2. ТГ – тригліцериди;
3. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
4. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
5. АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент;
6. КА – коефіцієнт атерогенності;
7. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;
8. Апо В – аполіпопротеїн В.

Аналогічним чином проведений аналіз впливу прихильності до лікування РА (табл. 3.13) на рівень метаболічних показників, який не констатував достовірних відмінностей між високим і середнім її рівнем, хоча у пацієнтів з високою прихильністю до лікування рівні загального ХС були нижчими на 12%.

Таблиця 3.13

Показники метаболічних змін у хворих на ревматоїдний артрит залежно від рівня прихильності до лікування (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за прихильністю		p
	високий рівень (n=86)	середній рівень (n=19)	
Загальний ХС, ммоль/л	4,94 [4,41; 5,91]	5,58 [4,22; 6,32]	0,37
ТГ, ммоль/л	1,07 [0,81; 1,45]	1,09 [0,82; 1,48]	0,55
ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 [1,06; 1,41]	1,24 [1,11; 1,51]	0,46
ЛПНЩ, ммоль/л	3,12 [2,53; 3,89]	3,19 [2,56; 4,01]	0,78
Мікроальбумінурія, мг/добу	11,21 [8,11; 20,71]	9,12 [6,71; 11,88]	0,14
АПФ, мккат/л	38,5 [29,5; 74,2]	37,3 [26,3; 45,6]	0,42
КА	1,45 [1,28; 1,65]	1,55 [1,45; 1,66]	0,18
Апо А1, мг/дл	83,5 [65,0; 92,0]	71,0 [67,0; 89,0]	0,31
Апо В, мг/дл	116,0 [98,0; 125,0]	116,0 [98,0; 125,0]	0,84

Примітки:

1. ХС – загальний холестерин;
2. ТГ – тригліцериди;
3. ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;
4. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
5. АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент;
6. КА – коефіцієнт атерогенності;
7. Апо А1 – аполіпопротеїн А1;
8. Апо В – аполіпопротеїн В.

3.2. Частота серцево-судинного ризику, співставлення різних шкал його верифікації, зв'язки з віком, фізіологічними періодами та перебігом ревматоїдного артриту

Оцінка частоти 10-річного ССР серед обстежених хворих на РА у постменопаузальному періоді показала, що найбільша частка з них мала помірний (n=33), а майже кожна п'ята (n=13) – високий ССР (рис. 3.1).

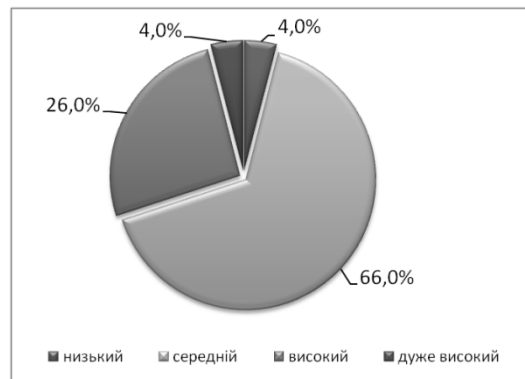


Рис 3.1 – Розподіл хворих на ревматоїдний артрит у постменопаузальному періоді за рівнем серцево-судинного ризику.

Аналіз розподілу показників 10-річного CCP за mSCORE (рис. 3.2) залежно від віку свідчив за достовірні ознаки збільшення його постменопаузальному періоді ($p < 0,0001$) і вірогідні відмінності за кількісними показниками між пацієнтами в когорті від 46 до 60 років і більше 60 років ($p < 0,0001$).

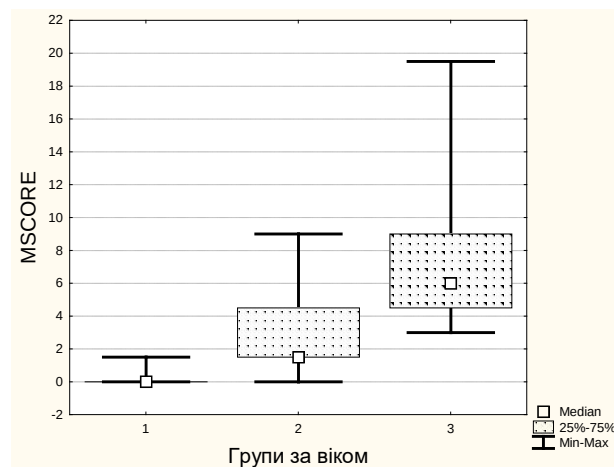


Рис 3.2 – Показники серцево-судинного ризику за mSCORE у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, різного віку.

Примітки:

1. 1 – група хворих на РА віком до 45 років (репродуктивний період);
2. 2 – група хворих на РА віком від 46 до 60 років (постменопаузальний період);
3. 3 – група хворих на РА віком понад 60 років (постменопаузальний період).

На початковому етапі дослідження вивчали показники усіх шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику ССЗ та товщини КІМ залежно від

наявності РА. Встановлено, що пацієнти з РА мають вірогідно вищий ризик ССЗ порівняно з контрольною групою за всіма шкалами, незалежно від їх специфічності (рис. 3.3).

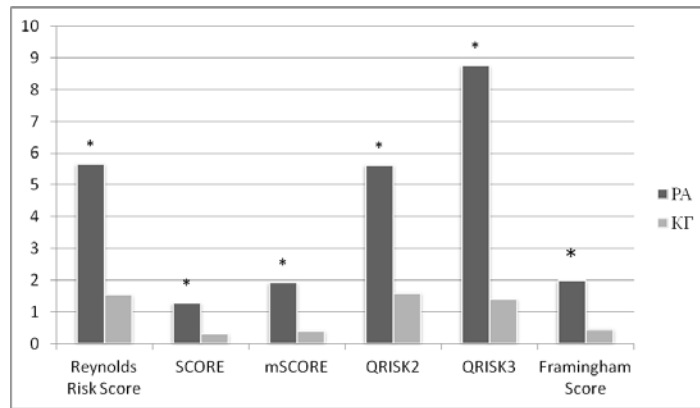


Рис 3.3 – Показники шкал-калькуляторів оцінки 10-річного серцево-судинного ризику залежно від наявності ревматоїдного артрити.

Примітка. * – достовірні відмінності між групами; $p < 0,05$.

Показник товщини КІМ у пацієнтів з РА також був достовірно більший порівняно з контрольною групою (рис. 3.4).

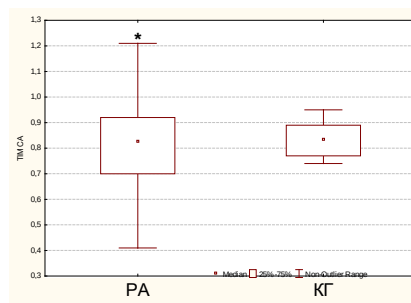


Рис 3.4 – Показники товщини комплексу інтима-медіа залежно від наявності ревматоїдного артрити.

Примітка. * – достовірні відмінності між групами; $p < 0,05$.

За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні кореляційні зв'язки між товщиною КІМ сонних артерій та показниками всіх досліджуваних шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ССР у хворих на РА (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Кореляційні зв'язки між показниками шкал-калькуляторів серцево-судинного ризику та товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій у хворих на ревматоїдний артрит (R)

Показники шкал-калькуляторів	Товщина КІМ	p
Reynolds Risk Score	0,21	p<0,05
SCORE	0,67	
mSCORE	0,67	
QRISK2	0,57	
QRISK3	0,56	
Framingham Score Risk	0,49	

За результатами вивчення чутливості та специфічності шкал-калькуляторів у хворих на РА встановлено, що показник чутливості коливається у межах від 1,5% (SCORE) до 15,7% (Reynolds Risk Score), а специфічності – від 47,4% (QRISK3) до 76,3% (SCORE) (рис. 3.5).

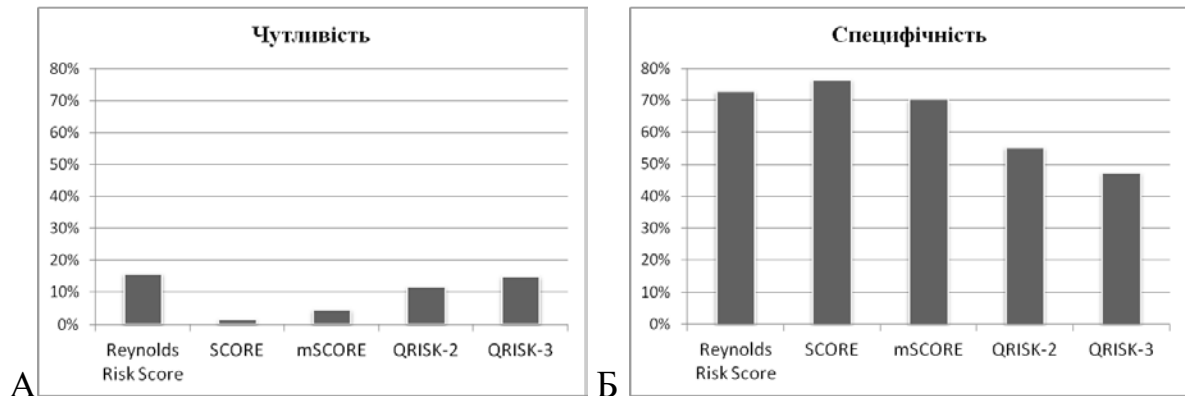


Рис 3.5 – Показники чутливості (А) та специфічності (Б) шкал-калькуляторів оцінки 10-річного серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

За умов оцінки розподілу показників 10-річного ССР у пацієнтів залежно від фізіологічного періоду встановлено, що у 94,4% жінок в репродуктивному періоді мали низький ССР, 7,6% мали помірний ССР. Виявлено, що у жінок у постменопаузальному періоді з РА 66,0% мали низький ССР, 26,0% - помірний, 4,0% – високий і 4,0% – дуже високий ССР. Причому, достовірні відмінності в групах спостерігалися за градаціями: низький, помірний і високий (p<0,0001).

Наступним етапом нашої роботи було проаналізувати ССР за SCORE та mSCORE в залежності від товщини КІМ. За даними розрахунку ризику СС подій за шкалою SCORE 48,6% хворих на РА мали низький ризик, 41,9% – помірний, 8,6% - високий. Дуже високий ризик спостерігався в одного пацієнта. Низький ризик СС подій у більшості пацієнтів обумовлений відсутністю основних складових системи розрахунку SCORE, а саме артеріальної гіпертензії, підвищеного рівня загального ХС, низького рівня ЛПВЩ, паління, а також жіночою статтю. Перерахунок результату шкали SCORE за модифікованою шкалою SCORE (mSCORE) не показав вірогідного збільшення кількості пацієнтів з помірним та високим ризиком у всіх підгрупах. Але, в загальній групі кількість пацієнтів помірною та високою ризику за шкалою mSCORE була вірогідно вищою ніж за показниками шкали SCORE ($p < 0,05$). Кількість пацієнтів помірним та високим ступенем ССР була вірогідно вищою в групі пацієнтів з товщиною КІМ більше 0,9 мм (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Ризик	Всі хворі на РА, n=105		Хворі з TKIM > 0,9 мм, n=38		Хворі з TKIM ≤ 0,9 мм, n = 67	
	SCORE n/%	mSCORE n/%	SCORE n/%	mSCORE n/%	SCORE n/%	mSCORE n/%
Низький	51/48,6	53/50,5	3/7,9	3/8,1	48/71,6	48/71,6
Середній	44/41,9	38/36,2	26/68,4	23/60,5	18/26,9	16/23,9
Високий	9/8,6	12/11,4	8/21,0	10/23,7	1/1,5	3/4,5
Дуже високий	1/0,9	2/1,9	1/2,6	2/5,3	0	0

Наступним етапом нашої роботи було провести порівняння кількісних показників 10-річного ССР за різними шкалами його верифікації, що використовуються на сучасному етапі. Результати свідчили, що суттєві відмінності спостерігалися між шкалами mSCORE і SCORE в розподілі за

низьким і помірним ризиком, а між mSCORE і Reynolds Risk Score за категоріями: низький і помірний (табл. 3.16). Всі отримані результати за достовірними відмінностями, а також недостовірними за високим і дуже високим ССР з тенденціями до збільшення кількості пацієнтів в даних групах за mSCORE, дозволяють підтвердити необхідність розрахунку 10-річного ССР саме за цією шкалою за умов РА, оскільки дають можливість більш точно розпізнати ризик розвитку ССЗ.

Таблиця 3.16

Серцево-судинний ризик у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, за різними шкалами його верифікації

Рівень ССР	1 mSCORE		2 SCORE		3 Reynolds Risk Score		p
	n	%	n	%	n	%	
Низький	53	50,5	51	48,6	10	9,6	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,08$
Помірний	38	36,2	44	41,9	14	13,3	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,23$
Високий	12	11,4	9	8,6	12	11,4	$p_{1-2}=0,47$ $p_{1-3}=0,82$ $p_{2-3}=0,62$
Дуже високий	2	1,9	1	0,9	1	0,9	$p_{1-2}=0,55$ $p_{1-3}=0,55$ $p_{2-3}=1,00$

Аналогічним чином проаналізовано ССР за різними шкалами залежно від фізіологічних періодів (табл. 3.17, 3.18). У жінок у репродуктивному періоді (n=54) будь-яких відмінностей за ступенями ризику виникнення ССЗ не виявлено, тоді як у хворих у постменопаузальному періоді (n=51) спостерігаються достовірні відмінності між шкалами mSCORE і SCORE за градаціями низький і помірний та mSCORE і Reynolds Risk Score в категоріях низький і помірний.

Таблиця 3.17

Показники серцево-судинного ризику у жінок в репродуктивному періоді, хворих на ревматоїдний артрит, за різними шкалами його верифікації

ССР	N	₁ mSCORE	₂ SCORE	₃ Reynolds Risk Score	p
Низький	n	49	54	54	p ₁₋₂ =0,17
	%	90,7	100,0	100,0	p ₁₋₃ =0,49 p ₂₋₃ =0,46
Помірний	n	5	0	0	p ₁₋₂ =0,02
	%	9,3	0,0	0,0	p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₃ =1,00
Високий	n	0	0	0	p ₁₋₂ =1,00
	%	0,0	0,0	0,0	p ₁₋₃ =1,00 p ₂₋₃ =1,00
Дуже високий	n	0	0	0	p ₁₋₂ =1,00
	%	0,0	0,0	0,0	p ₁₋₃ =1,00 p ₂₋₃ =1,00

Таблиця 3.18

Серцево-судинний ризик у жінок у постменопаузальному періоді, хворих на ревматоїдний артрит, за різними шкалами його верифікації

ССР	N	₁ mSCORE	₂ SCORE	₃ Reynolds Risk Score	p
Низький	n	2	21	24	p ₁₋₂ =0,0001
	%	3,9	41,2	47,0	p ₁₋₃ =0,13 p ₂₋₃ =0,004
Помірний	n	34	20	14	p ₁₋₂ =0,006
	%	66,7	39,2	27,5	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,24
Високий	n	13	9	12	p ₁₋₂ =0,33
	%	25,5	17,6	23,5	p ₁₋₃ =0,81 p ₂₋₃ =0,45
Дуже високий	n	2	1	1	p ₁₋₂ =0,55
	%	3,9	2,0	2,0	p ₁₋₃ =0,55 p ₂₋₃ =1,00

Аналіз статистичних показників кількісних середніх значень різних шкал 10-річного ССР залежно від віку свідчив за достовірно вищі його показники за шкалою mSCORE у пацієнток в постменопаузальному періоді віком від 45 до 60 і більше 60 років (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Показники 10-річного серцево-судинного ризику різних шкал у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від віку та фізіологічних періодів

Показники/Групи	РепП (n=55)	ПМП	
		46-60 років (n=37)	Старше 60 років (n=13)
mSCORE	0,0 [0,0; 0,0]	1,5 [1,5; 4,5] *	6,0 [4,5; 9,0] **
SCORE	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [1,0; 3,0]*	4,0 [3,0; 6,0]**
Reynolds Risk Score	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 3,0]*	6,0 [4,0; 8,0]**

Примітки:

1. * – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів віком до 45 років;
2. # – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів віком від 46 до 60 років.

В подальшому для виконання завдань дослідження та беручи до уваги невеликі за кількістю осіб групи з низьким і дуже високим ризиком, ми розподілили пацієнтів за категоріями ССР до 5% і більше 5%. Проведений аналіз залежно від віку, перебігу РА і методу терапії, що використовувалась, свідчив за наявності достовірних відмінностей у пацієнтів віком більше 60 років (табл. 3.20), більша кількість яких мали ССР більше 5%. За всіма іншими параметрами перебігу РА суттєвих відмінностей між групами ССР до 5% і більше 5% не виявлено. Але, хотілося б відмітити, що більшість хворих, які отримували ІБТ, метотрексат, в тому числі достатні дози метотрексату, і регулярно виконували рекомендації лікаря мали ССР менше 5%.

Таблиця 3.20

Статистичні характеристики вікових та клінічних показників у жінок з ревматоїдним артритом залежно від категорії серцево-судинного ризику (n (%))

Показники/Групи	До 5% (n=35)	Більше 5% (n=15)	p
Вік 45-60 років	30 (85,7)	7 (46,7)	0,005
Старше 60 років	5 (14,3)	8 (53,3)	

Продовження таблиці 3.20

Пременопаузальний період		2 (5,7)	0 (0,0)	0,33
Постменопаузальний період		33 (94,3)	15 (100,0)	
Тривалість РА	до 5 років	9 (25,7)	3 (20,0)	0,65
	5-10 років	14 (40,0)	6 (40,0)	1,00
	більше 10 років	12 (34,3)	6 (40,0)	0,68
Ступінь активності РА:	II	18 (51,4)	11 (73,3)	0,15
	III	16 (45,7)	4 (26,7)	
Стадія рентгенологічна РА:	I	1 (2,9)	1 (6,7)	0,52
	II	7 (20,0)	4 (26,7)	0,58
	III	22 (62,9)	8 (53,3)	0,51
	IV	5 (14,3)	2 (13,3)	0,92
Прийом ГК:	постійно приймали	32 (91,4)	13 (86,7)	0,67
	не приймали	3 (8,6)	2 (13,3)	
Тривалість прийому ГК:	до 1 року	8 (22,29)	5 (33,3)	0,32
	від 1 до 5 років	16 (42,9)	7 (46,7)	0,76
	від 5 до 10 років	5 (14,3)	0 (0,0)	0,16
	більше 10 років	3 (8,6)	1 (6,7)	0,91
Факт прийому БТ:	постійно приймали	14 (40,0)	7 (46,7)	0,64
	не приймали	21 (60,0)	8 (53,3)	
Тривалість прийому БТ:	до 5 років	12 (34,3)	5 (33,3)	0,36
	більше 5 років	2 (5,7)	2 (13,3)	
Факт прийому МТх:	приймали	32 (91,4)	13 (86,7)	0,67
	не приймали	3 (8,6)	2 (13,3)	
Доза МТХ, мг/тиж.:	до 10 мг	4 (11,4)	3 (25,0)	0,34
	10-15 мг	20 (57,1)	6 (50,0)	0,43
	більше 15 мг	8 (22,9)	9 (25,0)	1,00
Регулярність лікування		18 (51,4)	5 (33,3)	0,24
Прихильність до лікування:	низька	0 (0,0)	0 (0,0)	0,32
	середня	7 (20,0)	5 (33,3)	
	висока	28 (80,0)	10 (66,7)	
Тривалість прийому ІБТ:	до 1 року	2 (5,7)	0 (0,0)	0,39
	від 1 до 5 років	15 (42,9)	8 (53,3)	0,24
	більше 5 років	15 (42,9)	4 (26,7)	0,40

Враховуючи тенденцію до наявності меншої кількості хворих, які отримували ІБТ, в когорті помірного і середнього ССР провели оцінку кількісних його значень залежно від факту використання ІБТ, що показала

достовірні відмінності між групами та констатувала вірогідно вищий рівень ССР в групі хворих, в лікування яких не включали ІБТ (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Серцево-судинний ризик у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від факту прийому імунно-біологічної терапії (Me [LQ; UQ])

Показник	Приймали ІБТ (n=49)	Не приймали ІБТ (n=56)
ССР, %	1,0 [0,0;1,5] *	1,5 [0,0;3,0] #

Беручи до уваги вагоме значення запалення в розвитку ССЗ вважали за доцільне провести порівняльний аналіз маркерів інтенсивності запального процесу при РА у пацієток в постменопаузальному періоді (табл. 3.22). Отримані результати продемонстрували достовірні відмінності за кількісним вмістом СРП, КБС і КПС та рівнем DAS28, які були вищими у пацієток з ССР більше 5%. Слід зазначити, що незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей, підвищення ССР асоціювалося із збільшенням частки хворих серопозитивних за АЦЦП і більшою кількістю ерозій. Одночасно встановлено, що частка пацієнтів серопозитивних за РФ була майже аналогічною в обох групах.

Таблиця 3.22

Показники маркерів запалення і активності ревматоїдного артриту у пацієток в постменопаузальному періоді залежно від категорії серцево-судинного ризику

Показники/Групи	До 5% (n=35)	Більше 5% (n=15)	p
СРП, мг/л	5,8 [3,6; 15,3]	17,4 [6,1; 36,1]	0,02
DAS28	4,70 [3,50; 4,90]	5,20 [4,50; 5,50]	0,04
КБС	17,0 [10,0; 25,0]	28,0 [17,0; 38,0]	0,02
КПС	9,0 [4,0; 11,0]	13,0 [10,0; 18,0]	0,01
РФ «+», n (%)	30 (85,7)	14 (93,3)	0,48
АЦЦП «+», n (%)	21 (60,0)	10 (66,7)	0,64
Наявність ерозій, n (%)	30 (85,7)	14 (93,3)	0,48

Оцінка параметрів ліпідограми, мікроальбумінурії і АПФ (табл. 3.23) у жінок, хворих на РА, у постменопаузальному періоді показала, що хворі з ССР

більше 5% мали достовірно більші рівні загального ХС, ЛПНЩ, аполіпропротеїну апо В і достовірно нижчі концентрації ЛПВЩ, що відповідає даним літератури. Слід зауважити, що у пацієнтів з ССР більше 5% спостерігалася тенденція до збільшення мікроальбумінурії.

Таблиця 3.23

Показники ліпідного обміну у пацієнтів у постменопаузальному періоді з ревматоїдним артритом залежно від категорії серцево-судинного ризику (Ме [LQ; UQ])

Показники/Групи	До 5% (n=35)	Більше 5% (n=15)	p
Загальний ХС, ммоль/л	5,58 [4,41; 6,16]	6,71 [5,44; 7,76]	0,02
ТГ, ммоль/л	1,16 [0,94; 1,62]	1,16 [0,82; 1,44]	0,45
ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 [1,15; 1,63]	1,11 [0,97; 1,31]	0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	3,51 [2,71; 3,86]	4,81 [3,11; 5,61]	0,01
Мікроальбумінурія, мг/добу	9,12 [6,01; 12,1]	10,1 [6,54; 16,6]	0,87
АПФ, мккат/л	38,2 [26,3; 74,2]	38,1 [26,2; 78,8]	0,68
КА	1,55 [1,42; 1,71]	1,65 [1,42; 1,79]	0,94
Апо А1, мг/дл	70,0 [62,0; 89,0]	86,0 [67,0; 89,0]	0,20
Апо В, мг/дл	116,0 [101,0; 126,0]	125,0 [116,0; 143,0]	0,02

В ракурсі отриманих даних провели оцінку перебігу РА залежно від наявності або відсутності дисліпідемії і АГ (табл. 3.24), яка не продемонструвала переконливих даних про вплив запалення на порушення ліпідного обміну.

Таблиця 3.24

Показники маркерів перебігу запалення та активності ревматоїдного артриту у пацієнток залежно від наявності дисліпідемії

Показники/Групи	Дисліпідемія наявна (n=50)	Дисліпідемія відсутня (n=55)	p
СРІ, мг/л	12,8 [6,1; 29,0]	9,1 [4,7; 18,2]	0,14
DAS28	4,90 [4,30; 5,50]	4,70 [3,7; 5,40]	0,14
КБС	24,0 [15,0; 35,0]	20,5 [12,0; 32,0]	0,33
КПС	11,0 [8,0; 15,0]	10,0 [5,0; 15,0]	0,12
РФ «+», n (%)	42 (84,0)	44 (80,0)	0,59
АЦЦП «+», n (%)	35 (63,6)	23 (46,0)	0,06
Наявність ерозій, n (%)	45 (90,0)	40 (80,0)	0,15

Слід зазначити, що й рівні параметрів, які досліджувалися, мало різнилися у пацієнтів з АГ і без неї, хоча всі пацієнти з АГ мали серопозитивний перебіг РА (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Показники маркерів перебігу запалення та активності ревматоїдного артриту у хворих жінок залежно від наявності артеріальної гіпертензії (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	АГ наявна (n=23)	АГ відсутня (n=82)	p
СРП, мг/л	9,3 [5,3; 23,7]	9,5 [5,6; 23,2]	0,68
DAS28	4,90 [4,20; 5,50]	4,7 [3,70; 5,20]	0,11
КБС	24,0 [15,0; 34,0]	21,0 [13,0; 31,0]	0,58
КПС	11,0 [7,0; 15,0]	10,0 [5,0; 13,0]	0,25
РФ «+», n (%)	23 (100,0)	63 (76,8)	0,01
АЦЦП «+», n (%)	13 (56,5)	45 (54,9)	0,86
Наявність ерозій, n (%)	21 (91,3)	68 (82,9)	0,34

Аналіз розподілу ССР серед пацієнтів з РА у постменопаузальному періоді з дисліпідемією і АГ показав (n=50), що вірогідно більша з них частка мала ССР більше 5%, тоді як достовірно більша кількість хворих без супутніх АГ і дисліпідемії була в когорті представників з ССР менше 5% (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Серцево-судинний ризик у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності дисліпідемії і артеріальної гіпертензії (абс. (%))

Групи/Показники	ССР до 5%	ССР більше 5%	p
З дисліпідемією (n=33)	20 (60,6)	13 (39,4)	0,05
Без дисліпідемії (n=17)	15 (88,2)	2 (11,8)	
З АГ (n=21)	10 (47,6)	11 (52,4)	0,005
Без АГ (n=29)	25 (86,2)	4 (13,8)	

3.3. Зв'язок між показниками активації імунної системи, перекисного окислення ліпідів та серцево-судинним ризиком у жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Беручи до уваги вагому роль оксидантного стресу, підвищеного синтезу циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) як у виникненні і прогресуванні

запальних захворювань, так й серцево-судинних, ми проаналізували показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та рівня дрібних, середніх, великих ЦІК (як маркерів імунної відповіді) у обстежених залежно від фізіологічних періодів життя, тривалості РА, рівня ССР і методів лікування, що використовувались.

Оцінка вказаних даних залежно від фізіологічних періодів (табл. 3.27) не виявила достовірних відмінностей, хоча тенденція до збільшення середніх і великих фракцій ЦІК, у жінок репродуктивного періоду, на 17,3% і 26,7% відповідно, чітко простежувалася. Невірогідно підвищеними в цій групі були й рівні малонового диальдегіда (МДА) в циркулюючих моноцитах (ЦМ) і плазмі крові.

Таблиця 3.27

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи залежно від фізіологічних періодів у хворих на ревматоїдний артрит (Ме [LQ; UQ])

Показники/Групи	РепП (n=54)	ПМП (n=51)	p
ЦІК дрібні	34,0 [24,0; 40,0]	39,0 [30,0; 42,0]	0,16
ЦІК середні	173,0 [38,0; 230,0]	143,0 [51,0; 268,0]	0,20
ЦІК великі	208,0 [45,0; 337,0]	120,0 [48,0; 416,0]	0,93
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,64 [2,75; 3,99]	3,55 [3,01; 3,91]	0,94
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,35 [2,63; 3,45]	3,23 [2,78; 3,99]	0,42
Активність каталази, мккат/л	6,90 [6,78; 7,24]	6,99 [6,78; 7,13]	0,53

Примітки:

1. ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;
2. МДА – малоновий диальдегід;
3. ЦМ – циркулюючі моноцити.

Результати обстеження відповідно до тривалості РА показали (табл. 3.28), що достовірні відмінності за кількісними показниками ЦІК середніх і великих

розмірів констатовані між пацієнтами з тривалістю хвороби до 5 років і 5-10 років, та були достовірно більшими за умов тривалості РА більше 10 років. Одночасно слід зазначити, що активність ПОЛ була аналогічна у всіх обстежених.

Таблиця 3.28

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від тривалості захворювання (Me [LQ; UQ])

Показники	Групи за тривалістю РА		
	до 5 років (n=41)	від 5 до 10 років (n=39)	більше 10 років (n=25)
ЦІК дрібні	36,0 [28,0; 39,0]	34,0 [24,0; 41,0]	39,0 [32,0; 49,0]
ЦІК середні	67,0 [35,0; 214,0]	167,0* [52,0; 268,0]	179,0 [64,0; 268,0]
ЦІК великі	120,0 [28,0; 335,0]	208,0* [61,0; 416,0]	262,0* [65,0; 480,0]
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,56 [2,67; 3,99]	3,56 [3,01; 4,01]	3,47 [2,44; 3,99]
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,35 [2,23; 3,45]	3,36 [2,78; 3,99]	3,15 [2,56; 3,56]
Активність каталази, мккат/л	6,99 [6,78; 7,24]	6,89 [6,78; 7,13]	6,89 [6,87; 7,61]

Примітки:

1. * – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів із тривалістю РА до 5 років;
2. # – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів із тривалістю РА від 5 до 10 років.

Статистичний аналіз величин, що свідчать за інтенсифікацію ПОЛ і імунологічні зміни (табл. 3.29) у хворих на РА у постменопаузальному періоді залежно від рівня ССР порівняно з пацієнтами в репродуктивному періоді, яким не проводилася оцінка ССР, продемонстрував достовірні відмінності між рівнями дрібних і середніх ЦІК у пацієток до 45 років і хворих з ССР більше 5%, та між пацієнтами з ССР до 5% і більше 5%.

Таблиця 3.29

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від віку і рівня серцево-судинного ризику (Me [LQ; UQ])

Показники	1 РепП (n=55)	Постменопаузальний період		p
		2 ССР до 5% (n=35)	3 ССР більше 5% (n=15)	
ЦІК дрібні	36,0 [24,0; 40,0]	36,0 [29,0; 41,0]	41,0 [38,0; 49,0]	p ₁₋₂ =0,83 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,03
ЦІК середні	179,0 [38,0; 246,9]	94,0 [47,0; 268,0]	251,0 [64,0; 338,0]	p ₁₋₂ =0,88 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,04
ЦІК великі	208,0 [51,0; 337,0]	120,0 [41,0; 262,0]	341,0 [35,0; 444,0]	p ₁₋₂ =0,56 p ₁₋₃ =0,35 p ₂₋₃ =0,45
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,78 [2,75; 4,01]	3,55 [3,01; 3,88]	3,42 [2,89; 3,89]	p ₁₋₂ =0,46 p ₁₋₃ =0,84 p ₂₋₃ =0,82
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,35 [2,63; 3,52]	3,14 [2,78; 3,68]	3,45 [2,75; 3,99]	p ₁₋₂ =0,88 p ₁₋₃ =0,45 p ₂₋₃ =0,56
Активність каталази, мккат/л	6,89 [6,78; 7,24]	7,01 [6,78; 7,13]	6,89 [6,78; 7,23]	p ₁₋₂ =0,90 p ₁₋₃ =0,74 p ₂₋₃ =0,80

Так, кількісні значення дрібних ЦІК були на 12,2% більші у обстежених з РА в постменопаузальному періоді з високим ССР, середніх ЦІК – на 28,7%, великих ЦІК – на 62,6% відповідно до аналогічних показників в групах репродуктивного періоду та постменопаузального періоду з ССР до 5%. З боку маркерів ПОЛ суттєвих відмінностей за ССР не виявлено.

Отримані дані попередніх досліджень, що свідчили за суттєву роль терапії РА у виникненні ССР, спонукали провести оцінку показників, що вивчалися, залежно від факту дози і тривалості прийому метотрексату, ГК та ІБТ.

Різностямовані результати отримані за умов оцінки впливу факту прийому і дози метотрексату на стан ПОЛ та імунної системи (табл. 3.30), які констатували достовірно більші показники середніх і великих ЦІК у пацієнтів, які отримували метотрексат, особливо, в дозі більше 15 мг на тиждень. На противагу цьому, активація ПОЛ достовірно вища діагностована за відсутності патогенетичного лікування.

Таблиця 3.30

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від дози прийому метотрексату (Me [LQ; UQ])

Показники	Групи залежно від дози метотрексату		
	не приймали (n=13)	до 15 мг на тиждень (n=65)	більше 15 мг на тиждень (n=27)
ЦІК дрібні	36,0 [24,0; 38,0]	39,0 [29,0; 41,0]	36,0 [28,0; 42,0]
ЦІК середні	51,0 [27,0; 94,0]	167,0 [47,0; 268,0] *	179,0 [51,0; 268,0] *
ЦІК великі	63,0 [35,0; 262,0]	208,0 [51,0; 387,0] *	262,0 [38,0; 434,0] *
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,78 [3,56; 3,91]	3,56 [3,01; 4,01]	3,01 [2,44; 3,81] * #
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,45 [3,15; 3,56]	3,35 [2,78; 3,71]	2,98* # [2,77; 3,77]
Активність каталази, мккат/л	6,78 [6,56; 7,01]	6,88 [6,78; 7,13]	7,05 [6,89; 7,61]

Примітки:

1. ^ * – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів, які не приймали метотрексат;
2. * # – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів, які приймали метотрексат у дозі до 15 мг на тиждень.

Стан системи перексидації та імунної системи вірогідно не відрізнявся у пацієнтів за фактом використання ГК, хоча слід зазначити, що кількісні показники середніх і великих ЦІК, МДА в циркулюючих моноцитах і плазмі крові були вищими в групі обстежених, що отримували ГК (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від факту прийому глюкокортикоїдів (Me [LQ; UQ])

Показники	Приймали ГК (n=90)	Не приймали ГК (n=15)	p
ЦІК дрібні	36,5 [29,0; 41,0]	36,0 [24,0; 41,0]	0,61
ЦІК середні	152,0 [51,0; 268,0]	51,0 [31,0; 268,0]	0,28
ЦІК великі	208,0 [51,0; 380,0]	63,0 [25,0; 337,0]	0,12
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,55 [2,89; 3,99]	3,78 [2,44; 3,78]	0,96
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,24 [2,75; 3,68]	3,45 [2,17; 3,56]	0,77
Активність каталази, мккат/л	7,01 [6,78; 7,22]	6,89 [6,56; 7,61]	0,75

Ретельний аналіз даних, що вивчалися, залежно від тривалості терапії ГК (табл. 3.32), свідчив за достовірно вищі значення середніх і великих ЦІК в когорті хворих, які отримували гормональну терапію до 1 року і більше 5 років. Одночасно, слід зауважити, що тривалість даного виду терапії достовірно не впливала на характер активації імунної системи.

Таблиця 3.32

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від тривалості прийому глюкокортикоїдів (Me [LQ; UQ])

Показники	Групи за тривалістю прийому ГК		
	до 1 року (n=26)	від 1 до 5 років (n=48)	більше 5 років (n=16)
ЦІК дрібні	39,0 [26,0; 50,0]	36,0 [28,5; 39,0]	36,0 [30,5; 42,0]
ЦІК середні	103,5 [39,0; 181,0]	190,0* [52,0; 268,0]	173,0* [72,5; 268,5]
ЦІК великі	208,5 [38,0; 335,0]	208,0 [54,5; 341,5]	299,5 # * [66,5; 401,5]
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,40 [3,01; 3,78]	3,64 [2,75; 4,11]	3,45 [2,98; 4,49]
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,30 [2,78; 3,45]	3,20 [2,75; 3,99]	3,19 [2,77; 3,77]

Продовження таблиці 3.32			
Активність каталази, мккат/л	6,89 [6,78; 7,01]	7,01 [6,78; 7,23]	6,95 [6,83; 7,47]

Примітки:

1. ^ – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів із тривалістю прийому ГК до 1 року;
2. * – вірогідні відмінності порівняно з показниками пацієнтів із тривалістю прийому ГК від 1 до 5 років.

Аналогічним чином проаналізовано стан ПОЛ і імунної системи в групах хворих, що отримували і не отримували ІБТ, а також залежно від її тривалості (табл. 3.33). Встановлено, що у пацієнтів, які приймали ІБТ вміст середніх і великих ЦІК був достовірно більшим, тоді як показники ПОЛ, такі як МДА в циркулюючих моноцитах й в плазмі крові, каталази достовірно не відрізнялись залежно від факту прийому імуно-біологічної терапії.

Таблиця 3.33

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від факту прийому імуно-біологічної терапії (Me [LQ; UQ])

Показники	Приймали ІБТ (n=49)	Не приймали ІБТ (n=56)	p
ЦІК дрібні	36,0 [24,0; 41,0]	37,0 [28,5; 43,0]	0,27
ЦІК середні	181,0 [67,0; 268,0]	94,0 [34,0; 268,0]	0,04
ЦІК великі	262,0 [120,0; 434,0]	120,0 [33,0; 120,0]	0,01
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,47 [2,98; 3,98]	3,78 [2,61; 3,99]	0,97
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,23 [2,78; 3,56]	3,45 [2,31; 3,35]	0,54
Активність каталази, мккат/л	7,01 [6,78; 7,13]	6,89 [6,78; 7,36]	0,71

Тривалість використання ІБТ вірогідно не впливала на показники імунної відповіді, а за значеннями маркерів синдрому мембранно-деструктивних змін

виявлені достовірно більші рівні МДА в циркулюючих моноцитах і плазмі у пацієнтів з тривалістю ІБТ до 5 років (табл. 3.34).

Таблиця 3.34

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від тривалості прийому імунно-біологічної терапії (Me [LQ; UQ])

Показники	Групи за тривалістю прийому ІБТ		P
	до 5 років (n=37)	більше 5 років (n=11)	
ЦІК дрібні	35,0 [26,0; 39,0]	36,0 [22,0; 42,0]	0,90
ЦІК середні	209,0 [67,0; 268,0]	149,0 [38,0; 194,0]	0,06
ЦІК великі	262,0 [120,0; 436,0]	223,0 [38,0; 394,0]	0,72
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,56 [3,01; 4,01]	3,01 [2,24; 3,71]	0,03
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,35 [2,78; 3,99]	2,87 [2,56; 3,12]	0,02
Активність каталази, мккат/л	7,01 [6,78; 7,07]	7,01 [6,78; 7,77]	0,23

Проведена порівняльна оцінка показників перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на РА в групах з середньою і високою прихильністю до лікування РА констатувала відсутність достовірних відмінностей за даним фактом (табл. 3.35), хоча кількісні середні значення середніх і великих ЦІК за умов високої прихильності відзначалися як нижчі.

Таблиця 3.35

Показники перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на ревматоїдний артрит залежно від прихильності до лікування (Me [LQ; UQ])

Показники	Групи за рівнем прихильності до лікування		P
	високий (n=86)	середній (n=19)	
ЦІК дрібні	37,0 [28,0; 45,0]	36,0 [24,0; 39,0]	0,10
ЦІК середні	160,0 [47,0; 268,0]	67,0 [39,0; 268,0]	0,44
ЦІК великі	208,0 [51,0; 380,0]	120,0 [30,0; 305,0]	0,33
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,56 [2,75; 3,99]	3,55 [2,75; 3,99]	0,99
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,35 [2,78; 3,99]	2,87 [2,56; 3,12]	0,99
Активність каталази, мккат/л	6,94 [6,78; 7,22]	6,91 [6,56; 7,23]	0,53

Таким чином проведений аналіз факторів ССР, метаболічних змін, інтенсифікації пероксидації та імунної відповіді дозволив узагальнити, що:

- найбільш частими факторами ССР серед обстежених жінок з РА констатовано: наявність ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л, ТГ $> 1,7$ ммоль/л, гіперхолестеринемії (загальний ХС $\geq 5,0$ ммоль/л), віку більше 55 років, збільшення ІМТ;

- встановлено, що у хворих в постменопаузальному періоді рівні загального ХС, ТГ і ЛПНЩ, аполіпопротеїну апо В були достовірно більшими, що логічно впливало на достовірне збільшення показника КА;

- частота ССР більше 5% серед жінок з РА у постменопаузальному періоді становить 92,0%, причому достовірно більші його показники за шкалою mSCORE спостерігалися у пацієток віком старше 60 років, при наявності АГ, за умов більших рівнів загального ХС, ЛПНЩ, аполіпопротеїну апо В і достовірно нижчих концентрацій ЛПВЩ, у хворих з високим ступенем активності запального процесу (при збільшенні СРП, КБС, КПС, показника DAS28) та у пацієток, що не отримували ІБТ;

- в когорті хворих на РА чутливість шкал-калькуляторів на перевищує й 20%, що не дає можливості використовувати самостійно жоден з досліджуваних інструментів для визначання груп ССР у даної категорії пацієнтів; у жінок, хворих на РА, 10-річний ССР за всіма досліджуваними шкалами-калькуляторами та показник товщини КІМ достовірно більші порівняно з контрольною групою; інформативність використання шкал-калькуляторів для оцінки 10-річного ССР у хворих на РА характеризується низькою чутливістю та високою специфічністю, що не дає змоги використовувати їх як самостійну методику прогнозування ССР у клінічній практиці;

- у пацієнтів, що використовували достатні дози метотрексату і ніколи не використовували ГК констатовані найменші показники вмісту ТГ, ЛПНЩ;

– достовірна активація синдрому пероксидації відзначена у пацієток в репродуктивному періоді, за відсутності БТ та за умов використання ІБТ до 5 років на відміну від її подовженого терміну застосування;

– зміни імунної системи у вигляді вірогідного збільшення показників ЦІК констатовані у пацієнтів в репродуктивному періоді за умов збільшення тривалості РА, наявності ССР більше 5%, фактом отримання метотрексату в дозі більше 15 мг на тиждень, тривалої ГК терапії більше 5 років і при призначенні ІБТ.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

Гарміш О.О., Левченко В.Г., Мітченко О.І. Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 6 (99). С. 12-16. (Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка її до друку).

Левченко В.Г., Гарміш О.О., Ікоркін М.Р. Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 4 (62). С. 39-42. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

Гарміш О.О., Мітченко О.І., Левченко В.Г. Поширеність традиційних факторів кардіоваскулярного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 3 (65). С. 50-54. (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження та спостереження за тематичними хворими, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання статті та підготовка її до друку).

Гарміш О.О., Левченко В.Г. Інформативність шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на

ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1 (71). С. 30-34. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

Коваленко В.М., Талаєва Т.В., Братусь В.В., Гарміш О.О., Вавілова Л.Л., Гончарук І.В., Левченко В.Г., Присяжна В.С. Наявність та особливості проатерогенного статусу у хворих на системні ревматичні захворювання. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток № 4. С. 190-204. (Здобувачем проведено аналіз літератури, обстеження та спостереження за тематичними хворими).

Garmish O., Levchenko V., Kovalenko V. Evaluation of inflammatory cardiovascular (CV) risk factors in pre- and post-menopausal female patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. V. 76 (Suppl 2). P. 541-542. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

РОЗДІЛ 4

СТАН СУДИННОЇ СТІНКИ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ, ЗВ'ЯЗОК З ОСОБЛИВОСТЯМИ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ТА ФАКТОРАМИ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

4.1. Стан судинної стінки магістральних та периферичних судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів та особливостей перебігу ревматоїдного артриту

Існуючі на сьогодні результати досліджень переважно стосуються актуальності та методів розрахунку ССР при РА, причому у більшості джерел відсутня інформація щодо зіставлення клінічних проявів захворювання та ранніх морфологічних маркерів субклінічного атеросклерозу [4, 57]. Беручи до уваги вищенаведене, наступним завданням нашої роботи було вивчити структурні зміни сонних (СА), хребетних (ХА), стегнових (СтА) та великогомілкових (ВГА) артерій, залежно від фізіологічних періодів життя та особливостей перебігу у жінок, хворих на РА. За результатами вивчення показників стану судин стегнових артерій не визначено достовірних змін та відмінностей в обох групах пацієнтів, тому вони не включалися до подальшого аналізу.

УЗД екстракраніальних судин показало (табл. 4.1), що потовщення КІМ більше 0,9 мм у жінок в постменопаузальному періоді спостерігалось в 4,4 рази частіше, ніж у жінок в репродуктивному періоді. У 30 обстежених були виявлені атеросклеротичні бляшки різної будови. Слід зазначити, що у хворих в постменопаузальному періоді їх діагностували в 6,5 разів частіше. Майже всі жінки в постменопаузальному періоді мали порушення диференціювання на шари і ехогенність, фрагментований КІМ судин. Разом з тим у кожної другої жінки в репродуктивному періоді спостерігались аналогічні зміни.

У хворих на РА спостерігали порушення периферичного кровообігу. Так, дифузний фіброз великогомілкових артерії встановлено у більшості хворих,

незалежно від фізіологічного періоду, а формування кальцинозу ВГА достовірно частіше зустрічалося в постменопаузальному періоді.

Таблиця 4.1

Частота змін показників стану судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів (n (%))

Показники/Групи	РепП (n=54)	ПМП (n=51)	p
Товщина КІМ: $\leq 0,9$ мм	47 (87,0)	20 (39,2)	<0,0001
$> 0,9$ мм	7 (13,0)	31 (60,8)	
Наявність АБ	4 (7,4)	26 (51,0)	<0,0001
Диференціювання на шари і ехогенність:			<0,0001
наявний	27 (50,0)	50 (98,0)	
відсутній	27 (50,0)	1 (2,0)	
Фіброз КІМ	27 (50,0)	50 (98,0)	<0,0001
КІМ фрагментований	27 (50,0)	50 (98,0)	<0,0001
КІМ склерозований	12 (22,2)	37 (72,5)	<0,0001
Дифузний фіброз ВГА:			0,22
наявний	50 (92,6)	50 (98,0)	
відсутній	4 (7,4)	1 (2,0)	
Кальциноз ВГА:			<0,0001
наявний	19 (35,2)	43 (84,3)	
відсутній	35 (64,8)	8 (15,7)	<0,0001

За результатами вивчення частоти змін показників стану судин у пацієнтів контрольної групи встановлено, що у осіб в постменопаузальному періоді зміни досліджуваних показників стану судин зустрічаються достовірно частіше порівняно з відповідними в осіб в репродуктивному періоді (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Частота змін показників стану судин у жінок контрольної групи залежно від фізіологічних періодів (n (%))

Показники/Групи	РепП (n=19)	ПМП (n=11)	p
Товщина КІМ: $\leq 0,9$ мм	6 (31,6)	7 (63,6)	0,01
$> 0,9$ мм	13 (68,4)	4 (36,4)	
Наявність АБ	2 (10,5)	4 (36,4)	<0,001
Диференціювання на шари і ехогенність:			<0,001
наявний	5 (26,3)	11 (100,0)	
відсутній	14 (73,7)	0 (0,0)	
Фіброз КІМ	5 (26,3)	11 (100,0)	<0,0001
КІМ фрагментований	5 (26,3)	11 (100,0)	<0,0001

Продовження таблиці 4.2

КІМ склерозований		5 (26,3)	11 (100,0)	<0,0001
Дифузний фіброз ВГА:	наявний	3 (15,8)	11 (100,0)	<0,0001
	відсутній	16 (84,2)	0 (0,0)	
Кальциноз ВГА:	наявний	0 (0,0)	5 (45,5)	<0,0001
	відсутній	19 (100,0)	6 (54,5)	<0,0001

При визначенні швидкісних параметрів кровообігу в магістральних судинах у хворих на РА залежно від фізіологічних періодів за показниками лінійної швидкості (V_{ps} , см/сек) і індексу периферичного опору (RI) (табл. 4.3) встановлено достовірне погіршення кровотоку в ЗСА, ВСА та ХА у пацієнтів в постменопаузальному періоді, причому достовірних відмінностей за вищевказаними показниками залежно від локалізації (справа, зліва) в кожній групі окремо не знайдено.

Таблиця 4.3

Швидкісні параметри кровообігу в магістральних судинах у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від фізіологічних періодів (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи		РепП (n=54)	ПМП (n=51)	p
V_{ps} , см/сек	ЗСА: справа	95,5 [86,5; 103,4]	84,1 [78,5; 88,8]	0,00001
	зліва	95,6 [87,1; 104,7]	83,1 [78,2; 87,5]	0,00005
	ВСА: справа	88,5 [81,3; 94,1]	80,1 [75,2; 86,5]	0,0002
	зліва	87,4 [82,4; 94,3]	82,1 [75,1; 86,1]	0,0003
	ХА: справа	50,4 [45,6; 58,5]	44,2 [40,4; 50,5]	0,0003
	зліва	54,5 [46,3; 63,4]	47,6 [43,6; 52,8]	0,002
RI	ЗСА: справа	0,72 [0,69; 0,74]	0,69 [0,65; 0,73]	0,01
	зліва	0,73 [0,69; 0,75]	0,69 [0,67; 0,73]	0,005
	ВСА: справа	0,58 [0,55; 0,61]	0,61 [0,57; 0,63]	0,01
	зліва	0,58 [0,56; 0,61]	0,61 [0,57; 0,64]	0,02
	ХА: справа	0,67 [0,63; 0,69]	0,67 [0,63; 0,71]	0,78
	зліва	0,66 [0,63; 0,69]	0,66 [0,63; 0,69]	0,96

За результатами вивчення швидкісних характеристик кровообігу в магістральних судинах у жінок контрольної групи залежно від фізіологічних

періодів не визначено достовірних відмінностей показників між групами в репродуктивному та постменопаузальному періодах (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Швидкісні параметри кровообігу в магістральних судинах у жінок контрольної групи залежно від фізіологічних періодів (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи		РепП (n=19)	ПМП (n=11)
Vps, см/сек	ЗСА: справа	96,9 [87,5; 97,5]	93,8 [85,6; 97,2]
		94,1 [90,1; 96,7]	92,55 [88,20; 94,20]
	ВСА: справа	80,6 [78,7; 91,5]	79,10 [78,05; 79,80]
		83,9 [74,9; 92,7]	75,50 [74,95; 83,50]
	ХА: справа	49,3 [47,1; 51,6]	47,60 [47,15; 49,55]
		52,3 [48,3; 62,2]	48,65 [48,45; 55,90]
RI	ЗСА: справа	0,70 [0,68; 0,71]	0,69 [0,68; 0,71]
		0,71 [0,69; 0,73]	0,69 [0,68; 0,71]
	ВСА: справа	0,61 [0,58; 0,61]	0,58 [0,57; 0,61]
		0,57 [0,56; 0,62]	0,58 [0,58; 0,62]
	ХА: справа	0,65 [0,63; 0,67]	0,66 [0,65; 0,69]
		0,65 [0,61; 0,66]	0,61 [0,60; 0,64]

При порівняльному аналізі швидкісних параметрів кровообігу між пацієнтами основної та контрольної груп визначено, що у хворих на РА жінок в постменопаузальному періоді достовірно гірші показники лінійної швидкості (Vps, см/сек) в загальних сонних артеріях ($p < 0,05$) та індексу периферичного опору (RI) в лівій хребетній артерії ($p = 0,02$). У пацієнтів з РА в репродуктивному періоді визначені вірогідно вищі показники індексу периферичного опору в обох сонних артеріях ($p = 0,05$) порівняно з відповідними параметрами в контрольній групі.

Аналогічним чином було проаналізовано стан судинної стінки у пацієнтів з РА залежно від активності запального процесу. Отримані дані (табл. 4.5) свідчили, що наявність АБ достовірно частіше зустрічається при II і III ступеня активності, причому при високій активності РА кількість пацієнтів з АБ була вдвічі більшою. Дифузний фіброз і кальциноз великоомілкових артерій встановлено у більшості хворих на РА, незалежно від ступня активності РА, хоча

достовірних відмінностей залежно від ступеня активності захворювання не виявлено.

Таблиця 4.5

Характеристики показників стану судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту (n (%))

Показники/Групи	I ст. (n=4)	II ст. (n=59)	III ст. (n=42)	P
Товщина КІМ: $\leq 0,9$ мм $> 0,9$ мм	3 (75,0) 1 (25,0)	36 (61,0) 23 (39,0)	28 (66,7) 14 (33,3)	$p_{1-2}=0,10$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,01$
Наявність АБ	1 (25,0)	19 (32,2)	10 (23,9)	$p_{1-2}=0,19$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,003$
Диференціювання на шари і ехогенність:				$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=1,00$
наявне порушене	3 (75,0) 1 (25,0)	17 (28,8) 42 (71,2)	10 (23,9) 32 (76,2)	
КІМ фрагментований	3 (75,0)	42 (71,2)	32 (76,2)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=1,00$
КІМ склерозований	2 (50,0)	25 (42,4)	22 (52,3)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,12$
Дифузний фіброз ВГА:				$p_{1-2}=0,20$ $p_{1-3}=0,21$ $p_{2-3}=1,00$
наявний відсутній	4 (100,0) 0 (0,0)	56 (95,0) 3 (5,1)	40 (95,2) 2 (4,8)	
Кальциноз ВГА:				$p_{1-2}=0,66$ $p_{1-3}=0,78$ $p_{2-3}=0,68$
наявний відсутній	2 (50,0) 2 (50,0)	36 (61,0) 23 (39,0)	24 (57,1) 18 (42,9)	

Аналіз швидкісних параметрів кровотоку у хворих на РА свідчив (табл. 4.6), що достовірних відмінностей за показником лінійної швидкості залежно від ступеня активності запального процесу у всіх відділах сонних артерій з обох боків не було знайдено, тоді як в лівій хребетній артерії спостерігали достовірне зниження її кількісних величин з наростанням інтенсивності запального процесу. Оцінка за індексом периферичного опору виявила вірогідні відмінності

показників у загальних і внутрішніх СА з обох боків, а також в правій ХА в напрямку зниження даного показника зі збільшенням ступеня активності.

Таблиця 4.6

Швидкісні параметри кровообігу периферичних судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту (Me [LQ; UQ])

Показники /Групи	I ст. (n=4)	II ст. (n=59)	III ст. (n=42)	p
Vps				
ЗСА: справа зліва	82,5 [80,2; 93,6] 81,6 [78,7; 97,4]	88,8 [78,5; 100,6] 87,4 [79,5; 102,8]	88,8 [83,6; 98,5] 91,7 [83,1; 100,1]	p>0,05
ВСА: справа зліва	80,7 [77,6; 85,7] 85,8 [81,2; 92,4]	86,1 [78,3; 92,8] 84,7 [77,2; 84,7]	83,4 [73,2; 88,7] 85,3 [74,8; 89,3]	p>0,05
ХА: справа зліва	48,3 [41,1; 57,8] 58,4 [53,5; 66,7]	46,2 [41,3; 55,4] 50,3 [45,6; 61,1]	49,9 [44,1; 55,9] 50,9 [43,6; 55,9]	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,05
RI				
ЗСА: справа зліва	0,74 [0,72; 0,76] 0,76 [0,72; 0,77]	0,69 [0,66; 0,72] 0,71 [0,68; 0,74]	0,71 [0,67; 0,74] 0,71 [0,68; 0,75]	p ₁₋₂ =0,05 p ₁₋₃ =0,04 p ₁₋₂ =0,05 p ₁₋₃ =0,05
ВСА: справа зліва	0,58 [0,55; 0,64] 0,60 [0,55; 0,64]	0,61 [0,56; 0,62] 0,59 [0,57; 0,63]	0,57 [0,55; 0,61] 0,57 [0,53; 0,61]	p ₂₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,02
ХА: справа зліва	0,72 [0,69; 0,75] 0,69 [0,66; 0,71]	0,67 [0,63; 0,69] 0,65 [0,63; 0,71]	0,67 [0,61; 0,69] 0,67 [0,63; 0,68]	p ₁₋₂ =0,05 p ₁₋₃ =0,05

4.2. Стан судинної стінки магістральних артерій у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від ступеня серцево-судинного ризику та в контексті метаболічних і імунних змін

Враховуючи наявність ССР серед обстежених пацієнток з РА без клінічних ознак ІХС, вважали за доцільне вивчити морфологічні ознаки субклінічного атеросклерозу судин залежно від ступеня ССР та порівняти отримані дані залежно від фізіологічних періодів життя.

Оцінка отриманих даних виявила (табл. 4.7), що потовщення КІМ більше 0,9 мм достовірно рідше зустрічалось у пацієнток в репродуктивному періоді.

Встановлені достовірні відмінності між показниками частоти потовщення КІМ більше 0,9 мм у пацієток в репродуктивному періоді та збільшення її на 41,6% і 67,3% у пацієнтів в постменопаузальному періоді з ССР менше 5% і більше 5% відповідно. Також визначені достовірні відмінності між частотою наявності АБ у пацієнтів в репродуктивному періоді та збільшення на 32,7% і 72,7% серед пацієнтів в постменопаузальному періоді з ССР менше 5% і більше 5% відповідно. Всі жінки в постменопаузальному періоді з ССР мали порушення диференціювання на шари і ехогенність, фрагментований КІМ судин, у пацієнтів в репродуктивному періоді у кожної другої з спостерігали аналогічні зміни.

Таблиця 4.7

Стан судинної стінки сонних і великогомілкових артерій у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від категорії серцево-судинного ризику (n (%))

Показники/Групи	1 РепП (n=55)	ПМП		p
		2 ССР до 5% (n=35)	3 ССР більше 5% (n=15)	
Товщина КІМ:				$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,08$
≤ 0,9 мм	48 (87,3)	16 (45,7)	3 (20,0)	
> 0,9 мм	7 (12,7)	19 (54,3)	12 (80,0)	
Наявність АБ	4 (7,3)	14 (40,0)	12 (80,0)	$p_{1-2}=0,0002$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,01$
Диференціювання на шари і ехогенність:				$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,0007$ $p_{2-3}=1,00$
наявний	27 (49,1)	35 (100,0)	15 (100,0)	
відсутній	28 (51,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Інтима фрагментована	27 (49,1)	35 (100,0)	15 (100,0)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$
Інтима склерозована	10 (18,2)	26 (74,3)	13 (86,7)	$p_{1-2}<0,0001$
Дифузний фіброз ВГА:				$p_{1-2}=0,07$ $p_{2-3}=1,00$
наявний	50 (90,9)	35 (100,0)	15 (100,0)	
відсутній	5 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Кальциноз ВГА: наявний	19 (34,5)	29 (82,9)	14 (93,3)	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0002$
відсутній	36 (65,5)	6 (17,1)	1 (6,7)	

Дифузний фіброз великогомілкових артерій встановлено у більшості хворих, незалежно від факту наявності ССР. Поряд із тим, кальциноз ВГА достовірно частіше зустрічався у хворих на РА в постменопаузальному періоді незалежно від категорії ССР.

Аналіз статистичних показників швидкісних параметрів кровотоку показав (табл. 4.8), що лінійна швидкість в ЗСА, ВСА, ХА з обох боків була достовірно вища у пацієнтів з РА в репродуктивному періоді порівняно з хворими у постменопаузальному періоді. Слід зазначити, що суттєвих відмінностей за даним показником між групами пацієнтів в постменопаузальному періоді з різним ССР не констатовано. Встановленні достовірно більші кількісні значення індексу периферичного опору, який відзначений достовірно більшим у пацієнтів з РА в постменопаузальному періоді з ССР з локалізацією в ЗСА, ВСА з обох сторін, причому у ВСА зліва він був достовірно більшим у пацієнтів з ССР більше 5%, ніж за умов ССР менше 5%.

Таблиця 4.8

Швидкісні параметри кровообігу периферичних судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від ступеня серцево-судинного ризику (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	¹ РепП (n=55)	Постменопаузальний період		p
		² СС ризик до 5 % (n=35)	³ СС ризик більше 5 % (n=15)	
Vps				
ЗСА: справа зліва	95,1 [85,7; 103,4] 95,6 [83,1; 104,7]	84,1 [77,5; 88,8] 83,1 [78,2; 94,1]	85,7 [77,1; 90,5] 85,7 [77,0; 86,7]	p ₁₋₂ =0,000 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,002
ВСА: справа зліва	87,1 [79,9; 94,1] 87,4 [80,8; 94,2]	80,1 [73,2; 88,1] 82,4 [75,1; 86,9]	82,3 [79,3; 88,1] 82,1 [75,7; 86,9]	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,07 p ₁₋₂ =0,009 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,04
ХА: справа зліва	50,1 [45,1; 57,7] 54,7 [47,1; 64,1]	45,5 [41,3; 51,7] 46,1 [42,8; 52,3]	41,5 [40,2; 48,2] 48,1 [43,9; 52,3]	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₂ <0,001

Показники/Групи	¹ РепП (n=55)	Постменопаузальний період		p
		² СС ризик до 5 % (n=35)	³ СС ризик більше 5 % (n=15)	
				p ₁₋₃ =0,01
RI				
ЗСА:				
справа	0,72 [0,69; 0,74]	0,68 [0,65; 0,74]	0,69 [0,65; 0,73]	p ₁₋₂ =0,03
зліва	0,72 [0,69; 0,75]	0,68 [0,66; 0,73]	0,71 [0,68; 0,74]	p ₁₋₂ =0,007
ВСА:				
справа	0,57 [0,54; 0,61]	0,59 [0,56; 0,62]	0,62 [0,58; 0,63]	p ₁₋₂ =0,05
зліва	0,58 [0,54; 0,61]	0,59 [0,56; 0,63]	0,63 [0,58; 0,64]	p ₁₋₃ <0,001
				p ₂₋₃ =0,06
				p ₁₋₃ =0,001
				p ₂₋₃ =0,04
ХА:				
справа	0,67 [0,62; 0,69]	0,66 [0,63; 0,69]	0,68 [0,65; 0,71]	p>0,05
зліва	0,66 [0,63; 0,69]	0,67 [0,63; 0,71]	0,65 [0,63; 0,69]	

Вважали за доцільне проаналізувати стан судинної стінки і гемодинаміки у пацієнтів РА з супутньою АГ і без неї. Встановлено (табл. 4.9), що достовірно більша кількість пацієнтів з АГ мала потовщення КІМ більше 0,9 мм, в когорті яких дані зміни реєструвалися у 2,7 рази частіше. З аналогічною частотою зафіксовано наявність атеросклеротичних бляшок, порушення диференціації судинної стінки з фрагментованістю, склерозуванням стінки судин. Слід відзначити, що й дифузний фіброз великогомілкових артерій достовірно частіше зустрічався при наявності АГ.

Таблиця 4.9

Показники стану судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності артеріальної гіпертензії (n (%))

Показники/Групи	Без АГ (n=82)	З АГ (n=23)	p
Товщина КІМ:			
≤ 0,9 мм	62 (75,6)	8 (34,8)	0,0004
> 0,9 мм	20 (24,4)	15 (65,2)	
Наявність АБ	20 (24,4)	10 (43,5)	0,0004
Диференціювання на шари і ехогенність:			0,0004
наявний	20 (24,4)	15 (65,2)	
відсутній	62 (75,6)	8 (34,8)	

Продовження таблиці 4.9			
Інтима фрагментована	20 (24,4)	15 (65,2)	0,0004
Інтима склерозована	20 (24,4)	15 (65,2)	0,0004
Дифузний фіброз ВГА: наявний відсутній	20 (24,4) 62 (75,6)	15 (65,2) 8 (34,8)	0,0004

Отримані дані статистичного аналізу показників швидкісних параметрів кровотоку у жінок хворих на РА показали (табл. 4.10), що лінійна швидкість в ЗСА, ВСА, ХА з обох боків була достовірно більша у пацієнтів з наявністю АГ. Вірогідно більші кількісні значення встановленні за індексом периферичного опору у ВСА з обох боків у пацієнтів з АГ.

Таблиця 4.10

Швидкісні параметри кровообігу периферичних судинах у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності артеріальної гіпертензії (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи		Без АГ (n=82)	З АГ (n=23)	p
Vps	ЗСА: справа	90,1 [82,2; 102,9]	85,7 [77,1; 88,7]	0,02
	ЗСА: зліва	93,4 [82,2; 102,8]	83,1 [77,1; 87,4]	0,01
	ВСА: справа	86,3 [78,3; 92,5]	79,3 [73,2; 86,1]	0,004
	ВСА: зліва	86,1 [79,8; 92,6]	79,6 [74,8; 84,3]	0,001
	ХА: справа	49,5 [43,7; 55,9]	44,2 [40,3; 50,5]	0,02
	ХА: зліва	52,7 [45,6; 61,1]	48,1 [40,2; 52,6]	0,01
RI	ЗСА: справа	0,71 [0,67; 0,74]	0,69 [0,65; 0,73]	0,21
	ЗСА: зліва	0,71 [0,68; 0,75]	0,68 [0,67; 0,73]	0,08
	ВСА: справа	0,58 [0,55; 0,61]	0,61 [0,57; 0,63]	0,04
	ВСА: зліва	0,58 [0,56; 0,61]	0,61 [0,56; 0,64]	0,05
	ХА: справа	0,67 [0,63; 0,69]	0,65 [0,61; 0,71]	0,19
	ХА: зліва	0,66 [0,63; 0,69]	0,67 [0,63; 0,69]	0,81

Беручи до уваги вагому роль гіперхолестеринемії в розвитку ССР були проаналізовані параметри морфологічного і швидкісного стану судин залежно від її наявності (табл. 4.11, 4.12). Аналіз даних дозволив констатувати, що не зважаючи на кількісне переважання пацієнтів з потовщенням КІМ більше 0,9 мм, наявністю атеросклеротичних бляшок, склерозуванням стінки судин і

фрагментацією інтими судин, дифузним фіброзом великогомілкових артерій в групі пацієнтів з гіперхолестеринемією, достовірних відмінностей між групами нами не знайдено.

Таблиця 4.11

Показники стану судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності гіперхолестеринемії (n (%))

Показники/Групи	Хворі (n=55) без гіперхолестеринемії	Хворі (n=50) з гіперхолестеринемією	p
Товщина КІМ:	40 (72,7)	30 (60,0)	p>0,05
≤ 0,9 мм	15 (27,3)	20 (40,0)	
> 0,9 мм			
Наявність АБ	15 (27,3)	20 (40,0)	
Диференціювання на шари і ехогенність:			
наявний	15 (27,3)	20 (40,0)	
відсутній	40 (72,7)	30 (60,0)	0,01
Інтима фрагментована	15 (27,3)	20 (40,0)	
Інтима склерозована	15 (27,3)	20 (40,0)	
Дифузний фіброз ВГА:			
наявний	15 (27,3)	20 (40,0)	
відсутній	40 (72,7)	30 (60,0)	
Кальциноз ВГА:			
наявний	26 (47,3)	36 (72,0)	
відсутній	29 (52,7)	14 (28,0)	

Встановлені лише достовірні відмінності за фактом наявності кальцинозу великогомілкових артерій в групі пацієнтів з РА з гіперхолестеринемією. Оцінка швидкісних параметрів показала односпрямовані результати незалежно від наявності гіперхолестеринемії. Слід відзначити, що лише за індексом периферичного опору у ВСА зліва у пацієнтів з гіперхолестеринемією даний показник був достовірно меншим (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Швидкісні параметри кровообігу в периферичних судинах у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності гіперхолестеринемії (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи		Хворі (n=55) без гіперхолестеринемії	Хворі (n=50) з гіперхолестеринемією	p
Vps	ЗСА: справа	88,8 [81,4; 102,9]	85,7 [82,2; 97,1]	0,19
		94,1 [82,2; 102,8]	85,7 [80,3; 98,1]	0,26
	ВСА: справа	85,7 [78,3; 92,8]	82,9 [76,1; 88,5]	0,21
		86,1 [79,8; 91,7]	83,4 [75,6; 88,6]	0,30
	ХА: справа	49,5 [43,7; 57,1]	46,8 [41,3; 52,8]	0,07
		54,1 [45,6; 61,7]	50,2 [43,9; 54,7]	0,07
RI	ЗСА: справа	0,72 [0,67; 0,75]	0,69 [0,67; 0,73]	0,14
		0,71 [0,69; 0,75]	0,70 [0,67; 0,73]	0,03
	ВСА: справа	0,58 [0,55; 0,61]	0,59 [0,56; 0,62]	0,12
		0,58 [0,56; 0,62]	0,59 [0,56; 0,63]	0,42
	ХА: справа	0,67 [0,63; 0,69]	0,67 [0,63; 0,71]	0,71
		0,67 [0,63; 0,69]	0,66 [0,63; 0,69]	0,91

Підсумовуючи отримані результати вважали за необхідне провести оцінку клінічних характеристик РА у хворих залежно від наявності АБ (табл. 4.13). Встановлено, що АБ були відсутні у більшості пацієнтів в репродуктивному періоді, а кількість хворих з АБ вірогідно зростала зі збільшенням віку та в постменопаузальному періоді. За тривалістю РА і наявністю атеросклеротичних змін вірогідних відмінностей не знайдено, але слід зазначити, що за умов тривалості захворювання від 5 до 10 років і більше 10 років пацієнтів з АБ було більше. Не знайдено будь-яких достовірних відмінностей за показниками СРП між групами пацієнтів залежно від АБ, рівномірно розподілилися й пацієнти з позитивними і негативними титрами АЦЦП. Позитивний РФ в групі пацієнтів з АБ зустрічався в 6,5 разів частіше, ніж негативний, а в групі без АБ - в 4 рази частіше. За показниками активності РА (СРБ, КБС, КПС, DAS28) не виявлено достовірних відмінностей залежно від наявності АБ.

Таблиця 4.13

Клініко-анамнестичні показники у жінок, хворих на ревматоїдний артрит,
залежно від наявності атеросклеротичних бляшок

Показники/Групи	Групи за наявністю АБ		Р
	з АБ (n=30)	без АБ (n=75)	
Вік: до 45 років	4 (13,3)	51 (68,0)	<0,001
45-60 років	15 (50,0)	22 (29,3)	0,04
більше 60 років	11 (36,7)	2 (2,7)	<0,001
Репродуктивний період	4 (13,3)	50 (66,7)	<0,001
Постменопаузальний період	26 (86,7)	25 (33,3)	<0,001
Тривалість РА: до 5 років	9 (30,0)	32 (42,7)	0,22
5-10 років	11 (36,7)	28 (37,3)	1,00
більше 10 років	10 (33,3)	15 (20,0)	0,16
Активність РА: I ст.	1 (3,3)	3 (4,0)	0,80
II ст.	19 (63,3)	40 (53,3)	0,35
III ст.	10 (33,3)	32 (42,7)	0,39
СРП: менше 5 мг/л	23 (76,7)	60 (80,0)	0,73
більше 5 мг/л	7 (23,3)	15 (20,0)	
СРП, мг/л	8,25 [5,11; 18,32]	9,73 [5,71; 24,05]	0,46
DAS28	4,9 [4,2; 5,5]	4,8 [3,7; 5,3]	0,38
КБС	25,0 [12,0; 31,0]	17,0 [15,0; 35,0]	0,30
КПС	11,0 [7,0; 16,0]	10,0 [5,0; 13,0]	0,16
АЦЦП: негативний	15 (50,0)	32 (42,7)	0,51
позитивний	15 (50,0)	43 (57,3)	
РФ: негативний	4 (13,3)	15 (20,0)	0,49
позитивний	26 (86,7)	60 (80,0)	
Анемія	6 (20,0)	12 (16,0)	0,71

Примітка. Результати представлені у вигляді абс. (%) та Ме [LQ; UQ].

Залежно від лікування, яке отримували пацієнти, не було знайдено достовірних відмінностей за фактом використання ГК, НПЗП, метотрексату, ІБТ, хоча продемонстровані достовірні відмінності за регулярністю лікування РА, що свідчили про більшу кількість пацієнтів з АБ, які не дотримувалися режиму лікування (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Особливості терапії у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності атеросклеротичних бляшок (абс. (%))

Показники/Групи	Групи за наявністю АБ		р
	з АБ (n=30)	без АБ (n=75)	
Прийом ГК: постійний	25 (83,3)	65 (86,7)	0,59
ніколи	5 (16,7)	10 (13,3)	
Факт прийому ІБТ: постійний	11 (36,7)	38 (50,7)	0,19
ніколи	19 (63,3)	37 (49,3)	
Тривалість прийому ІБТ:			0,74
до 5 років	8 (26,7)	29 (38,7)	
більше 5 років	3 (10,0)	9 (12,0)	
Факт прийому МТх: постійний	27 (90,0)	67 (89,3)	0,88
ніколи	3 (10,0)	8 (10,7)	
Регулярність лікування	11 (36,7)	45 (60,0)	0,03
Прихильність до лікування:			0,71
висока	24 (80,0)	62 (82,7)	
середня	6 (20,0)	13 (17,3)	
Прийом НПЗП	30 (100,0)	75 (100,0)	1,00

Оцінка параметрів ІМТ і рівнів АТ у пацієнтів з РА з АБ (табл. 4.15) свідчила, що кількісні значення САТ та ДАТ були достовірно більшими в даній групі, хоча за ІМТ залежно від наявності АБ не виявлено достовірних відмінностей між групами.

Таблиця 4.15

Клінічні характеристики у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності атеросклеротичних бляшок (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за наявністю АБ		р
	з АБ (n=30)	без АБ (n=75)	
ІМТ, кг/м ²	26,95 [23,44; 8,76]	23,74 [20,85; 29,41]	0,12
САТ, мм рт.ст.	140,0 [120,0; 150,0]	120,0 [110,0; 120,0]	0,0003
ДАТ, мм рт.ст.	85,0 [80,0; 90,0]	75,0 [70,0; 80,0]	0,0001

Аналогічним чином проаналізували клініко-анамнестичну характеристику хворих на РА залежно від наявності кальцинозу великогомілкових артерій (табл. 4.16). Встановлено, що кальциноз був відсутнім у більшості пацієнтів в

репродуктивному періоді. Частота реєстрації випадків кальцинозу зростала зі збільшенням віку і тривалості РА, настанням менопаузи. Констатовані достовірні відмінності щодо частоти реєстрації хворих з кальцинозом та маркерами запалення за показниками СРП, КПС, DAS28. Поряд із тим, рівномірно в групах розподілилися пацієнти з позитивними і негативними титрами АЦЦП.

Таблиця 4.16

Клініко-анамнестичні показники у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності кальцинозу великогомілкових артерій

Показники/Групи	Групи за наявністю кальцинозу ВГА		p
	з кальцином (n=62)	без кальцинозу (n=43)	
Вік: до 45 років	19 (30,6)	36 (83,7)	<0,001
45-60 років	30 (48,4)	7 (16,3)	
більше 60 років	13 (21,0)	0 (0,0)	
Репродуктивний період	19 (30,6)	35 (81,4)	<0,001
Постменопаузальний період	43 (69,4)	8 (18,6)	
Тривалість РА: до 5 років	17 (27,4)	24 (55,8)	0,003
5-10 років	24 (38,7)	15 (41,9)	
більше 10 років	21 (33,9)	4 (9,3)	
Активність РА: I ст.	2 (3,2)	2 (4,7)	0,68
II ст.	24 (38,7)	23 (53,5)	
III ст.	36 (58,1)	18 (41,9)	
СРП: менше 5 мг/л	13 (21,0)	34 (79,1)	0,02
більше 5 мг/л	49 (79,0)	9 (20,9)	
СРП, мг/л	11,25 [5,61; 23,71]	9,73 [5,31; 13,21]	0,03
DAS28	5,4 [4,1; 5,5]	4,2 [4,1; 4,5]	0,05
КБС	23,5 [15,0; 36,0]	21,0 [12,0; 31,0]	0,30
КПС	11,0 [7,0; 15,0]	8,0 [7,0; 12,0]	0,05
АЦЦП: негативний	27 (43,5)	20 (46,5)	0,76
позитивний	35 (56,5)	23 (53,5)	
РФ: негативний	9 (14,5)	10 (23,3)	0,29
позитивний	53 (85,5)	33 (76,7)	
Анемія	11 (17,7)	7 (16,3)	0,79

Примітка. Результати представлені у вигляді абс. (%) та Ме [LQ; UQ].

Щодо лікування, яке отримували пацієнти, слід констатувати, що за умов використання ІБТ кількість пацієнтів з кальцинозом була менша, причому її тривалість не впливала на частоту виявлення хворих з даними змінами (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Особливості терапії у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності кальцинозу великогомілкових артерій (абс. (%))

Показники/Групи	Групи за наявністю кальцинозу ВГА		p
	з кальцином (n=62)	без кальцинозу (n=43)	
Приєм ГК: постійний ніколи	53 (85,5) 9 (14,5)	37 (86,0) 6 (14,0)	0,94
Факт прийому ІБТ: постійний ніколи	32 (51,6) 30 (48,4)	17 (39,5) 26 (60,5)	0,22
Тривалість прийому ІБТ: до 5 років більше 5 років	23 (37,1) 9 (14,5)	14 (35,6) 2 (4,7)	0,05
Факт прийому МТх: постійний ніколи	55 (88,7) 7 (11,3)	39 (90,7) 4 (9,3)	0,73
Регулярність лікування	34 (54,8) 28 (45,2)	20 (46,5) 23 (53,5)	0,42
Прихильність до лікування: висока середня	54 (87,1) 8 (12,9)	32 (74,4) 11 (25,6)	0,09

Одночасно слід констатувати, що збільшений ІМТ і показники САТ були вірогідно більшими за умов наявності кальцинозу великогомілкових артерій (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Клінічні характеристики у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності кальцинозу великогомілкових артерій (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за наявністю кальцинозу ВГА		p
	з кальцинозом (n=62)	без кальцинозу (n=43)	
ІМТ, кг/м ²	27,31 [23,16; 30,45]	21,87 [19,51; 26,03]	0,00002
САТ, мм рт.ст.	130,0 [120,0; 150,0]	110,0 [110,0; 120,0]	0,00003

Результати проведеного аналізу вагомих біохімічних показників, що можуть впливати на ССР у пацієнтів з АБ (табл. 4.19), свідчили за достовірне підвищення рівня загального ХС, ЛПНЩ, які на 18,8% і 25,4% відповідно були більшими в даній когорті обстежених на відміну від хворих без АБ. Вміст аполіпопротеїну апо А1 і аполіпопротеїну апо В був також збільшеним у цих пацієнтів на 12,3% і 3,7% відповідно в порівнянні з хворими без АБ, хоча й не достовірно.

Таблиця 4.19

Біохімічні показники у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності атеросклеротичних бляшок (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за наявністю АБ		p
	з АБ (n=30)	без АБ (n=75)	
Загальний ХС, ммоль/л	6,05 [4,81; 6,98]	4,91 [4,31; 5,66]	0,0003
ТГ, ммоль/л	1,15 [0,94; 1,44]	1,03 [0,76; 1,46]	0,22
ЛПВЩ, ммоль/л,	1,25 [1,11; 1,41]	1,21 [1,02; 1,49]	0,95
ЛПНЩ, ммоль/л	3,90 [2,71; 4,82]	2,91 [2,45; 3,55]	0,001
КА	1,56 [1,42; 1,71]	1,51 [1,31; 1,65]	0,41
АПФ, мккат/л	38,15 [33,34; 78,85]	38,12 [25,61; 69,01]	0,34
Мікроальбумінурія, мг/добу	11,21 [8,15; 20,71]	10,63 [6,01; 20,71]	0,25
Апо А1, мг/л	85,5 [67,0; 92,0]	75,0 [62,0; 91,0]	0,23
Апо В, мг/л	120,5 [112,0; 125,0]	116,0 [96,0; 125,0]	0,27

Аналіз даних ліпідного обміну залежно від наявності кальцинозу великогомілкових артерій (табл. 4.20) свідчив за достовірне підвищення рівня загального ХС, ЛПНЩ в когорті пацієнтів з кальцинозом.

Таблиця 4.20

Біохімічні показники у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності кальцинозу великогомілкових артерій (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за наявністю кальцинозу ВГА		p
	з кальцинозом (n=62)	без кальцинозу (n=43)	
Загальний ХС, ммоль/л	5,41 [4,49; 6,21]	4,83 [4,11; 5,79]	0,01
ТГ, ммоль/л	1,11 [0,82; 1,61]	0,98 [0,76; 1,31]	0,10

Продовження таблиці 4.20

ЛПВЩ ммоль/л,	1,24 [1,07; 1,47]	1,21 [1,02; 1,41]	0,30
ЛПНЩ, ммоль/л	3,53 [2,71; 4,11]	2,73 [2,26; 3,45]	0,0003
КА	1,53 [1,42; 1,71]	1,51 [1,31; 1,65]	0,57
АПФ, мккат/л	39,63 [26,39; 77,71]	37,32 [29,28; 46,61]	0,45
Мікроальбумінурія, мг/добу	10,52 [6,71; 16,61]	11,23 [8,21; 20,71]	0,09
Апо А1, мг/л	77,5 [65,0; 92,0]	81,0 [65,0; 91,0]	0,94
Апо В, мг/л	116,0 [101,0; 125,0]	116,0 [98,0; 125,0]	0,95

При аналізі стану імунної системи і процесів ПОЛ нами не знайдено вірогідних відмінностей між пацієнтами з наявністю або відсутністю АБ (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Показники перекисного окислення ліпідів у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності атеросклеротичних бляшок (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за наявністю атеросклеротичних бляшок		p
	з АБ (n=30)	без АБ (n=75)	
ЦІК дрібні	39,0 [29,0; 45,0]	36,0 [26,0; 41,0]	0,27
ЦІК середні	118,5 [39,0; 268,0]	167,0 [47,0; 268,0]	0,77
ЦІК великі	120,0 [31,0; 387,0]	208,0 [51,0; 356,0]	0,25
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,49 [2,73; 3,88]	3,71 [2,89; 4,01]	0,33
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,15 [2,75; 3,56]	3,35 [2,75; 3,56]	0,73
Активність каталази, мккат/л	6,96 [6,78; 7,13]	6,89 [6,78; 7,23]	0,94

Встановлені достовірні відмінності між рівнями дрібних ЦІК за умов наявності кальцинозу великогомілкових артерій (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Показники перекисного окислення ліпідів у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, залежно від наявності кальцинозу великогомілкових артерій (Me [LQ; UQ])

Показники/Групи	Групи за наявністю кальцинозу ВГА		p
	з кальцинозом (n=62)	без кальцинозу (n=43)	
ЦІК дрібні	39,0 [30,0; 42,0]	34,0 [24,0; 39,0]	0,04
ЦІК середні	133,0 [39,0; 268,0]	179,0 [39,0; 258,0]	0,91
ЦІК великі	120,0 [41,0; 341,0]	262,0 [54,0; 380,0]	0,38
МДА в ЦМ, нмоль/л	3,56 [2,89; 3,91]	3,55 [2,75; 4,01]	0,74
МДА в плазмі крові, нмоль/л	3,27 [2,78; 3,68]	3,35 [2,75; 3,52]	0,82
Активність каталази, мккат/л	7,00 [6,78; 7,22]	6,89 [6,78; 7,22]	0,81

Таким чином проведені дослідження вивчення морфофункціонального стану судинної стінки сонних, великогомілкових артерій та хребетних артерій дозволили констатувати, що:

- потовщення КІМ більше 0,9 мм, дифузний фіброз великогомілкових артерій, наявність АБ, порушення диференціації на шари і ехогенність зі склерозуванням, потовщенням і фрагментованістю КІМ вірогідно частіше зустрічалося у пацієток з РА, що знаходилися в постменопаузальному періоді, за умов наявності активного РА (II і III ст.), ССР більше 5% і супутньої АГ;

- достовірне погіршення кровотоку і швидкісних параметрів кровообігу в магістральних судинах за показниками лінійної швидкості і індексу периферичного опору встановлено переважно в ЗСА, ВСА та ХА і достовірно частіше спостерігалися у хворих в постменопаузальному періоді з активним РА (II і III ст.) при наявності ССР більше 5%, супутніх АГ і гіперхолестеринемії;

- наявність АБ асоціювалася з віком обстежених, фізіологічним періодом життя, АГ, ССР більше 5%, гіперхолестеринемією і збільшенням вмісту ЛПНЩ і частіше реєструвалася у групі пацієнтів з більшим ІМТ;

- наявність кальцинозу великогомілкових артерій вірогідно частіше спостерігається у пацієнтів у постменопаузальному періоді, ССР більше 5%, гіперхолестеинемією і збільшенням вмісту ЛПНЩ, більшим ІМТ;
- присутність кальцинозу великогомілкових артерій асоціюється з активністю запального процесу за показниками СРП, КПС, DAS28;
- поряд із незначною кількістю пацієток до 45 років з АБ і потовщенням КІМ більше 0,9 мм, кожна друга з них демонструвала порушення диференціювання стінки судин на шари і ехогенність (потовщення, фрагментованість, склерозування), у більшості з даної когорти було діагностовано дифузний фіброз (90,9%) та кальциноз великогомілкових артерій у 34,5%.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

Гарміш О.О, Левченко В.Г., Сиренко Ю.М., Ікоркін М.Р. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 104-110. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, спостереження, створення бази даних, статистична обробка матеріалу).

Garmish O., Levchenko V., Romanovskyi A. The Correlation Between Carotid Ultrasound, Coronary Artery Calcification Score and Lipid Profile in Patients with RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. V. 74. (Suppl 2). P. 252-253. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПРЕДИКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ВАГОМІСТЬ ЧИННИКІВ ЙОГО РОЗВИТКУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

5.1 Зв'язок між показниками серцево-судинного ризику, змін магістральних судин та клініко-лабораторними показниками захворювання у жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Відповідно до завдань дослідження, наступним етапом було встановити зв'язки між всіма параметрами, що вивчалися і ССР в популяції хворих жіночої статі з РА. Прямі достовірні кореляційні зв'язки підтверджують вплив наявності менопаузи на ССР ($r=0,62$; $p<0,001$). Аналогічні асоціації встановлені і з ІМТ ($r=0,31$; $p=0,001$) і тривалістю РА ($r=0,34$; $p=0,0003$). Отримані результати дозволяють визначити достовірний вплив АГ (а саме показників САТ ($r=0,67$; $p<0,000001$) і ДАТ ($r=0,63$; $p<0,000001$)) на розвиток ССР. Слід зазначити, що більшість хворих, які отримували ІБТ, метотрексат, в тому числі достатні дози метотрексату, і регулярно виконували рекомендації лікаря мали ССР менше 5% ($r=0,32$; $p=0,00004$). Встановлений достовірний вплив наявності гіперхолестеринемії ($r=0,43$; $p=0,000001$), збільшення показників ЛПНЩ ($r=0,42$; $p=0,000003$), КА ($r=0,27$; $p=0,004$), аполіпропротеїну апо В ($r=0,23$; $p=0,02$) на розвиток ССР.

Беручи до уваги вагомість впливу підвищених показників ЛПНЩ на розвиток ССР, в подальшому провели оцінку зв'язків даного показника з іншими, яка констатувала вірогідні залежності з віком ($r=0,35$; $p=0,00007$), наявністю менопаузи ($r=0,38$; $p=0,00007$), ІМТ ($r=0,24$; $p=0,01$), тривалістю РА ($r=0,24$; $p=0,004$), рівнів СРП ($r=0,33$; $p=0,02$), DAS28 ($r=0,19$; $p=0,05$), загального ХС ($r=0,81$; $p<0,00001$), КА ($r=0,22$; $p=0,02$). Аналіз зв'язків показників ЛПНЩ з морфо-функціональними параметрами судинної стінки свідчив за її ремоделюцію шляхом виявлення вірогідних кореляцій з потовщенням КІМ більше 0,9 мм ($r=0,32$; $p=0,04$), наявністю АБ ($r=0,38$; $p=0,00006$), порушенням диференціації на

шари ($r=0,34$; $p=0,0003$), RI (BCA) зліва ($r=0,21$; $p=0,03$), RI (XA) справа ($r=0,20$; $p=0,04$), Vps (XA) справа ($r=-0,21$; $p=0,03$), дифузним фіброзом великогомілкових артерій ($r=0,44$; $p=0,03$).

З метою визначення можливої ролі кальцинозу великогомілкових артерій в розвитку ССР вивчено зв'язки між рівнями ЛПНЩ у пацієнтів з РА та наявністю кальцинозу великогомілкових артерій. Для оцінювання зв'язку між якісною ознакою (наявність кальцинозу великогомілкових артерій) та кількісною ознакою (рівень ЛПНЩ у сироватці крові) використовували бісеріальний коефіцієнт кореляції. У даному випадку він свідчив за наявності вірогідного зв'язку між обраними ознаками ($r_{bs}=0,42$; $p<0,05$). Визначено, що пацієнти з наявністю кальцинозу ВГА мали рівень ЛПНЩ статистично значуще вищий ($3,76\pm 1,19$ ммоль/л), ніж хворі без кальцинозу ($2,81\pm 0,83$ ммоль/л), причому вірогідні відмінності були знайдені як за середніми арифметичними ($t=3,59$; $p<0,001$), так й їх за дисперсіями ($F=2,04$; $p<0,05$).

Отримані дані щодо наявності достовірних зв'язків між ССР і потовщенням КІМ більше 0,9 мм ($r_{bs}=0,44$; $p=0,000001$), наявністю АБ ($r_{bs}=0,55$; $p<0,001$), порушенням диференціації на шари ($r_{bs}=0,37$; $p=0,00007$) дозволили констатувати їх вагому роль у формуванні ССР у жінок, хворих на РА. Проведене вивчення зв'язків між наявністю змін великогомілкових артерій та параметрами, що впливають на ССР, свідчило за достовірні залежності якісного показника, – факту наявності дифузного фіброзу великогомілкових артерій, з віком ($r_{bs}=0,60$; $p<0,001$), ІМТ ($r_{bs}=0,40$; $p=0,00002$), тривалістю РА ($r_{bs}=0,31$; $p=0,003$), рівнями САТ ($r_{bs}=0,44$; $p=0,00002$) і ДАТ ($r_{bs}=0,38$; $p=0,00006$), загального ХС ($r_{bs}=0,28$; $p=0,005$). Поряд із тим було встановлено наявність вірогідного зв'язку ($\chi^2=26,2$; $p<0,01$) між двома якісними показниками: наявність менопаузи та дифузним фіброзом великогомілкових артерій. Під час оцінювання сили цього зв'язку визначали нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C'), яке у цьому випадку склало $C'=0,63$ при $p<0,001$, що означає наявність сильного зв'язку.

Аналогічно проведено визначення і доведено достовірні зв'язки між наявністю кальцинозу великогомілкових артерій і рівнем загального ХС ($r_{bs}=0,37$; $p<0,05$), віком ($r_{bs}=0,61$; $p<0,01$), наявністю менопаузи ($\chi^2=26,2$; $p<0,01$) та потовщення КІМ більше 0,9 мм ($\chi^2=8,5$; $p<0,01$; $C'=0,39$). Однакові за силою вірогідні зв'язки констатовані між наявністю кальцинозу ВГА та порушенням диференціації судинної стінки на шари ($\chi^2=31,6$; $p<0,01$; $C'=0,68$). Менш сильні статистично значущі залежності спостерігалися з наявністю АБ ($\chi^2=26,2$; $p<0,01$) і потовщенням КІМ більше 0,9 мм ($\chi^2=8,5$; $p<0,01$; $C'=0,39$).

Наступним етапом нашої роботи було заплановано встановити предиктори ССР і визначити вагомість кожного з них у жінок з РА. З цією метою під час здійснення прогнозу формування ССР у пацієток, що брали участь у дослідженні, виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, де бінарною залежною змінною (y) було обрано відповідно формування ССР і відсутність ССР ($y=0$). За незалежні змінні (можливі предиктори) обрано як кількісні, так і якісні ознаки, що є доступними для лікаря під час спостереження за пацієнтом з РА. Кількісними предикторами обрано параметри, що характеризують активність та особливості перебігу РА, ліпідний профіль, морфо-функціональний стан сонних, хребетних, великогомілкових артерій, ПОЛ, імунної системи. За незалежні якісні змінні приймали наявність або відсутність кожної з наступних ознак: менопауза, АБ, порушення диференціювання на шари стінки судини, потовщення КІМ більше 0,9 мм, регулярність лікування, факт використання ГК, метотрексату та ІБТ. Кожну якісну ознаку було закодовано як «1», якщо в пацієнта наявна ця ознака, або «0», якщо цієї ознаки не було зафіксовано. Статистичну значущість одержаних результатів (ймовірність того, що пацієнта за ознакою, яка оцінюється, буде віднесено в конкретну групу спостереження) оцінювали за критерієм Wald (чим вищий модуль цього критерію (коефіцієнту), тим сильніший його вплив на залежну змінну). Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant – PC). Цей показник рівний частці спостережень,

які було правильно перекласифіковано в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Чим ближчий цей показник до 100%, тим вища якість одержаної моделі. Ймовірність виникнення події для деякого випадку розраховували за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^z},$$

де $z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n$,

X_1, X_2, X_n – значення незалежних змінних;

b_1, b_2, b_n – коефіцієнти, розрахунок яких є задачею бінарної логістичної регресії;

a – деяка константа

Процедура множинної логістичної регресії дозволила відокремити групу чинників, які в найбільшому ступені пов'язані з формуванням ССР у жінок, хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії факторів, які потенційно спроможні впливати на формування серцево-судинного ризику у жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Змінна	Коефіцієнт	Станд. похибка	Критерій Wald	p
Constant	-1,05	0,003	3,67	0,05
Наявність менопаузи	-0,756	0,05	23,83	<0,001
ЛПНЦ	-0,035	0,002	3,44	0,05
КПС	-0,0117	0,003	14,20	0,001
СРП	-0,0018	0,0006	3,82	0,05
DAS28	-0,064	0,002	6,89	0,01
Потовщення КІМ більше 0,9 мм	-0,161	0,04	10,78	0,001
Дифузний фіброз великоомілкових артерій	-0,0548	0,004	3,97	0,04

Було з'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування ССР у жінок, хворих на РА, відносяться рівень СРП, DAS28, КПС, ЛПНЩ та факт наявності або відсутності менопаузи, потовщення КІМ більше 0,9 мм, дифузний фіброз великогомілкових артерій. Інші чинники, які вивчалися, не мали достатньої сили зв'язку й ступеня значущості.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процентів конкордації (показники належності до підгрупи (1= наявність формування ССР, 0= відсутність формування ССР). Загалом, вірно було розпізнано 83,6%.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = -1,05 - (0,756 * \text{менопауза}) - (0,035 * \text{ЛПНЩ}) - (0,0117 * \text{КПС}) - (0,0018 * \text{СРП}) - (0,064 * \text{DAS28}) - (0,161 * \text{потовщення КІМ більше 0,9 мм}) - (0,0548 * \text{дифузний фіброз великогомілкових артерій})$$

Якщо ми розглянемо випадок з пацієнтом з РА, який в результаті обстеження мав наступні показники: жінка в репродуктивному періоді, ЛПНЩ 4,81 ммоль/л, КПС 15, СРП 12,65 мг/л, DAS28 5,1, під час УЗД з'ясовано наявність потовщення КІМ більше 0,9 мм СА та дифузний фіброз великогомілкових артерій. Для даного хворого розрахунок ймовірності формування ССР за допомогою рівняння множинної регресії виглядає так :

$$z = -1,05 - (0,756 * 0) - (0,035 * 4,81) - (0,0117 * 15) - (0,0018 * 12,65) - (0,064 * 5,1) - (0,161 * 1) - (0,0548 * 1)$$

$$z = -1,6325$$

Наступним обчислюємо ймовірність формування у цього пацієнта ССР:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-1,6325}} = 0,8365$$

Таким чином, ймовірність формування ССР для цього конкретного хворого дорівнює 0,8365, або 83,7%.

Цей приклад свідчить, що за умов відсутності менопаузи, яка достовірно впливає на ССР, існують інші параметри, які його визначають і роблять актуальним застосування превентивних заходів у таких хворих.

На другому етапі математичного моделювання було поставлене завдання відокремити предиктори формування АБ у жінок, хворих на РА, оскільки вивчення чинників ішемічних порушень одне з актуальних питань кардіології у зв'язку з високим відсотком гострих коронарних синдромів в структурі захворюваності та смертності населення світу, в тому числі й України. На сьогоднішній доведений вагомий вплив атеросклерозу екстракраніальних судин, особливо внутрішніх сонних артерій у розвитку ІХС. Беручи до уваги високу частоту й важливість патології сонних артерій, в тому числі й формування АБ, у виникненні ССЗ вважається необхідним і доцільним раннє виявлення структурних змін судин і встановлення їх взаємозв'язків з факторами агресії, що дасть змогу проводити превентивні заходи щодо зниження ССР.

Для того, щоб визначити, які чинники слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, дебінарної залежної змінної (y) було обрано відповідно формування АБ і їх відсутність ($y=0$). За незалежні змінні обрано як кількісні, так і якісні ознаки, що є доступними для лікаря під час спостереження за пацієнтом з РА. Під час моделювання використовували ті ж самі параметри, що й на попередньому етапі.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила відокремити групу чинників, які в найбільшому ступені пов'язані з формування АБ у жінок, хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно спроможні впливати на формування атеросклеротичних бляшок у жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Змінна	Коефіцієнт	Станд. похибка	Критерій Wald	p
Constant	-1,177	0,003	51,31	<0,001
Потовщення КІМ більше 0,9 мм	-0,143	0,06	5,07	0,03
Вік	0,00968	0,0024	16,28	<0,001
АЦЦП	0,148	0,0507	8,51	0,004
DAS28	-0,0477	0,0022	4,52	0,04
Дифузний фіброз великогомілкових артерій	-0,628	0,0584	115,56	<0,001

Було з'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування АБ у жінок, хворих на РА, відносяться рівень DAS28, вік пацієнта, факт наявності або відсутності менопаузи, потовщення КІМ більше 0,9 мм, дифузний фіброз великогомілкових артерій. Інші чинники, які вивчалися, не мали сили зв'язку й ступеня значущості.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 = наявність формування атеросклеротичних бляшок, 0 = відсутність формування атеросклеротичних бляшок). Загалом, вірно було розпізнано 88,8%.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = -1,177 - (0,143 * \text{потовщення КІМ}) + (0,00968 * \text{вік}) + (0,148 * \text{АЦЦП}) - (0,0477 * \text{DAS28}) - (0,628 * \text{дифузний фіброз великогомілкових артерій})$$

Якщо ми розглянемо випадок з пацієнтом, хворим на РА, який в результаті обстеження мав наступні показники: жінка віком 50 років, АЦЦП позитивні, DAS28 7,1, під час УЗД з'ясовано наявність потовщення КІМ більше 0,9 мм СА та дифузний фіброз великогомілкових артерій:

$$z = -1,177 - (0,143 * 1) + (0,00968 * 50) + (0,148 * 1) - (0,0477 * 7,1) - (0,628 * 1)$$

$$z = -1,6546$$

Обчислюємо імовірність формування у цього пацієнтка атеросклеротичних бляшок:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-1,6546}} = 0,8395$$

Таким чином, імовірність формування атеросклеротичних бляшок дорівнює 0,8395 або 84,0%.

Серцево-судинні захворювання є найбільш частою причиною смерті у людей, які страждають на аутоімунні захворювання, у тому числі й РА, незважаючи на сучасні досягнення в терапії та превентивної модифікації основних факторів ССР. Ідентифікація ризику ССЗ має важливе значення в цій групі населення з високим рівнем ризику, розроблені шкали для його розрахунку, але все це працює в рутинній клінічній практиці для пацієнтів старше 45 років, а серед молодих осіб поки залишається мало вивченим без представлення будь-яких керівництв в цьому напрямку. Тому ми вважали за доцільне провести аналіз зв'язків нових факторів ризику ССЗ у молодих жінок, хворих на РА, у тому числі параметрів активності захворювання, факту наявності дифузного фіброзу великогомілкових артерій, який був значно поширений в даній когорті пацієнтів, та традиційних факторів ССР (дисліпідемії, куріння, артеріальної гіпертензії). Ми отримали докази того, що несприятливі зміни в судинах, а саме доклінічний атеросклероз присутній у жінок молодого віку, що свідчить про необхідність встановлення чинників його розвитку з метою розробки цільових параметрів превентивного втручання з подальшим зменшенням серцево-судинних захворювань у пацієнтів з РА [2-4, 6, 57, 58].

Для того щоб визначити, які чинники (незалежні предиктори) мають вірогідні функціональні зв'язки з фактом дифузного фіброзу великогомілкових

артерій у жінок молодших за 45 років, хворих на РА, виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, дебінарної залежної змінної (y) було обрано відповідно наявність дифузного фіброзу великогомілкових артерій та відсутність цієї ознаки ($y=0$). За незалежні змінні обрано як кількісні, так і якісні ознаки, що є доступними для лікаря під час спостереження за пацієнтом з РА. Під час моделювання використовували ті ж самі параметри, що й на попередніх етапах.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила визначити групу чинників, які в найбільшому ступені пов'язані з фактом дифузного фіброзу великогомілкових артерій у жінок молодших 45 років хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 5.3.

Було з'ясовано, що до чинників, які мають вірогідні функціональні зв'язки з дифузним фіброзом великогомілкових артерій у жінок до 45 років, хворих на РА, відносяться рівень DAS28, СРП, Vps BCA, факт наявності або відсутності АЦЦП, потовщення КІМ більше 0,9 мм. Інші чинники, які вивчалися, не мали сили зв'язку й ступеня значущості. Вірогідно саме інтенсивність запального синдрому і порушення лінійної швидкості кровотоку у BCA є ранніми цільовими параметрами субклінічного атеросклерозу у жінок до 45 років хворих на РА.

Таблиця 5.3

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно спроможні впливати на формування дифузного фіброзу великогомілкових артерій у жінок до 45 років, хворих на ревматоїдний артрит

Змінна	Коефіцієнт	Станд. похибка	Критерій Wald	P
Constant	-0,938	0,049	5,11	0,02
Потовщення КІМ більше 0,9 мм	-0,514	0,0617	69,41	<0,001
СРП	-0,308	0,0022	8,28	0,004
АЦЦП	0,822	0,0606	4,38	0,04
DAS28	-0,0576	0,0565	4,63	0,03
Vps BCA	0,00957	0,00046	4,31	0,04

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 = наявність формування потовщення великогомілкових артерій, 0 = відсутність формування потовщення великогомілкових артерій). Загалом, вірно було розпізнано 49 з 55 випадків, що склало 89,1%.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = -0,938 - (0,514 * \text{потовщення КІМ}) - (0,308 * \text{СРП}) + (0,822 * \text{АЦЦП}) - (0,0576 * \text{DAS28}) + (0,00957 * \text{Vps ВСА})$$

Якщо ми розглянемо випадок з пацієнтом з РА, який в результаті обстеження мав наступні показники: жінка віком 40 років, АЦЦП – позитивні, DAS28 6,1, СРП 11,7 мг/л, під час УЗД з'ясовано наявність потовщення КІМ СА більше 0,9 мм, Vps ВСА 71,4 см/с.

$$z = -0,938 - (0,514 * 1) - (0,308 * 11,7) + (0,822 * 1) - (0,0576 * 6,1) + (0,00957 * 71,4)$$

$$z = -3,898$$

Обчислюємо імовірність формування у цього пацієнтка дифузного фіброзу великогомілкових артерій:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-3,898}} = 0,9801$$

Таким чином, імовірність дифузного фіброзу великогомілкових артерій дорівнює 0,9801 або 98,0%.

Даний приклад свідчить, що персоналізований підхід до визначення імовірності виникнення ССЗ є досить актуальним і що новими вагомими середниками його розвитку є агресивність запального процесу при РА, наявність АЦЦП, потовщення КІМ більше 0,9 мм та дифузний фіброз великогомілкових артерій, порушення лінійної швидкості у ВСА на тлі збереження ролі традиційних факторів, таких як збільшення ЛПНЩ та наявність менопаузи.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

Гарміш О.О., Левченко В.Г., Мітченко О.І. Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE. *Запорозький медичинський журнал*. 2016. № 6 (99). С. 12-16. (Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка її до друку).

Гарміш О.О., Левченко В.Г., Сиренко Ю.М., Ікоркін М.Р. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 104-110. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, спостереження, створення бази даних, статистична обробка матеріалу).

Левченко В.Г., Гарміш О.О., Ікоркін М.Р. Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 4 (62). С. 39-42. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

Гарміш О.О., Мітченко О.І., Левченко В.Г. Поширеність традиційних факторів кардіоваскулярного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 3 (65). С. 50-54. (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження та спостереження за тематичними хворими, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання статті та підготовка її до друку).

Garmish O., Levchenko V., Romanovskyi A. The Correlation Between Carotid Ultrasound, Coronary Artery Calcification Score and Lipid Profile in Patients with RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. V. 74. (Suppl 2). P. 252-253.

(Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

Garmish O., Levchenko V., Kovalenko V. Evaluation of inflammatory cardiovascular (CV) risk factors in pre- and post-menopausal female patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. V. 76 (Suppl 2). P. 541-542. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Запальні захворювання суглобів, у тому числі РА, асоціюються з підвищеною захворюваністю та смертністю внаслідок ССЗ, що не може бути повністю пояснено традиційними факторами ССР. Числені дослідження свідчать за кумулятивний вплив традиційних факторів ССР, факторів запалення та кардіотоксичності хворобо-модифікуючої і симптоматичної терапії. Незважаючи на визнання і об'єктивну оцінку значення ССЗ при РА, оптимальний контроль осіб з даною патологією являє собою складну задачу, яка залишається остаточно не вирішеною [44, 158].

У квітні 2016 році була опублікована стаття за типом огляду літератури [150], де чітко підкреслено, що сучасні дослідження дозволили успішно ідентифікувати епідеміологію коморбідності у пацієнтів з РА, проте, зв'язок між ССР та віком, статтю, наявністю менопаузи у хворих на РА досі нез'ясовані. Крім того, для багатьох супутніх захворювань при РА повною мірою невідомо чи повинні вони лікуватися у молодих і літніх пацієнтів так само, як в загальній популяції. Видається очевидним, що у пацієнтів різного віку з РА потрібен інший підхід до терапії [31]. Поточні стратегії лікування стосуються лише контролю активності хвороби та не враховують вікові і статеві особливості та наявність супутньої патології. Відповідно до того, що переважна більшість хворих на РА жінки молодого та середнього віку, а РА на теперішній час є незалежним чинником 10-річного ризику СС подій необхідно дослідити морфологічні зміни органів-мішеней та відокремити вагомні чинники ССР для молодшої популяції з РА з метою своєчасного виявлення, моніторингу та терапевтичного лікування ССЗ [22].

Тому метою даної роботи було визначити наявність та частоту атеросклеротичних уражень магістральних та периферичних судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит.

Дослідження проведено на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». В дослідження було включено 135 пацієнтів жіночої статі віком 20-70 років, розподілених на групи залежно від наявності РА: основна – пацієнти зі встановленим діагнозом РА за критеріями ACR 1987 р. /ACR/EULAR 2010 р., контрольна – пацієнти без системних чи аутоімунних захворювань. У дослідження не включали пацієнок з діагнозом РА ФК IV, ювенільним ревматоїдним артритом, будь-якими іншими захворюваннями сполучної тканини, ЦД, супутньою патологією з клінічними ознаками порушення функції органів чи систем у стадії субкомпенсації та декомпенсації, онкологічними захворюваннями, будь-якими патологічними станами чи захворюваннями, які могли б додатково впливати на розвиток серцево-судинної патології. Сформовані групи достовірно не відрізнялись за основними клініко-анамнестичними характеристиками.

У дослідженні використовували загальноприйняті методи за стандартними методиками: опитування (анамнез хвороби, життя, скарги), загально-клінічне, антропометричне та об'єктивне обстеження (зріст, маса тіла, ІМТ, САТ, ДАТ, КБС, КПС, деформації, функції суглобів), анкетування та обчислення за шкалами-калькуляторами (визначення категорії ССР, показників DAS28, SCORE, mSCORE, Reynolds Risk Score, Framingham Risk Score, QRISK2, QRISK3), лабораторні (визначення особливостей запального процесу та імунної відповіді (СРП, РФ, АЦЦП, ЦІК), показників ліпідного профілю та перекисного окислення ліпідів (ХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, Апо А1, Апо В, МДА МЦ, МДА, АПФ, каталаза)), інструментальні (ультразвукове дослідження брахіоцефальних та периферичних судин з визначенням товщини КІМ, наявності атеросклеротичних бляшок, пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps} , см/сек), індексу периферичного опору (RI), морфологічних властивостей судин (диференціювання на шари, ехогенності, фрагментації КІМ, фіброзу, кальцинозу). Статистичні методи обробки отриманих даних.

Проведені чисельні дослідження, що підтверджують негативну роль менопаузи в розвитку ССЗ і доводять основні патогенетичні аспекти цих взаємозв'язків, що полягають у розвитку так названої форми репродуктивного старіння, відзначеної багатьма гормональними змінами, які призводять до початку ендотеліальної дисфункції [24, 102].

З метою вивчення особливостей розвитку ССР, змін магістральних судин, показників ліпідного профілю та імунної відповіді залежно від віку та фізіологічних періодів життя обстежених пацієнтів з РА розподілили на вікові групи за критеріями ВООЗ: до 45 років – 52,4%, від 45 до 60 років – 35,2% та старше 60 років – 12,4%. Серед пацієнтів з РА в репродуктивному періоді (РепП) було 51,4%, в постменопаузальному періоді (ПМП) – 48,6%; в контрольній групі відповідні показники склали 63,3% та 36,7%.

Серед пацієнтів з РА кожна друга мала III рентгенологічну стадію захворювання, як в групі жінок в репродуктивному періоді, так й в постменопаузальному періоді. У групі хворих на РА в репродуктивному періоді вірогідно більшу частку склали особи з тривалістю РА до 5 років ($p=0,01$), що співпадає з результатами популяційних досліджень та не завадило проведенню подальшого аналізу. Серед пацієнтів в постменопаузальному періоді частки осіб з різною тривалістю захворювання вірогідно не відрізнялись. Серед пацієнтів з РА в репродуктивному періоді 20,4% мали супутню гіперхолестеринемію та 1,9% – артеріальну гіпертензію (АГ), що було достовірно менше порівняно з хворими на РА в постменопаузі (відповідно 39,2% ($p=0,03$) та 15,7% ($p=0,04$)).

Чисельні дослідження останніх років, свідчать за прямі асоціативні зв'язки між активністю РА і виникненням ССЗ. Так, за опублікованими даними, навіть за умов раннього РА 4,3% пацієнтів мали новий інфаркт міокарда і 5,1% інсульт протягом періоду спостереження, і ці супутні стани асоціювалися з активністю запального процесу [74]. Причому, маркери системного запалення надають статистично значущий додатковий ризик серцево-судинної смерті у пацієнтів з РА, навіть після контролю традиційних факторів ССР і супутніх захворювань

[94]. На противагу вищенаведеному поодинокі дослідження вказують, що лише похилий вік і наявність супутньої патології впливає на розвиток супутніх захворювань, а ступінь запалення не пов'язаний з прогнозування майбутнього ССЗ [76, 77].

Враховуючи дискусійні дані проведених досліджень щодо системного впливу хронічного запалення при РА на перебіг всіх супутніх патологічних станів, у тому числі й ССЗ, ми приділили увагу факту серопозитивності РА. 81,9% обстежених жінок, хворих на РА, мали позитивний РФ: серед пацієнтів в постменопаузальному періоді РФ-позитивними були 88,2%, а в репродуктивному періоді – 75,9%. Позитивний АЦЦП мали 55,2% усіх обстежених з РА: у групі хворих в постменопаузальному періоді серопозитивних за АЦЦП було 60,8% жінок, а в репродуктивному періоді – 50,0%. Серед наших пацієнтів встановлено, що значення показника СРП було достовірно більше референтних величин, і вірогідно більше у жінок в репродуктивному періоді ($p < 0,05$). 56,2% обстежених мали II та 40,0% III ступінь активності РА за DAS28. Тільки 1,9% хворих на момент обстеження мали ремісію і I ступінь активності РА. Залежно від фізіологічних періодів (репродуктивний, постменопаузальний) нами не знайдено достовірних відмінностей в розподілі за активністю хвороби.

Таким чином слід констатувати, що серед хворих на РА в репродуктивному періоді переважна більшість пацієнтів була з тривалістю захворювання до 5 років, мала II і III рентгенологічну стадію захворювання. У жінок, хворих на РА, в постменопаузальному періоді вірогідно частіше спостерігалися супутні патологічні стани, такі як гіперхолестеринемія і АГ. Однаковими і достовірно не зміненими були показники серопозитивності РА (за РФ, АЦЦП), тоді як показники активності запального процесу були вірогідно більші у жінок в репродуктивному періоді у випадках, коли хворі не отримували патогенетичного лікування. Встановлені відмінності між групами, згідно даних літератури, обумовлені особливостями перебігу РА та формуванням факторів

ССР, тому не можуть завадити подальшому аналізу, а розподіл по групах можна рахувати як репрезентативний.

Першим етапом у стратифікації ССР у жінок з РА було вивчення особливостей факторів ССР у жінок, хворих на РА, залежно від віку, фізіологічних періодів. Результати проведеного обстеження свідчили, що майже кожна третя хвора на РА була в постменопаузальному періоді. Частота гіперхолестеринемії (загальний ХС $\geq 5,0$ ммоль/л) в усій групі хворих на РА склала 43,8%, причому серед них частка жінок у постменопаузальному періоді була достовірно більшою (66,7%). Рівні ЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л констатовані у кожної п'ятої з обстежених. Кількісні показники ЛПНЩ більше 3,0 ммоль/л та ТГ більше 1,7 ммоль/л встановлені як в усій групі, так й у підгрупах в репродуктивному та постменопаузальному періодах. Лише одна хвора на РА в репродуктивному періоді мала показник ТГ менше 1,7 ммоль/л. Частка хворих на РА, що мали підвищені показники САТ (більше 140 мм рт. ст.) та ІМТ (більше 25 кг/м²) була достовірно більшою серед осіб у постменопаузальному періоді. Тільки 4,8% пацієнтів усієї групи палили, причому розподіл хворих, що палять, залежно від фізіологічного періоду вірогідно не відрізнявся. Крім того, серед пацієнтів з РА у постменопаузальному періоді достовірно більша частка мала сімейний анамнез щодо ІХС. Результати аналізу факторів ССР у пацієнтів контрольної групи також показали, що серед тих, хто був в постменопаузальному періоді достовірно частіше зустрічаються гіперхолестеринемія, показники САТ більше 140 мм рт. ст. та обтяжений сімейний анамнез щодо ІХС порівняно з жінками в репродуктивному періоді. На відміну від хворих з РА, у пацієнок КГ в постменопаузальному періоді достовірно рідше ІМТ перевищував 25 кг/м² порівняно з особами в репродуктивному періоді.

Аналіз традиційних факторів ССР серед хворих на РА залежно від ІМТ показав, що переважна кількість жінок мала ІМТ >25 кг/м² (n=53). Найменша кількість хворих на РА (n=7) мала ІМТ $<18,5$ кг/м² і демонструвала вірогідно

найнижчі показники САТ і ДАТ та достовірно кращий ліпідний профіль за показниками загального ХС, ТГ, ЛПНЩ та КА. У групі пацієнток з ІМТ >25 кг/м² встановлено достовірно більші показники САТ ($p_{1-2}=0,03$; $p_{2-3}=0,04$), ДАТ ($p_{1-2}=0,02$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,05$) та загального ХС ($p_{1-2}=0,05$; $p_{1-3}=0,01$). Однак, достовірних відмінностей між групами з ІМТ 18,5-24,9 кг/м² та >25 кг/м² за показниками загального ХС не знайдено ($p_{2-3}=0,13$). Кількісні показники рівнів ТГ були достовірно більші у хворих на РА з надлишковою масою тіла ($p_{1-2}=0,004$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,05$). Аналіз отриманих даних щодо ЛПНЩ свідчив про достовірно більші його значення в осіб з РА з ІМТ більше 25 кг/м² ($p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,04$). Ці дані співпадають з результатами обстеження інших вітчизняних дослідників, які вважають, що пацієнти з надлишковою масою тіла демонструють найвищий ССР [14].

Аналогічним чином проведено аналіз поширеності традиційних факторів ССР залежно від тривалості РА, який свідчив за достовірно більший ССР серед осіб з тривалістю захворювання від 5 до 10 років та більше 10 років ($p_{1-3}=0,002$), де спостерігали достовірно більшу кількість осіб старше 55 років ($p_{1-2}=0,03$; $p_{1-3}=0,01$) з достовірно вищими рівнями САТ ($p_{1-3}=0,05$) і ДАТ ($p_{1-3}=0,01$). Гіперхолестеринемія (загальний ХС $\geq 5,0$ ммоль/л) частіше зустрічалася серед пацієнток з тривалістю хвороби 5-10 років і більше 10 років. Частка осіб із зазначеним станом була достовірно більшою порівняно з відповідним показником групи обстежених з тривалістю РА менше 5 років ($p_{1-3}=0,05$). Достовірних відмінностей за іншими параметрами ліпідограми нами не знайдено. Слід зазначити, що за умов різної тривалості РА не встановлено достовірних відмінностей між показниками за ІМТ. Поряд із тим кількість хворих з сімейним анамнезом ІХС достовірно збільшувалась зі збільшенням тривалості захворювання ($p_{1-2}=0,05$; $p_{1-3}=0,008$).

В подальшому проведений аналіз кількісних значень ліпідограми, метаболічних змін та показників активності РА залежно від фізіологічних періодів та віку пацієнток. Встановлено, що рівні загального ХС (5,81 [3,41; 9,11]

ммоль/л; $p=0,00002$), ТГ (1,16 [0,51; 2,39] ммоль/л; $p=0,02$), ЛПНЩ (3,65 [2,05; 7,24] ммоль/л; $p=0,0003$), аполіпопротеїну апо В (122,0 [52,0; 145,0] мг/дл; $p=0,02$) були достовірно більшими у хворих в постменопаузальному періоді, що логічно впливало на вірогідно більший показник КА (1,55 [0,52; 3,51]; $p=0,01$). В даній когорті спостерігався достовірно нижчий рівень мікроальбумінурії ($p=0,02$), тоді як концентрація АПФ не відрізнялася між групами пацієнтів з РА залежно від фізіологічних періодів. За результатами порівняльного аналізу показників метаболічних змін у пацієнтів контрольної та основної груп залежно від фізіологічних періодів встановлено, що хворі з РА у постменопаузальному періоді мали достовірно вищі показники загального ХС ($p=0,02$), ЛПНЩ ($p=0,01$), АПФ ($p<0,001$), аполіпопротеїну апо А1 та аполіпопротеїну апо В ($p<0,001$), коефіцієнту атерогенності ($p<0,001$). А в жінок, хворих на РА, в репродуктивному періоді усі досліджувані показники були достовірно вищими порівняно з відповідними контрольної групи ($p<0,05$).

Аналіз показників ліпідограми і факторів, що впливають на їх зміни, у жінок, хворих на РА, залежно від тривалості РА свідчив за достовірно вищі рівні ЛПНЩ у пацієнтів, що хворіють від 1 до 5 років і більше 5 років ((2,76 [1,85; 5,65] ммоль/л і 3,38 [2,17; 7,08] ммоль/л відповідно). У цій когорті хворих також спостерігали вірогідно збільшений показник мікроальбумінурії (11,21 [2,31; 75,01] мг/добу і 12,12 [6,01; 127,11] мг/добу).

Аналіз метаболічних показників залежно від факту, доз і тривалості прийому ГК, БТ і ІБТ показав, що достовірні відмінності спостерігалися за показниками ЛПВЩ, аполіпопротеїну апо А1, які констатовані в найменших кількісних рівнях за умов відсутності у лікуванні МТх порівняно з пацієнтами, які приймали регулярно метотрексат у дозі більше 15 мг на тиждень (відповідно 1,07 [0,81; 1,51] ммоль/л і 1,11 [0,79; 2,51] мг/дл; $p<0,05$). Також у пацієнтів, які не приймали метотрексат, відзначені достовірно ($p<0,05$) збільшені рівні АПФ (45,61 [23,41; 93,01] мккат/л і 35,08 [10,83; 127,30] мккат/л) і КА (1,65 [1,42; 2,21] і 1,45 [1,03; 2,11]). Отриманні недостовірні відмінності показників вмісту ТГ та

ЛПНЩ між групами пацієнтів, що отримували різні дози метотрексату. Оцінка показників метаболічного обміну залежно від факту прийому ГК не продемонструвала достовірних відмінностей між маркерами дисліпидемії, мікроальбумінурії, АПФ. Аналіз аналогічних показників залежно від тривалості використання ГК показав, що достовірно більші рівні ЛПНЩ і мікроальбумінурії спостерігалися у пацієнтів, які приймали дані препарати до 1 року і більше 5 років. Враховуючи відомості про позитивний вплив ІБТ на активність РА та зниження смертності від серцево-судинних подій проведена оцінка впливу даного методу лікування як за фактом наявності самої терапії, так й за тривалістю прийому. Встановлено достовірно ($p < 0,05$) менші показники мікроальбумінурії у пацієнтів, що отримували ІБТ терапію. Залежно від тривалості застосування ІБТ не визначено достовірних відмінностей метаболічних показників. Аналіз впливу прихильності до лікування РА на рівень метаболічних показників не констатував достовірних відмінностей між високим і середнім її рівнем, хоча у пацієнтів з високою прихильністю до лікування рівні загального ХС були нижчими на 12%.

За даними розрахунку ризику СС подій за шкалою SCORE 48,6 % хворих на РА мали низький ризик, 41,9% – помірний, 9,5% - високий та дуже високий. Застосування шкали mSCORE дозволило рекласифікувати 3,8% осіб до категорії дуже високого ССР, тоді як виявлення АБ за допомогою УЗДГ – 20% осіб. Серед традиційних факторів ССР у пацієнтів категорії високого/дуже високого ризику порівняно з низьким/помірним вірогідно вищими були рівні загального ХС, ТГ та ЛПДНЩ, серед нетрадиційних – рівень ЦРП, ступінь активності за DAS 28, КБС та КПС. За даними регресійного аналізу відмінності асоціювались із віком ($r = 0,90$) та наявністю менопаузи ($r = 0,62$). Наші дані співставні з даними літературних джерел, які свідчать за важливі зміни в серцево-судинної системи з віком, навіть у практично здорових людей [109]. Дані взаємозв'язки підтверджені статистично за достовірними кореляціями між ССР і віком ($r_b = 0,90$; $p < 0,001$).

За результатами вивчення показників різних шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику ССЗ у хворих на РА порівняно з пацієнтами контрольної групи встановлено, що пацієнти з РА мають вірогідно вищий ризик розвитку ССЗ порівняно з контрольною групою за всіма шкалами, незалежно від їх специфічності. Показник товщини КІМ у пацієнтів з РА також був достовірно більший порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між товщиною КІМ сонних артерій та показниками всіх досліджуваних шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ССР у хворих на РА. За результатами вивчення чутливості та специфічності шкал-калькуляторів у хворих на РА встановлено, що показник чутливості коливається у межах від 1,5% (SCORE) до 15,7% (Reynolds Risk Score), а специфічності – від 47,4% (QRISK3) до 76,3% (SCORE), що свідчить про недостатню інформативність досліджуваних шкал як самостійного інструменту визначення ССР у хворих на РА.

Менопауза являє собою критичний період в житті жінок, під час якої відбувається збільшення ССЗ. Традиційні фактори як правило можуть частково пояснити збільшення ССР в даній групі, але існують переконливі факти, що фізіологічне зниження рівня естрогену під час менопаузи пов'язано зі збільшенням ризику ССЗ. Автори досліджень і в цьому напрямку наголошують на необхідності подальших досліджень для достовірного встановлення, які саме прояви менопаузи пов'язані з ССЗ і додаткового уточнення потенційних механізмів цих асоціацій [99]. За умов оцінки розподілу показників 10-річного ССР у пацієнтів залежно від фізіологічного періоду встановлено, що у 94,4% жінок в репродуктивному періоді мали низький ССР, 7,6% мали помірний ССР. Виявлено, що у жінок у постменопаузальному періоді з РА 66,0% мали низький ССР, 26,0% - помірний, 4,0% – високий і у 4,0% – дуже високий ССР. Причому, достовірні відмінності в групах спостерігалися за градаціями: низький, помірний і високий ($p < 0,0001$). Достовірні кореляційні зв'язки підтверджують вплив

наявності менопаузи на ССР ($r=0,62$; $p=0,001$). Аналогічні асоціації встановлені і з ІМТ ($r=0,31$; $p=0,001$) та тривалістю РА ($r=0,34$; $p=0,0003$).

В подальшому для виконання завдань дослідження ми розподілили пацієнтів за градаціями ССР до 5% і більше 5%. Проведений аналіз залежно від віку, перебігу РА і методу терапії, що використовувався, свідчив за наявність достовірних відмінностей у пацієнтів в постменопаузальному періоді віком більше 60 років, більша кількість яких мали ССР більше 5%. За всіма іншими параметрами перебігу РА достовірних відмінностей між групами ССР до 5% і більше 5% не виявлено. Більшість хворих, які отримували ІБТ, метотрексат, у тому числі достатні його дози, і регулярно виконували рекомендації лікаря мали ССР менше 5%.

Враховуючи тенденцію до наявності меншої кількості хворих, які отримували ІБТ, в когорті помірного і середнього ССР провели оцінку кількісних його значень залежно від факту використання ІБТ, що показала достовірні відмінності між групами та констатувала вірогідно вищий рівень ССР в групі хворих, в лікування яких не включали ІБТ (1,0 [0,0; 7,5] і 1,5 [0,0; 19,5] відповідно; $p<0,05$). Ці результати співзвучні з даними багатьох дослідників, що свідчать за позитивні ефекти блокаторів TNF- α на серцево-судинну систему при РА шляхом контролю запалення і зниження атерогенезу [115]. Інфліксимаб після 12 тижнів терапії може поліпшити функцію ендотелію при РА [73], а також призвести жорсткість аорти до рівня здорових людей на 4 і 12 тиждів лікування [93]. На сьогодні встановлено, що ризик розвитку перших серцево-судинних подій нижче у пацієнтів, які отримували імунобіологічну терапію [78].

Відомо, що рівень СРП був запропонований для оцінки проміжного ризику розвитку ССЗ на підставі оцінки його як провісника основних несприятливих серцево-судинних подій [154]. Беручи до уваги вагоме значення запалення в розвитку ССЗ [129] вважали за доцільне провести порівняльний аналіз маркерів інтенсивності запального процесу при РА у пацієнтів в постменопаузальному періоді. Отримані результати продемонстрували достовірні відмінності за

кількісним вмістом СРП ($p=0,02$), КБС ($p=0,02$) і КПС ($p=0,01$) та рівнем DAS28 ($p=0,04$), які були достовірно ($p<0,05$) більшими у пацієнтів з ССР більше 5%. Слід зазначити, що незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей, підвищення ССР асоціювалося із збільшенням частки хворих серопозитивних за АЦЦП і з більшою кількістю рентгенологічно виявлених ерозій.

Відомо, що запальний процес загострює ендотеліальну дисфункцію і прискорює розвиток атеросклерозу, внаслідок чого кількісні і якісні відхилення показників ліпідного профілю спостерігаються при запальних ревматичних захворюваннях. Стандартний атерогенний ліпідний профіль характеризується підвищенням ЛПНЩ і зниженням рівня ЛПВЩ, і не завжди є при запальних артритах. У доступних джерелах зворотна залежність між рівнями ризику і дисліпідеміями описана як «ліпідний парадокс» за умов хронічних запальних станів, що призводять до зниження рівня загального ХС, ЛПНЩ і ЛПВЩ, хоча ССР зберігається. У дослідженні Amorís [127], показали, що рівні загального ХС були знижені порівняно з контрольною групою, у той час як у пацієнтів з РА ССР був збільшений на 60%. Різноспрямовані погляди призвели до того, що деякі дослідники рекомендують у практиці ліпідний профіль оцінювати і інтерпретувати, коли хвороба перебуває під контролем [144]. Оцінка параметрів ліпідограми, мікроальбумінурії і АПФ у жінок, хворих на РА, в постменопаузальному періоді показала, що хворі з ССР більше 5% мали достовірно більші рівні загального ХС ($p=0,02$), ЛПНЩ ($p=0,007$), аполіпропротеїну апо В ($p=0,03$) і достовірно нижчі концентрації ЛПВЩ ($p=0,01$), що відповідає даним літератури і результатам досліджень в загальній популяції. Слід зауважити, що у пацієнтів в постменопаузальному періоді з ССР більше 5% спостерігали тенденцію до збільшення мікроальбумінурії.

В ракурсі одержаних даних, провели оцінку ССР у хворих з РА залежно від наявності дисліпідемії та АГ. Встановлено, що серед пацієнтів з РА в постменопаузальному періоді з дисліпідемією і АГ вірогідно більша частка з них мала ССР більше 5%, тоді як достовірно більша кількість хворих без супутніх

АГ і дисліпідемії була в когорті представників з ССР менше 5%. Встановлено достовірний вплив наявності гіперхолестеринемії ($r=0,43$; $p<0,0001$), збільшення ЛПНЩ ($r=0,42$; $p<0,0001$), КА ($r=0,27$; $p=0,004$), аполіпопротеїну апо В ($r=0,23$; $p=0,02$), а також АГ (зокрема САТ ($r=0,67$; $p<0,0001$) і ДАТ ($r=0,63$; $p<0,0001$) на розвиток ССР у хворих на РА. Оскільки кількісне значення ЛПНЩ мало достовірний вплив на розвиток ССР, в подальшому провели оцінку зв'язків даного показника з іншими, яка констатувала вірогідні залежності з віком ($r=0,35$; $p<0,0001$), наявністю менопаузи ($r=0,38$; $p<0,0001$), ІМТ ($r=0,24$; $p=0,01$), тривалістю РА ($r=0,24$; $p=0,004$), рівнем СРП ($r=0,33$; $p=0,02$), активністю РА за DAS28 ($r=0,19$; $p=0,05$), рівнем загального ХС ($r=0,81$; $p<0,0001$), КА ($r=0,22$; $p=0,02$).

Беручи до уваги вагому роль оксидантного стресу, підвищеного синтезу циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) як у виникненні і прогресуванні запальних захворювань, так й серцево-судинних, ми проаналізували показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та рівня дрібних, середніх, великих ЦІК (як маркерів імунної відповіді) у обстежених залежно від фізіологічних періодів життя, тривалості РА, рівня ССР і методів лікування, що використовувалися. Оцінка вказаних даних залежно від фізіологічних періодів не виявила достовірних відмінностей, хоча чітко простежувалася тенденція до збільшення середніх і великих фракцій ЦІК, у жінок в репродуктивному періоді на 17,3% і 26,7% відповідно. Невірогідно підвищеними в цій групі були й рівні малонового диальдегіда (МДА) в циркулюючих моноцитах (ЦМ) і плазмі крові. Результати обстеження відповідно до тривалості РА показали, що достовірні відмінності за кількісними показниками ЦІК середніх і великих розмірів констатовані між групами пацієнтів з тривалістю хвороби до 5 років і 5-10 років, та були достовірно більшими за умов тривалості РА більше 10 років ($p<0,05$). Одночасно слід зазначити, що активність ПОЛ була аналогічна у всіх обстежених.

Статистичний аналіз величин, що свідчать за інтенсифікацію ПОЛ і імунологічні зміни у хворих на РА в постменопаузальному періоді залежно від

рівня ССР порівняно з пацієнтами в репродуктивному періоді, яким не проводилася оцінка ССР, продемонстрував достовірні відмінності між рівнями дрібних і середніх ЦІК у пацієнтів до 45 років і хворих з ССР більше 5%, та між пацієнтами з ССР до 5% і більше 5% ($p=0,04$ і $p=0,03$, відповідно). Так, кількісні значення дрібних ЦІК були на 12,2% більші у обстежених з РА в постменопаузальному періоді з високим ССР, середніх ЦІК – на 28,7%, великих ЦІК – на 62,6% відповідно до аналогічних показників в групах репродуктивного періоду та постменопаузального з ССР до 5%. З боку маркерів ПОЛ достовірних відмінностей за ССР не виявлено.

В рутинній клінічній практиці лікування РА орієнтовано насамперед на зменшення запального процесу, а моніторинг побічних ефектів лікарських засобів не повністю розглянутий. Проведені дослідження щодо найбільш важливої причини смертності в цій групі населення не пов'язують із терапією, що проводилася [30]. Ці ж автори сформулювали 11 якісних показників ССР з метою контролю РА, до яких увійшли відомі чинники розвитку, наголос зроблений лише на ГК, як і в інших сучасних роботах [125]. Поодинокі повідомлення стосуються впливу НПЗП і БТ [58].

Отримані дані попередніх досліджень, що свідчили за вагому роль терапії РА у виникненні ССР та інших соматичних проблем, спонукали провести оцінку показників, що вивчалися, залежно від факту дози і тривалості прийому метотрексату, ГК та ІБТ. Різнострамовані результати отримані за умов оцінки впливу факту прийому і дози метотрексату на стан ПОЛ та імунної системи у пацієнтів, які отримували метотрексат, зокрема, у дозі більше 15 мг на тиждень, констатували достовірно більші показники середніх (51,0 [27,0; 94,0] та 179,0 [27,0; 397,0]) і великих (63,0 [25,0; 350,0] та 262,0 [25,0; 835,0]) ЦІК порівняно з хворими, що не отримували метотрексат ($p<0,05$). На противагу цьому, активація ПОЛ призводила до достовірного збільшення концентрації МДА (3,78 [2,44; 5,02] та 3,01 [1,69; 6,75] мкмоль/л) при відсутності патогенетичного лікування ($p<0,05$). Стан ПОЛ та імунної системи вірогідно не відрізнявся у пацієнтів за

фактом і тривалістю прийому ГК. Аналогічним чином проаналізовано стан ПОЛ і імунної системи в групах хворих на РА, що отримували і не отримували ІБТ, а також залежно від її тривалості. Встановлено, що у пацієнтів, які приймали ІБТ вміст середніх і великих ЦІК був достовірно більшим ($p < 0,05$), тоді як показники ПОЛ, такі як МДА в МЦ й в плазмі крові, каталаза достовірно не відрізнялись залежно від факту прийому ІБТ. Тривалість використання ІБТ вірогідно не впливала на показники імунної відповіді, а за значеннями маркерів синдрому мембранно-деструктивних змін виявлені достовірно більші рівні МДА в МЦ і плазмі у пацієнтів з тривалістю ІБТ до 5 років ($p < 0,05$). Проведена порівняльна оцінка показників перекисного окислення ліпідів і активації імунної системи у хворих на РА в групах з середньою і високою прихильністю до лікування РА констатувала відсутність достовірних відмінностей за даним фактом.

Існуючі на сьогодні результати досліджень переважно стосуються актуальності та методів розрахунку ССР при РА, причому у більшості джерел відсутня інформація щодо зіставлення клінічних проявів захворювання та ранніх морфологічних маркерів субклінічного атеросклерозу. Сучасні уявлення за товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій як маркера субклінічного атеросклерозу, у тому числі й при РА за даними останніх рекомендацій EULAR (2016) [22] довели, що її потовщення є цінним прогностичним фактором інфаркту міокарда та ішемічного інсульту, незалежно від традиційних факторів ССР. З іншого боку, дослідники вважають, що УЗД сонних артерій у хворих може дозволити застосовувати більш агресивний підхід до контролю дисліпідемії через декласифікацію в категорію високого ризику пацієнтів з товщиною КІМ більше ніж 0,9 мм або наявністю АБ [138]. Але слід зазначити, що деякі автори вважають, що підхід може бути дискутабельним, оскільки дані зміни, особливо, на початкових етапах, можуть бути пов'язані зі старінням без супутнього утворення АБ та надають вагомого значення віку, гемодинамічним факторам за умов АГ, тахікардії, ХОЗЛ. Нещодавні великі метааналізи призвели

до суперечок щодо впливу традиційних факторів ССР на товщину КІМ сонних артерій та її прогностичне значення [91].

Враховуючи вищенаведене, наступним завданням нашої роботи було вивчити структурні зміни сонних (СА), хребетних (ХА), стегнових (СтА) та великогомілкових (ВГА) артерій, залежно від фізіологічних періодів життя та особливостей перебігу основного захворювання (РА) та категорії ССР в жінок, хворих на РА. За результатами вивчення показників стану судин стегнових артерій не визначено достовірних змін та відмінностей в групах пацієнток, тому вони не включалися до подальшого аналізу.

Дуплексне сканування екстракраніальних судин показало, що потовщення КІМ більше 0,9 мм у жінок в постменопаузальному періоді спостерігалось в 4,4 рази частіше, ніж у жінок в репродуктивному періоді ($p < 0,0001$). У 30 хворих були виявлені атеросклеротичні бляшки різної будови. У хворих в постменопаузальному періоді їх діагностували в 6,5 разів частіше ($p < 0,05$). Майже всі жінки в постменопаузі мали порушене диференціювання на шари і ехогенність, фрагментовану інтиму судин. Разом з тим у кожної другої жінки в репродуктивному періоді спостерігали аналогічні зміни. У хворих на РА спостерігали також й порушення периферичного кровообігу. Так, дифузний фіброз великогомілкових артерії встановлено у більшості хворих, незалежно від фізіологічного періоду, а формування кальцинозу ВГА достовірно частіше зустрічали в постменопаузі. За результатами вивчення частоти змін показників стану судин у пацієнтів контрольної групи встановлено, що у осіб в постменопаузальному періоді зміни досліджуваних показників стану судин зустрічаються достовірно частіше порівняно з відповідними в осіб в репродуктивному періоді.

При визначенні швидкісних параметрів кровообігу в магістральних судинах у хворих на РА залежно від фізіологічних періодів за показниками лінійної швидкості (V_{ps} , см/сек) і індексу периферичного опору (RI) встановлено достовірне погіршення кровотоку в обох ЗСА, ВСА та ХА у пацієнтів в

постменопаузальному періоді ($p < 0,01$), причому достовірних відмінностей за вищевказаними показниками залежно від локалізації (справа, зліва) в кожній групі окремо не знайдено. За результатами вивчення швидкісних характеристик кровообігу в магістральних судинах у жінок контрольної групи залежно від фізіологічних періодів не визначено достовірних відмінностей показників між групами в репродуктивному та постменопаузальному періодах. При порівняльному аналізі швидкісних параметрів кровообігу між пацієнтами основної та контрольної груп визначено, що у хворих на РА жінок в постменопаузальному періоді достовірно гірші показники лінійної швидкості в ЗСА ($p < 0,05$) та індексу периферичного опору в лівій ХА ($p = 0,02$). У пацієнтів з РА в репродуктивному періоді визначені вірогідно гірші показники індексу периферичного опору в обох сонних артеріях ($p = 0,05$) порівняно з відповідними параметрами в контрольній групі.

Аналогічним чином було проаналізовано стан судинної стінки у пацієнтів з РА залежно від активності запального процесу. Отримані дані свідчили, про достовірно більший ($p < 0,001$) відсоток хворих з потовщенням КІМ більше 0,9 мм, фрагментованою та склерозованою інтимою при помірному (48,4%) та високому (13,2%) ступенях активності РА. Наявність АБ та порушення диференціювання на шари достовірно частіше зустрічали при II і III ступенях активності РА, причому при високій активності РА кількість пацієнтів з АБ була вдвічі більшою ($p = 0,002$). Дифузний фіброз і кальциноз великоомілкових артерій встановлено у більшості хворих на РА, незалежно від ступня активності РА. Аналіз швидкісних параметрів кровотоку у хворих на РА не виявив достовірних відмінностей за показником лінійної швидкості залежно від ступеня активності запального процесу у всіх відділах сонних артерій з обох боків, тоді як в лівій ХА спостерігали достовірне зниження її кількісних величин з наростанням інтенсивності запального процесу. Оцінка за індексом периферичного опору виявила вірогідні відмінності показників у загальних і

внутрішніх СА з обох боків, а також в правій ХА в напрямку зниження даного показника зі збільшенням ступеня активності ($p=0,02$).

Враховуючи наявність ССР серед обстежених пацієнток з РА без клінічних ознак ІХС, вважали за доцільне вивчити морфологічні ознаки субклінічного атеросклерозу судин залежно від категорії ССР та порівняти отримані дані залежно від фізіологічних періодів життя. Встановлено, що потовщення КІМ більше 0,9 мм достовірно рідше зустрічалося у пацієнтів в репродуктивному періоді ($p<0,0001$). Встановлені достовірні відмінності між показниками частоти потовщення КІМ більше 0,9 мм у пацієнтів в репродуктивному періоді та збільшення її на 27,6% у пацієнтів в постменопаузальному періоді з ССР більше 5%. Визначені достовірні відмінності між частотою наявності АБ у пацієнтів в репродуктивному періоді та збільшення на 32,7% і 72,7% у пацієнтів в постменопаузальному періоді з ССР менше 5% і більше 5% відповідно ($p<0,001$). Всі жінки в постменопаузальному періоді з ССР мали порушення диференціювання на шари і ехогенність, фрагментовану стінку судин, у пацієнтів в репродуктивному періоді у кожної другої з спостерігали аналогічні зміни. Аналіз статистичних показників швидкісних параметрів кровотоку показав, що лінійна швидкість в ЗСА, ВСА, ХА з обох боків була достовірно більша у пацієнтів з РА в репродуктивному періоді порівняно з хворими в постменопаузальному періоді. Слід зазначити, що достовірних відмінностей за даним показником між групами пацієнтів в постменопаузальному періоді з різним ССР не визначено. У хворих на РА в постменопаузальному періоді встановленні достовірно більші значення показників лінійної швидкості (в категорії ССР більше 5% з локалізацією в ЗСА з обох боків) та індексу периферичного опору (з локалізацією в ЗСА та ВСА з обох боків, причому у ВСА зліва він був достовірно більшим в категорії ССР більше 5%).

За результатами порівняльного аналізу стану судинної стінки і гемодинаміки у пацієнтів з РА залежно від наявності АГ встановлено, що достовірно більша кількість пацієнтів з АГ мала потовщення КІМ більше 0,9 мм

($p < 0,05$), в когорті яких дані зміни реєструвалися у 3,2 рази частіше. З аналогічною частотою зафіксовано наявність АБ, порушення диференціації судинної стінки з фрагментованістю, склерозуванням стінки судин ($p < 0,05$). Слід відзначити, що й дифузний фіброз великогомілкових артерій достовірно частіше зустрічався при наявності АГ ($p < 0,05$). Отримані дані статистичного аналізу показників швидкісних параметрів кровотоку у жінок, хворих на РА, показали, що лінійна швидкість в ЗСА, ВСА, ХА з обох боків була достовірно більша у пацієнтів з наявністю АГ. Встановлені вірогідно більші значення індексу периферичного опору у ВСА з обох боків у пацієнтів з АГ.

Зважаючи вагому роль гіперхолестеринемії в розвитку як ССР, так й в патологічних зрушень з боку морфо-функціональних властивостей судин, були проаналізовані параметри морфологічного і швидкісного стану судин залежно від її наявності. Аналіз даних дозволив констатувати, що не зважаючи на кількісне переважання пацієнтів з товщиною КІМ більше 0,9 мм, наявністю АБ, склерозуванням стінки судин і фрагментацією стінки судин, дифузним фіброзом великогомілкових артерій в групі пацієнтів з гіперхолестеринемією, достовірних відмінностей між групами нами не знайдено. Встановлені лише достовірні відмінності за фактом наявності кальцинозу великогомілкових артерій в групі пацієнтів з РА з гіперхолестеринемією. Оцінка швидкісних параметрів показала односпрямовані результати незалежно від наявності гіперхолестеринемії. Слід відзначити, що лише за індексом периферичного опору у ВСА зліва у пацієнтів з гіперхолестеринемією даний показник був достовірно меншим ($p < 0,05$).

За результатами оцінки клінічних характеристик РА у хворих залежно від наявності атеросклеротичних бляшок встановлено, що АБ були відсутні у більшості пацієнтів в репродуктивному періоді, а кількість хворих з АБ вірогідно зростала з настанням менопаузального періоду, збільшенням віку та тривалості РА. Не знайдено будь-яких достовірних відмінностей за показниками СРП між групами пацієнтів залежно від наявності АБ, рівномірно розподілилися й пацієнти з позитивними і негативними титрами АЦЦП. Позитивний РФ в групі

пацієнтів з АБ зустрічався в 4 рази частіше, ніж негативний, а в групі без АБ – в 4 рази частіше. За показниками активності РА (СРБ, КБС, КПС, DAS28) не виявлено достовірних відмінностей залежно від наявності АБ. Залежно від лікування, яке отримували пацієнти, не було знайдено достовірних відмінностей за фактом використання ГК, НПЗП, метотрексату, ІБТ, хоча встановлені достовірні відмінності між групами залежно від регулярності лікування РА, що свідчили про більшу кількість пацієнтів з АБ, які не дотримувалися режиму лікування. Оцінка параметрів ІМТ і рівнів АТ у пацієнтів з РА з АБ свідчила, що кількісні значення САТ та ДАТ були достовірно більшими в даній групі ($p < 0,05$), хоча за ІМТ залежно від наявності АБ не виявлено достовірних відмінностей між групами.

Результати проведеного аналізу біохімічних показників, що можуть впливати на ССР у пацієнтів з АБ, свідчив за достовірне підвищення рівня загального ХС ($p = 0,0004$), ЛПНЩ ($p = 0,0007$), які на 28,7% і 25,4% відповідно були більшими в даній когорті обстежених на відміну від хворих без АБ. У хворих з АБ встановлено збільшення показників мікроальбумінурії – на 5,2%, аполіпропротеїну апо А1 та аполіпропротеїну апо В – на 11,8% і 4,8% відповідно, в порівнянні з хворими без АБ. При аналізі стану імунної системи і процесів ПОЛ нами не знайдено вірогідних відмінностей між пацієнтами з наявністю або відсутністю АБ. За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні зв'язки між показниками ЛПНЩ та морфо-функціональними параметрами судинної стінки: товщина КІМ більше 0,9 мм ($r = 0,32$; $p = 0,04$), наявність АБ ($r = 0,38$; $p = 0,00006$), порушення диференціації на шари ($r = 0,34$; $p = 0,0003$), RI (BCA) зліва ($r = 0,21$; $p = 0,03$), RI (XA) справа ($r = 0,20$; $p = 0,04$), Vps (XA) справа ($r = -0,21$; $p = 0,03$), наявність дифузного фіброзу великогомілкових артерій ($r = 0,44$; $p = 0,03$), що свідчило про ремодуляцію судинної стінки. Отримані дані щодо взаємозв'язків між ССР і товщиною КІМ більше 0,9 мм ($r = 0,44$; $p = 0,000001$), наявністю АБ ($r = 0,55$; $p = 0,00001$), порушенням диференціації на шари ($r = 0,37$; $p = 0,00007$) дозволили констатувати їх вагому роль у формуванні ССР.

Якщо більшість ознак з перерахованих є доведеними маркерами атерогенезу і практично загальновідомими, хоча дискутабельними, то дифузний фіброз великогомілкових артерій можна гіпотетично вважати характерним для РА. Результати проведених досліджень дозволили припустити, що дифузний фіброз великогомілкових артерій слугує особливим фактором, який пов'язаний як з традиційними чинниками ССР, так й з сурогатними. Проведене вивчення зв'язків в цьому напрямку свідчило за достовірні залежності між фактом наявності дифузного фіброзу великогомілкових артерій та віком ($r=0,60$; $p=0,00001$), ІМТ ($r=0,40$; $p=0,00002$), тривалістю РА ($r=0,31$; $p=0,003$), рівнями САТ ($r=0,44$; $p=0,00002$) і ДАТ ($r=0,38$; $p=0,00006$), загального ХС ($r=0,28$; $p=0,005$). Встановлено вірогідний зв'язок між двома якісними показниками: наявністю менопаузи та дифузним фіброзом великогомілкових артерій ($\chi^2=26,2$; $p<0,01$).

З огляду на поєднання гормональних впливів на серцево-судинну систему у жінок вважається доцільним і необхідним вивчення ролі менопаузи у виникненні АГ, інсульту, ІХС і СН. Більшість дослідників вважають, що відсоток жінок в постменопаузальному періоді з АГ вдвічі більше, ніж в репродуктивному періоді (49,3% проти 21,9%), навіть якщо ці дані корегують з віком, рівнем дисліпідемії, ІМТ і фізичної активності [52]. Слід зазначити, що жінки недостатньо представлені в дослідженнях щодо серцево-судинних захворювань, що проводяться в світі, незважаючи на те, що на додаток до втрати прямого кардіопротективного впливу естрогенів на серцево-судинну систему, непрямі ефекти, що виникають в результаті втрати естрогенної модуляції дана когорта вразлива щодо ССР і саме це є суттєвим підґрунтям для вивчення гендерно-специфічних факторів в популяції [71] та за умов РА зокрема. Крім того, хронічне системне запалення саме по собі є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, внаслідок чого адекватний контроль активності захворювання за допомогою БТ знижує цей підвищений ризик. З іншого боку, протизапальне лікування змінює традиційні фактори, особливо, такі як ліпідний профіль, тому

існує необхідність у персоналізованому підході прогнозування ССР за умов даного захворювання з використанням інших чинників до клінічного атерогенезу [23].

Для виконання мети даної роботи було заплановано встановити предиктори ССР і визначити вагомість кожного з них у жінок з РА. З цією метою під час здійснення прогнозу формування ССР у пацієнтів, що взяли участь у дослідженні виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, де бінарною залежною змінною (y) було обрано відповідно формування ССР і відсутність ССР ($y=0$). За незалежні змінні (можливі предиктори) обрано як кількісні, так і якісні ознаки, що є доступними для лікаря під час спостереження за пацієнтом з РА. Кількісними предикторами обрано параметри, що характеризують активність та особливості перебігу РА, ліпідний профіль, морфо-функціональний стан сонних, хребетних, великогомілкових судин та ПОЛ, імунної системи. За незалежні якісні змінні приймали наявність або відсутність кожного з наступних ознак: менопауза, АБ, порушення диференціювання на шари КІМ, товщина КІМ більше 0,9 мм, склерозування стінки судин, регулярність лікування, факт використання ГК, метотрексату, ІБТ.

Процедура множинного логістичного регресивного аналізу дозволила відокремити групу чинників, які в найбільшому ступені пов'язані з формуванням ССР у жінок, хворих на РА. До них віднесено: менопауза ($p < 0,001$), рівень ЛПНЩ ($p = 0,05$), СРП ($p = 0,05$), КПС ($p = 0,001$), DAS28 ($p = 0,01$), товщина КІМ більше 0,9 мм ($p = 0,001$), дифузний фіброз великогомілкових артерій ($p = 0,04$). Інші чинники, які вивчалися, не мали сили зв'язку й ступеня значущості. Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 = наявність формування ССР, 0 = відсутність формування ССР)). Загалом, вірно було розпізнано 83,6%.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$z = -1,050 - (0,756 * \text{менопауза}) - (0,0350 * \text{ЛПНЩ}) - (0,0117 * \text{КПС}) - (0,00181 * \text{СРП}) - (0,0640 * \text{DAS28}) - (0,161 * \text{товщина КІМ більше } 0,9 \text{ мм}) - (0,0548 * \text{дифузний фіброз великогомілкових артерій})$

На другому етапі математичного моделювання було поставлене завдання відокремити предиктори формування АБ у пацієнтів, хворих на РА. Було з'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування АБ у жінок, хворих на РА, відносяться вік ($p < 0,001$), показник DAS28 ($p = 0,04$), позитивність за АЦЦП ($p = 0,004$), факт наявності або відсутності товщини КІМ більше 0,9 мм ($p = 0,03$), дифузний фіброз великогомілкових артерій ($p < 0,001$). За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$z = -1,177 - (0,143 * \text{товщина КІМ більше } 0,9 \text{ мм}) + (0,00968 * \text{вік}) + (0,148 * \text{АЦЦП}) - (0,0477 * \text{DAS28}) - (0,628 * \text{дифузний фіброз великогомілкових артерій})$

Серцево-судинні захворювання є найбільш частою причиною смерті у людей, які страждають на аутоімунні захворювання, у тому числі й РА, незважаючи на сучасні досягнення в терапії та превентивної модифікації традиційних факторів ССР. Ідентифікація ризику ССЗ має важливе значення в цій групі населення, розроблені шкали для його розрахунку, але все це працює в рутинній клінічній практиці для пацієнтів в постменопаузі, а серед молодих осіб поки залишається мало вивченим без представлення будь-яких керівництв в цьому напрямку. Тому вважали за доцільне провести аналіз зв'язків нових факторів ризику ССЗ у жінок, хворих на РА, у тому числі параметрів активності захворювання, факту наявності дифузного фіброзу великогомілкових артерій, який був значно поширений в даній когорті пацієнтів та традиційних факторів ССР (дисліпідемії, паління, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози). Ми отримали докази того, що несприятливі зміни в судинах, а саме субклінічний атеросклероз, присутній у жінок молодого віку, що свідчить за необхідність встановлення чинників його розвитку з метою розробки цільових

параметрів превентивного втручання з подальшим зменшенням ССЗ у жінок, хворих з РА.

Для того, щоб визначити, які чинники (незалежні предиктори) мають вірогідні функціональні зв'язки з фактом дифузного фіброзу великогомілкових артерій у жінок в репродуктивному періоді, хворих на РА, виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, який дозволив визначити групу чинників, які в найбільшому ступені пов'язані з фактом дифузного фіброзу великогомілкових артерій у жінок в репродуктивному періоді, хворих на РА. Було з'ясовано, що до чинників, які мають вірогідні функціональні зв'язки з дифузним фіброзом великогомілкових артерій у жінок в репродуктивному періоді, хворих на РА, відносяться показник DAS28 ($p=0,03$), СРП ($p=0,004$), Vps ВСА ($p=0,04$), факт наявності або відсутності АЦЦП ($p=0,04$), товщина КІМ більше 0,9 мм ($p<0,001$). Вірогідно саме інтенсивність запального синдрому і порушення лінійної швидкості кровотоку у ВСА є ранніми цільовими параметрами субклінічного атеросклерозу у жінок в репродуктивному періоді, хворих на РА. Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 = наявність формування дифузного фіброзу великогомілкових артерій, 0 = відсутність формування дифузного фіброзу великогомілкових артерій). Загалом, вірно було розпізнано 49 з 55 випадків, що склало 89,1%.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = -0,938 - (0,514 * \text{товщина КІМ більше } 0,9 \text{ мм}) - (0,308 * \text{СРП}) + (0,822 * \text{АЦЦП}) - (0,0576 * \text{DAS28}) + (0,00957 * \text{Vps ВСА})$$

ВИСНОВКИ

У роботі представлено вирішення актуальної наукової задачі ревматології щодо удосконалення діагностики серцево-судинних захворювань у жінок з РА шляхом вивчення особливостей магістральних та периферичних артерій.

1. Застосування шкали mSCORE порівняно з традиційною шкалою SCORE дозволило рекласифікувати 3,8% осіб до категорії дуже високого ССР, тоді як виявлення АБ за допомогою дуплексного сканування – 20% осіб. Серед факторів ССР у пацієнтів категорії високого/дуже високого ризику порівняно з низьким/помірним вірогідно вищими були рівні загального ХС, ТГ, ЛПНЩ, СРП, ступінь активності за DAS28, КБС та КПС. За даними регресійного аналізу відмінності асоціювались із віком ($r=0,90$), наявністю або відсутністю менопаузи ($r=0,62$), ІМТ ($r=0,31$) і тривалістю РА ($r=0,34$).

2. У пацієнтів з РА в ПМП визначено вірогідно ($p<0,0001$) більшу кількість хворих за шкалою mSCORE з наявністю помірного (64,7%), високого (25,5%) та дуже високого (3,9%) ССР порівняно з показниками у жінок РП (помірний – 11,1%, пацієнти з високим та дуже високим відсутні). Відмінності асоційовані з наявністю АГ ($r=0,63$), ІМТ ($r=0,31$), тривалістю РА ($r=0,34$), високим ступенем активності за DAS28 ($r=0,34$) та прихильністю до лікування РА ($r=0,32$).

3. Пацієнти з товщиною КІМ більше 0,9 мм мали вірогідно більший вік, тривалість РА, рівень загального ХС, ЛПНЩ, аполіпропротеїну апо В, СРП, частоту наявності АБ ($p<0,05$). Морфологічні зміни КІМ СА спостерігались у 77 (73,3%) пацієнтів з РА, переважно у хворих з АБ ($n=30$, 100%) та товщиною КІМ більше 0,9 мм ($n=37$, 97,4%). Рівень загального ХС у хворих з наявністю лише морфологічних змін КІМ СА ($n=40$; 5,4 ммоль/л) був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з відсутністю морфологічних змін ($n=28$; 4,6 ммоль/л).

4. У хворих з АБ, товщиною КІМ більше 0,9 мм, фіброзом і кальцинозом ВГА рівні загального ХС ($p=0,0004$) та ЛПНЩ ($p=0,0007$) були вірогідно вищими, ніж у хворих без зазначених змін. За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні зв'язки між рівнем ЛПНЩ та товщиною КІМ

більше 0,9 мм ($r=0,32$; $p=0,04$), наявністю АБ ($r=0,38$; $p=0,00006$), порушенням диференціації КІМ СА на шари ($r=0,34$; $p=0,0003$), RI (BCA) ($r=0,21$; $p=0,03$), наявністю дифузного фіброзу великогомілкових артерій ($r=0,44$; $p=0,03$).

5. У 59% пацієнтів виявлено кальциноз ВГА, серед яких 58,1% складали жінки РП з низьким ССР за даними mSCORE та відсутністю сурогатних маркерів атеросклерозу. 86,7% пацієнтів з АБ мали кальциноз ВГА, з яких 92% були в ПМП. Виявлено кореляційні зв'язки між наявністю кальцинозу ВГА із морфологічними змінами в сонних артеріях ($p<0,01$), наявністю АБ ($\chi^2=26,2$; $p<0,01$), товщиною КІМ більше 0,9 мм ($p<0,01$).

6. За даними множинної логістичної регресії встановлено, що факторами, які достовірно впливають на формування помірного/високого/дуже високого ССР у жінок з РА є DAS28, рівень СРП, КПС, рівень ЛПНЩ, менопауза, товщина КІМ більше 0,9 мм, фіброз ВГА. Встановлено, що до вірогідних функціональних зв'язків з потовщенням ВГА у жінок до 45 років, хворих на РА, відносяться рівень DAS28, СРП, Vps BCA, факт наявності або відсутності АЦЦП, товщина КІМ більше 0,9 мм.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано проводити визначення загального ХС та ЛПНЩ у всіх хворих з РА, незалежно від віку, як найшвидше від початку захворювання з подальшим моніторингом та/або призначенням ліпідзнижуючої терапії залежно від початкового рівня з метою попередження ССЗ.

2. За наявності підвищення загального ХС та ЛПНЩ всім хворим доцільно проводити дуплексне сканування СА. За відсутності змін в СА доцільно додатково призначати дуплексне сканування ВГА. Частоту повторних обстежень визначати з урахуванням ступеню активності хвороби, ефективності терапії та прихильності до лікування.

3. Хворим молодого віку в репродуктивну періоду за відсутності традиційних факторів ризику і низьким ризиком за шкалою mSCORE та наявністю морфологічних змін КІМ СА та/або фіброзу, кальцинозу ВГА потрібно проводити моніторинг стану судинної стінки та за наявності підвищення загального ХС та/або ЛПНЩ призначати ліпідзнижуючу терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000 – 2010 гг. *Науч.-практ. ревматология*. 2012. № 52. С. 10-12.
2. Гарміш О.О., Мітченко О.І., Левченко В.Г. Поширеність традиційних факторів кардіоваскулярного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 3 (65). С. 50-54.
3. Гарміш О.О, Левченко В.Г., Мітченко О.І. Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 6 (99). С. 12-16.
4. Гарміш О.О, Левченко В.Г., Сиренко Ю.М., Ікоркін М.Р. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 104-110.
5. Гарміш О.О, Левченко В.Г. Інформативність шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1 (71). С. 30-34.
6. Левченко В.Г., Гарміш О.О., Ікоркін М.Р. Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку. *Український ревматологічний Журнал*. 2015. № 4 (62). С. 39-42.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб. ООО «Издательство фолиант». 2008. С. 552.
8. Коваленко В.М., Талаєва Т.В., Братусь В.В., Гарміш О.О., Вавілова Л.Л., Гончарук І.В., Левченко В.Г., Присяжна В.С. Наявність та особливості проатерогенного статусу у хворих на системні ревматичні захворювання. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток № 4. С. 190-204.

9. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Казимирко В.К., Борткевич О.П., Дубкова А.Г., Сілантьєва Т.С., Іваницька Л.М., Воронова Т.Д. Національний підручник з ревматології. *МОРИОН*. 2013. С. 1-672.
10. Коваленко В.Н., Терзов А.И., Братусь В.В. Сердечно-сосудистая патология при системных ревматических заболеваниях: возможности системной энзимотерапии. *«Четверта хвиля»*. 2016. С. 1-224.
11. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. *«Катран груп»*. 2002. С. 1-214.
12. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б., Борткевич О.П. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение. *МОРИОН*. 2001. С. 1-272.
13. Кондратьева Л.В., Т.В. Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Науч.-практ. ревматология*. 2013. № 51. С. 302-312.
14. Митьковская Н.П., Курак Т.А., Авдей Л.Л. Системное воспаление и коронарный кальциноз у больных ревматоидным артритом. *Кардиология в Беларуси*. 2009. № 6. С. 70-80.
15. Мясоедова Е.Е. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом: ранняя диагностика нарушений и их прогностическое значение. *Автореферат диссертации*. 2012. С. 43.
16. Насонова Е.Л., Насонова В.А. Ревматология : нац. рук. *ГЭОТАР-Медиа*. 2008. С. 852.
17. Насонова Е.Л.. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб: монография. *ИМА-ПРЕСС*. 2012. С. 344.
18. Насонова Е.Л. Ревматология: клин. реком. 2-е изд., испр. и доп. *ГЭОТАР-Медиа*. 2010. С. 752.
19. Попкова Т.В., Новикова Е.Л., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum*. 2010. № 2. С. 112-118.

20. Сіренко О.Ю. Фактори кардіоваскулярного ризику у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від маси тіла. *Медичні перспективи*. 2014. № 19 (4).
21. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Насонова В.А. Ревматические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века. *Терапевт. арх.* 2007. № 12. С. 5-12.
22. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., Primdahl J. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016.
23. Agca R., Heslinga S.C., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart*. 2016. № 102 (10). P. 790-795.
24. Amrita J., Mahajan M., Bhanwer A.J.S. Oxidative Stress: An Effective Prognostic Tool for an Early Detection of Cardiovascular Disease in Menopausal Women. *Biochemistry research international*. 2016.
25. Avalos I. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26 (Suppl. 51). P. 5-13.
26. Avalos I., C.P. Chung , Oeser A.J. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *Rheumatology*. 2007. Vol. 34. P. 2388-2394.
27. Avina-Zubieta J.A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59, N 12. P. 1690-1697.
28. Bacon P.A., Stevens R.J., Carruthers D.M. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 338–347.
29. Banerjee S., Compton A.P. Cardiovascular outcomes in male veterans with rheumatoid arthritis. *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101, N 8. P. 1201- 1205.

30. Barber C.E., Marshall D.A., Alvarez N., Mancini G J., Lacaille D., Keeling S., Smith A. Development of cardiovascular quality indicators for rheumatoid arthritis: results from an international expert panel using a novel online process. *The Journal of rheumatology*. 2015. № 42 (9). P. 1548-1555.
31. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2012. № 380. P. 37-43.
32. Bartoloni E., Shoenfeld Y., Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. *Arthritis Care Res*. 2011. Vol. 63, N 2. P. 178-183.
33. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res*. 2005. Vol. 96, N 9. P. 939-949.
34. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006. Vol. 441. P. 235–238.
35. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Espinola-Klein C. Elevation of the inflammation markers C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α predicts the severity of coronary artery disease. *Eur. Heart. J*. 1998. Vol. 19 (Abstract suppl.). P. 378.
36. Chait A. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J. Lipid Res*. 2005. Vol. 46. P. 389- 403.
37. Chambless L. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am. J. Epidemiol*. 1997. P. 483–494.
38. Choi H.K. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002. Vol. 359, N 9313. P. 1173-1177.

39. Chung C.P. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52, N 10. P. 3045-3053.
40. Chung C.P. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.Ther.* 2006. Vol. 8, N 6. P. 186.
41. Danesh J. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000. Vol. 321, N 7255. P. 199-204.
42. Davis J.M. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56, N 3. P. 820-830.
43. Del Rincon I. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50, N 12. P. 3813-3822.
44. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003. P. 1833–1840.
45. Del Rincon I. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr. Rheum.* 2001. Vol. 44, N 12. P. 2737-2745.
46. Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005. Vol. 7. P. 634-643.
47. Either F., Westerhuis R., Burg M. Role of interleukin-6 in mediating mesangial cell proliferation and matrix production in vivo. *Kidney Int.* 1997. Vol. 51, N 1. P. 69-78.
48. Entegard A. Entegard Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2001. Vol. 40, N 6. P. 640-644.
49. Erzen B. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young postmyocardial infarction patients . *Cardiology.* 2007. Vol. 107, N 2. P. 111-116.

50. Evans J.L., Maddux B.A., Goldfine I.D. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2005. Vol. 7, N 7/8. P. 1040-1052.
51. Evans M.R. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011. P. 1211–1220.
52. Fang S.H., Yan H., Dang S.N., Li Q., Zhao Y.L., Yang R.H., Ren Y. Relationship between female menopause and hypertension/isolated systolic hypertension in rural districts of Hanzhong in Shaanxi province. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2013. № 35 (4). P. 422-426.
53. Fietta P., Delsante G. Atherogenesis in rheumatoid arthritis: the «Rheumatoid Vasculopathy»? *Acta. Biomed*. 2009. Vol. 80. P. 177- 186.
54. Gabriel S.E. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am. J..Med*. 2008. Vol. 121 (Suppl. 1). P. 9-14.
55. Gabriel S.E. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann. Rheum. Dis*. 2010. P. 61–64.
56. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. Survival in rheumatoid arthritis: a population – based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48. P. 54–58.
57. Garmish O., Levchenko V., Romanovskyi A. The Correlation Between Carotid Ultrasound, Coronary Artery Calcification Score and Lipid Profile in Patients with RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. V. 74. (Suppl 2). P. 252-253.
58. Garmish O., Levchenko V., Kovalenko V. Evaluation of inflammatory cardiovascular (CV) risk factors in pre- and post-menopausal female patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. V. 76 (Suppl 2). P. 541-542.
59. Gerli R. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 22. P. 2744-2748.
60. Gerli R. Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad. Sci*. 2007. Vol. 1108. P. 372-381.

61. Gonzalez A. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35, N 6. P. 1009-1014.
62. Gonzalez A. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67, N 1. P. 64-69.
63. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 35, N 1. P. 8-17.
64. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Testa A. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long – term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore).* 2003. Vol. 82. P. 407–413.
65. Goodson N.J. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow 254 up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 2293-2299.
66. Gullick N.J., Scott D.L. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2011. № 25 (4). P. 469-483.
67. Hafström I. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis-a randomized study. *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34, N 12. P. 1810-1816.
68. Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia . *J. Autoimmun.* 2007. Vol. 28. P. 69–75.
69. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford).* 2005. Vol. 44, N 12. P. 1473-1482.

70. Han C. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. P. 2167-2172.
71. Harvey R.E., Coffman K.E., Miller V.M. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Women's Health.* 2015. № 11 (2). P. 239-257.
72. Heliovaara M. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann. Rheum. Dis.* 1995. Vol. 54, N 10. P. 811-814.
73. Hürlimann D., Forster A., Noll G., Enseleit F., Chenevard R., Distler O., Gay R.E. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002. № 106 (17). P. 2184-2187.
74. Innala L., Sjöberg C., Möller B., Ljung L., Smedby T., Södergren A., Wållberg-Jonsson S. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis-inflammation matters. *Arthritis research & therapy.* 2016. № 18 (1). P. 1.
75. Jonsson S.W. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2001. P. 2597–2602.
76. Kapetanovic M.C., Lindqvist E., Geborek P., Saxne T., Eberhard K. Long-term mortality rate in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980 s. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2011. № 40 (6). P. 433-438.
77. Kapetanovic M.C., Lindqvist E., Simonsson M., Geborek P., Saxne T., Eberhardt K. Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2010. № 39 (5). P. 353-359.
78. Kaplan M.J. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention and treatment. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2010. № 36 (2). P. 405-426.
79. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006. Vol. 18, N 3. P. 289-297.

80. Kearney P.M. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006. Vol. 332, N 7553. P. 1302-1308.
81. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. P. 8–14.
82. Konstantino Y. Nontraditional biomarkers of atherosclerosis in stable and unstable coronary artery disease, do they differ? *Acute Card. Care*. 2007. Vol. 9. P. 197-206.
83. Krause D. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2000. Vol. 43, N 1. P. 14-21.
84. Kumeda Y., Inaba M., Goto H. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patient with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2002. Vol. 46, N 6. P. 1489-1497.
85. Lévy L. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26, N 4. P. 673-679.
86. Liang K.P. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthr. Rheum.* 2006. Vol. 54, N 2. P. 642-648.
87. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 2008. Vol. 121 (Suppl. 1). P. 21- 31.
88. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002. Vol. 105, N 9. P. 1135-1143.
89. Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 929–934.
90. Liuzzo G. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000. Vol. 101, N 25. P. 2883- 2888.

91. Łoboz-Rudnicka M., Jaroch J., Bociąga Z., Rzyczkowska B., Uchmanowicz I., Polański J., Łoboz-Grudzień K. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences. *Clinical Interventions in Aging*. 2016. № 11. P. 721-731.
92. Loza E., Lajas C., Andreu J.L., Balsa A., González-Álvaro I., Illera O., Heredia J.M.R. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2016. № 35 (3). P. 445-458.
93. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D., Wallace S.M., Bearcroft P.W., Harish S., Wilkinson I. B. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Circulation*. 2006. № 114 (11). P. 1185-1192.
94. Maradit-Kremers H. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: population based study. *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52, N 3. P. 722-732.
95. Metsios G.S. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2009. Vol. 16, N 2. P. 188-194.
96. Meune C., Touze E., Trinquart L. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta – analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009. Vol. 48. P. 1309–1313.
97. Mirjafari H., Al – Husain A., Bruce I.N. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Curr. Opin. Lipidol*. 2011. Vol. 22. P. 296–301.
98. Mitchel L. Zoler. EULAR updates cardiovascular-disease risk recommendations. *Expert analysis from the EULAR*. 2015.
99. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., Franco O.H. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016. № 11 (6).

100. Nadareishvili Z. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study. *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59, N 8. P. 1090-1096.
101. Naranjo A. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis. Res. Ther.* 2008. Vol. 10. P. 30.
102. Navarro W.Y.S., Alexandre L.M., Cestari P.F., Smanio P.E.P. Prevalence of ischemia on myocardial perfusion scintigraphy of pre-and postmenopausal women. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2013. № 101 (6). P. 487-494.
103. Navarro-Cano G. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48, N 9. P. 2425-2433.
104. Nicola P.J. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54, N 1. P. 60-67.
105. Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2009. Vol. 8, N 8. P. 663-667.
106. Nurmohamed M.T., Kitas G. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and diabetes: how does it compare and when does it start? *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 881–883.
107. Ozbalkan Z. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 212, N 2. P. 377-382.
108. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54, N 1. P. 24-38.
109. Pal R., Singh S.N., Chatterjee A., Saha M. Age-related changes in cardiovascular system, autonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice. *Age.* 2014. № 36 (4). P. 1-17.
110. Panoulas V.F. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008. Vol. 47, N 9. P. 1286-1298.
111. Park Y.B. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 1714-1719.

112. Peters M.J. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009. P. 1571–1579.
113. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 325–331.
114. Pingiotti E. Surface expression of fractalkine receptor (CX3CR1) on CD4+/CD28 T cells in RA patients and correlation with atherosclerotic damage. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. Vol. 1107. P. 32-41.
115. Popa C., Netea M.G., Radstake T., Van der Meer J.W., Stalenhoef A.F., Van Riel P.L., Barerra P. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005. № 64 (2). P. 303-305.
116. Poredos P. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance. *Open Atherosclerosis Thrombosis J.* 2011. Vol. 4. P. 1-10.
117. Pujades-Rodriguez M., Duyx B., Thomas S.L., Stogiannis D., Rahman A., Smeeth L., Hemingway H. Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: a population record-linkage cohort study in England. *PloS one* URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151245>.
118. Ridker P.M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 836-843.
119. Ridker P.M. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007. Vol. 297. P. 611-619.

120. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001. Vol. 103, N 13. P. 1813-1818.
121. Ridker P.M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, N 14. P. 973-979.
122. Roman M.J. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144, N 4. P. 249-256.
123. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. *Nature*. 1993. Vol. 362, N 6423. P. 801-809.
124. Roubenoff R. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 40, N 4. P. 718-722.
125. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Gulliver W. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014.
126. Sattar N. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003. Vol. 108, N 24. P. 2957-2963.
127. Semb A.G., Kvien T.K., Aastveit A.H., Jungner I., Pedersen T.R., Walldius G., Holme I. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Annals of the rheumatic diseases, annrheumdis*. 2010. № 126128.
128. Semb A.G. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. P. 1284–1288.
129. Seo S.M., Baek S.H., Jeon H.K., Kang S.M., Kim D.S., Kim W.S., Ahn Y.K. Correlations between the level of high-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk factors in Korean adults with cardiovascular disease or diabetes

mellitus: the CALLISTO study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013. № 20 (7). P. 616-622.

130. Shinohara T. Role of interleukine-6 levels in cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008. Vol. 35. P. 1616-1623.

131. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. Accelerated athero-sclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 3337–3347.

132. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 106, N 2. P. 171-176.

133. Sima A.V., Stancu C.S., Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell. Tissue. Res.* 2009. Vol. 335, N 1. P. 191-203.

134. Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008. Vol. 26 (Suppl. 51). P. 35- 61.

135. Solomon D.H. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 9. P. 1303-1307.

136. Solomon D.H. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65, N 12. P. 1608-1612.

137. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1920–1925.

138. Soubrier M., Chamoux N.B., Tatar Z., Couderc M., Dubost J.J., Mathieu S. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014. № 81 (4). P. 298-302.

139. Stamatelopoulos K.S., Kitas G.D., Papamichael C.M. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 1702–1708.

140. Szekanecz Z. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. Vol. 1108. P. 349-358.

141. Szekanecz Z., Koch A.E. Vascular involvement in rheumatic diseases: “Vascular rheumatology”. *Arthritis Res. Ther.* 2008. Vol. 10, N 5. P. 224.
142. Tomasson G. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69, N 9. P. 1649-1654.
143. Toms T.E., Symmons D.P., Kitas G.D. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8. P. 301–326.
144. Tournadre A., Mathieu S., Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations. *Advances in Musculoskeletal Disease.* 2016. № 8 (5). P. 180-191.
145. Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 952–955.
146. Tyrrell P.N., Beyene J., Feldman B.M. Rheumatic Disease and Carotid Intima – Media Thickness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. P. 1014–1026.
147. Urowitz M.B., Bookman A.A., Koehler B.E. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1976. Vol. 60. P. 221–225.
148. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 862-873.
149. Van Halm V.P. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8. P. 151.
150. Van Onna M., Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC musculoskeletal disorders.* 2016. № 17 (1). P. 1.
151. Vaudo G. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 31-35.

152. Von der ThÁLsen J.H. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol. Reviews*. 2003. Vol. 55. N 1. P. 133-166.
153. Wallberg-Jonsson S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease on set. *J. Rheumatol.* 1999. Vol. 26, N 12. P. 2562-2571.
154. Wang, Z., Wang X., Chen Z., Zhang L., Zhu M. Distribution of High-Sensitivity C-Reactive Protein and its Relationship with Other Cardiovascular Risk Factors in the Middle-Aged Chinese Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. № 3 (9). P. 872.
155. Warrington K.J. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthr. Res. Ther.* 2005. Vol. 7. P. 984-991.
156. Wattanakit K. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. Heart. J.* 2005. Vol. 149, N 4. P. 606-612.
157. Wolfe F, Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30, N 1. P. 36-40.
158. Zegkos T., Kitas G., Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2016. № 8 (3). P. 86-101.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Гарміш О.О., Левченко В.Г., Мітченко О.І. Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE. *Запорозький медичинський журнал*. 2016. № 6 (99). С. 12-16. (Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка її до друку).

2. Гарміш О.О., Левченко В.Г., Сиренко Ю.М., Ікоркін М.Р. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 104-110. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, спостереження, створення бази даних, статистична обробка матеріалу).

3. Левченко В.Г., Гарміш О.О., Ікоркін М.Р. Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 4 (62). С. 39-42. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

4. Гарміш О.О., Мітченко О.І., Левченко В.Г. Поширеність традиційних факторів кардіоваскулярного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 3 (65). С. 50-54. (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження та спостереження за тематичними хворими, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання статті та підготовка її до друку).

5. Гарміш О.О., Левченко В.Г. Інформативність шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на

ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1 (71). С. 30-34. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

6. Коваленко В.М., Талаєва Т.В., Братусь В.В., Гарміш О.О., Вавілова Л.Л., Гончарук І.В., Левченко В.Г., Присяжна В.С. Наявність та особливості проатерогенного статусу у хворих на системні ревматичні захворювання. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток № 4. С. 190-204. (Здобувачем проведено аналіз літератури, обстеження та спостереження за тематичними хворими).

7. Garmish O., Levchenko V., Romanovskyi A. The Correlation Between Carotid Ultrasound, Coronary Artery Calcification Score and Lipid Profile in Patients with RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. V. 74. (Suppl 2). P. 252-253. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

8. Garmish O., Levchenko V., Kovalenko V. Evaluation of inflammatory cardiovascular (CV) risk factors in pre- and post-menopausal female patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. V. 76 (Suppl 2). P. 541-542. (Здобувачем проведено аналіз літератури, проведено відбір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка матеріалу).

Додаток Б

Відомості про апробацію

Матеріали дисертаційної роботи були представлені на ревматологічній конференції «Ревматичні хвороби суглобів: сучасні підходи до діагностики та лікування» (18-19 березня 2014 р., м. Київ), на науково-практичній конференції «Рідкісні та резистентні до фармакотерапії ревматичні хвороби» (18-19 березня 2015 р., м. Київ), на науково-практичній конференції присвяченій 140-річчю від дня народження М.Д. Стражеска» (3-4 березня 2016 р., м. Київ), на науково-практичній конференції Стражесківські читання «Актуальні питання сучасної кардіології» (1-2 березня 2018 р., м. Київ). Основні положення роботи були заслухані на розширеному засіданні вченої ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України 2017 р.

Додаток В

Акти впровадження



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Вінницької обласної
клінічної лікарні імені М.І. Пирогова
Жупанов О.Б.

« 22 » грудня 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику у жінок з ревматоїдним артритом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.О. Гарміш, Левченко В.Г.

3. Джерело інформації.

Матеріали статті О.О. Гарміш, В.Г. Левченко, Ю.М. Сиренко, М.Р. Ікоркін. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. Український кардіологічний журнал. 2016. №6. С. 104-110.

4. Де впроваджено: відділення ревматології Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова.

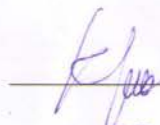
5. Строки впровадження: жовтень 2017 р. – грудень 2017 р.

6. Загальна кількість спостережень: 41 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Покращення оцінки показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику у жінок з ревматоїдним артритом.

Показники	За даними	
Покращення оцінки показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику у жінок з ревматоїдним артритом.	Розробників	Організації, що впроваджує
	31 %	35 %

Відповідальний за впровадження,
завідуючий
відділенням ревматології

 Криворучко С.Г.
« 22 » грудня 2017 р.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар КМКЛ №6
Д.М.Н. Крижевський В.В.

« 22 » грудня 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику у жінок з ревматоїдним артритом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.О. Гарміш, Левченко В.Г.

3. Джерело інформації.

Матеріали статті О.О. Гарміш, В.Г. Левченко, Ю.М. Сиренко, М.Р. Ікоркін. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. Український кардіологічний журнал. 2016. №6. С. 104-110.

4. **Де впроваджено:** кардіоревматологічне відділення КМКЛ №6.

5. **Строки впровадження:** жовтень 2017 р. – грудень 2017 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 51 випадків.

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Оптимізація оцінки показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику у жінок з ревматоїдним артритом.

Показники	За даними	
Оптимізація оцінки показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику у жінок з ревматоїдним артритом.	Розробників	Організації, що впроваджує
	31 %	33 %

Відповідальний за впровадження

проф. Казимирко В.К.

завідуюча відділенням
кардіоревматології КМКЛ №6

Іванова Г.П.

« 22 » грудня 2017 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, акад.
НАМН України,
проф. Коваленко В.М.

» вересня 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.О. Гарміш, Левченко В.Г.

3. Джерело інформації.

Матеріали статті О.О. Гарміш, В.Г. Левченко, О.І. Мітченко. Клініко-демографічні особливості поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE. // Запорозький медичний журнал. - 2016. №6 (99). С. 12-16.

4. Де впроваджено: поліклініка ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

5. Строки впровадження: липень 2017 р. – вересень 2017 р.

6. Загальна кількість спостережень: 35 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Оцінка клініко-демографічних особливостей поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впроваджує
Оцінка клініко-демографічних особливостей поширеності серцево-судинного ризику при ревматоїдному артриті в осіб жіночої статі за результатами аналізу показників mSCORE.	30%	33%

Відповідальний за впровадження, завідуючий
поліклініки ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України


Циж О.В.
» вересня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, акад.
НАМН України,
проф. Коваленко В.М.

«30» червня 2016 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.О. Гармійш, Левченко В.Г.

3. Джерело інформації.

Матеріали статті В.Г. Левченко, О.О. Гармійш, М.Р. Ікоркін. Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку. Український Ревматологічний Журнал. 2015. №4 (62). С. 39-42.

4. Де впроваджено: клінічне відділення некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

5. Строки впровадження: квітень 2016 р. – червень 2016 р.

6. Загальна кількість спостережень: 35 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Оцінка інформативності різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом молодого віку.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впроваджує
Оцінка інформативності різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом молодого віку.	33%	36%

Відповідальний за впровадження, в/о завідуючого відділенням некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Адарічев В.В.

« 30 » червня 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КМКЛ №7 м. Києва

Гуленко О.І.

« 24 » 2018 р.

Акт впровадження**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

Оцінка інформативності шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.О. Гармійш, Левченко В.Г.

3. Джерело інформації.

Матеріали статті О.О. Гармійш, В.Г. Левченко. Інформативність шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал. 2018. №1 (71). С. 30-34.

4. Де впроваджено: терапевтичне відділення КМКЛ №7.**5. Строки впровадження:** березень 2018 р. – квітень 2018 р.**6. Загальна кількість спостережень:** 73 випадків.**7. Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Інформативність шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впроваджує
Оцінка інформативності шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит.	41 %	45 %

Відповідальні за впровадження:

д.мед.н., професор кафедри терапії та ревматології
НМАПО ім. П.Л. Шупика

Н.М. Шуба

зав. відділення терапії КМКЛ №7 м. Києва

Т.Д. Воронова

« 24 » квітня 2018 р.