

# Факторы риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов с ревматоидным артритом

І.М. Фуштей, С.Л. Подсевахіна, О.В. Ткаченко, А.І. Паламарчук, О.С. Чабанна

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

**Мета дослідження:** оцінювання кардиоваскулярного ризику і фатальних серцево-судинних подій з урахуванням класичних і додаткових кардиоваскулярних факторів ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА).

**Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів з РА у віці  $48,7 \pm 9,52$  року. Середня тривалість захворювання становила  $9,8 \pm 2,7$  року. У всіх пацієнтів визначали класичні фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Для всіх пацієнтів розраховували 10-річний коронарний ризик за Фрамінгемською шкалою і 10-річний фатальний ризик за шкалою SCORE. В якості додаткових кардиоваскулярних факторів ризику вивчали маркери системного запалення, показники системи гемостазу, маркери ушкодження і дисфункції ендотелію.

**Результати.** Під час скринінгу класичних кардиоваскулярних факторів 10-річний коронарний ризик за Фрамінгемською шкалою у пацієнтів з РА становив 4,0%, що достовірно нижче відповідного ризику для популяції порівняної статі і віку без РА. Десятирічний ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE в обстежених пацієнтів становив 1,0%, що може вважатися низьким рівнем ризику. Під час аналізу додаткових кардиоваскулярних факторів ризику встановлено підвищення рівня С-реактивного протеїну і фібриногену, зниження активованого часткового тромбопластинового часу. У ході проведення кореляційного аналізу виявлено взаємозв'язок між активністю системного запалення і змінами в системі гемостазу (кількість тромбоцитів, активованого часткового тромбопластинового часу, рівнем фібриногену). У пацієнтів з РА відзначаються ознаки ушкодження ендотелію і його дисфункції, які достовірно корелювали з показниками системного запалення.

**Заключення.** Ризик розвитку кардиоваскулярної патології і фатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), розрахований з урахуванням тільки класичних факторів ризику, є близьким до загального популяційного. Результати аналізу додаткових факторів ризику свідчать про наявність у пацієнтів з РА ознак пошкодження і дисфункції ендотелію, а також підвищеного протромбогенного потенціалу, які безпосередньо пов'язані з активністю системного запалення і сприяють розвитку високого кардиоваскулярного ризику при РА.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, кардиоваскулярний ризик, система гемостазу, системне запалення, ендотеліальна дисфункція.

## Cardiovascular events risk factors in patients with rheumatoid arthritis

І.М. Fustey, S.L. Posevakhina, O.V. Tkachenko, A.I. Palamarchuk, O.S. Chabanna

**The objective:** is to assess cardiovascular risk and fatal cardiovascular events with consideration of classical and additional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis.

**Materials and methods.** 56 patients with rheumatoid arthritis aged  $48,7 \pm 9,52$  years were examined. The average disease duration was  $9,8 \pm 2,7$  years. In all patients, classical risk factors of cardiovascular diseases development were determined. 10-year coronary risk according to the Framingham scale and a 10-year fatal risk according to the SCORE scale were calculated for all patients.

As additional cardiovascular risk factors markers of systemic inflammation, parameters of the hemostasis system, markers of endothelial dysfunction and damage were studied.

Results. At screening for classic cardiovascular factors, the 10-year coronary risk according to the Framingham scale in patients with rheumatoid arthritis was 4,0%, which was significantly lower than the corresponding risk for a population of a comparable gender and age without rheumatoid arthritis. The 10-year risk of fatal cardiovascular events according to the SCORE scale in the examined patients was 1,0%, which can be considered as low level of risk. Analysis of additional cardiovascular risk factors allowed to reveal an increase in the C-reactive protein and fibrinogen levels, and a decrease of APTT one. Correlations were revealed between the activity of system inflammation and changes in the hemostasis system (platelet count, APTT, fibrinogen level). Patients with RA showed signs of endothelial damage and its dysfunction, which were significantly correlated with parameter of system inflammation.

**Conclusion.** The risk of cardiovascular pathology development and fatal cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis, calculated only with classical risk factors scales, is close to the general population one. An analysis of additional risk factors indicates that patients with rheumatoid arthritis show signs of endothelial damage and dysfunction, as well as increased prothrombogenic potential, which are directly related to the activity of systemic inflammation and contribute to the development of high cardiovascular risk in rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, hemostasis system, system inflammation, endothelial dysfunction.

## Факторы риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов с ревматоидным артритом

І.М. Фуштей, С.Л. Подсевахіна, А.В. Ткаченко, А.І. Паламарчук, А.С. Чабанна

**Цель исследования:** оценка кардиоваскулярного риска и фатальных сердечно-сосудистых событий с учетом классических и дополнительных кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**Материалы и методы.** Обследованы 56 пациентов с РА в возрасте  $48,7 \pm 9,52$  года. Средняя продолжительность заболевания составила  $9,8 \pm 2,7$  года. У всех пациентов определяли классические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для всех пациентов рассчитывали 10-летний коронарный риск по Фрамінгемской шкале и 10-летний фатальный риск по шкале SCORE. В качестве дополнительных кардиоваскулярных факторов риска изучали маркеры системного воспаления, показатели системы гемостаза, маркеры повреждения и дисфункции эндотелия.

**Результаты.** При скрининге классических кардиоваскулярных факторов 10-летний коронарный риск по Фрамінгемской шкале у пациентов с РА составил 4,0%, что достоверно ниже соответствующего риска для популяции такого же пола и возраста без РА. Десятилетний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE у обследованных пациентов составил 1,0%, что может считаться низким уровнем риска. Во время анализа дополнительных кардиоваскулярных факторов риска установлено повышение уровня С-реактивного протеина и фибриногена, снижение активированного частичного тромбопластинового времени. При проведении корреляционного ана-

лиза виявлена взаємозв'язок між активністю системного запалення і змінами в системі гемостаза (кількістю тромбоцитів, активованого частинного тромбопластинового часу, рівнем фібриногена). У пацієнтів з РА відзначаються ознаки пошкодження ендотелію і його дисфункції, які достовірно корелювали з показателями системного запалення.

**Заключення.** Ризик розвитку кардіоваскулярної патології і фатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), розрахований з урахуванням тільки класичних факторів ризику, є близьким до загальнопопуляційного. Результати аналізу додаткових факторів ризику вказують на наявність у пацієнтів з РА ознак пошкодження і дисфункції ендотелію, а також підвищеного протромбогенного потенціалу, які безпосередньо пов'язані з активністю системного запалення і сприяють розвитку високого кардіоваскулярного ризику при РА.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, кардіоваскулярний ризик, система гемостаза, системне запалення, ендотеліальна дисфункція.

Дані численних досліджень свідчать про підвищену серцево-судинну захворюваність (ССЗ) та смертність в осіб з ревматоїдним артритом (РА) [11]. За даними популяційних досліджень, частота розвитку ССЗ та їхніх ускладнень у хворих на РА у 2–3,96 рази вище, ніж у загальній популяції. Відповідно до сучасних уявлень значущість кардіоваскулярної патології як основної причини летальності в осіб із РА визначається його здатністю прискорювати розвиток атеросклерозу і надавати суттєві особливості його патогенезу [2, 4, 10]. Це проявляється у безсимптомному перебігу, у значній кількості випадків, характером клінічного перебігу, різкою нестабільністю розвитку атероматозних бляшок, а також гострим початком клінічних проявів. Особливим фактором кардіоваскулярної патології при РА є високий ризик її розвитку в осіб молодого віку, жіноча стать, а також підвищена летальність при низькому індексі маси тіла (менше 20 кг/м<sup>2</sup>) [3].

Причини розвитку та прискореного прогресування атеросклерозу у хворих на РА досі не встановлені. Показано, що патогенез цих процесів при РА визначається не тільки традиційними факторами ризику (дисліпідемія, цукровий діабет – ЦД, артеріальна гіпертензія – АГ, збільшений індекс маси тіла – ІМТ, знижена фізична активність), а й наявністю специфічних чинників, насамперед – хронічного системного запалення високої градації [1, 2, 13]. Крім того, важливий негативний внесок у сумарний кардіоваскулярний ризик (КВР) додають протиревматичні засоби, більшу частину з яких пацієнти приймають протягом усього життя [12].

У низці досліджень продемонстровано, що системне запалення і порушення функції імунної системи належать до числа провідних чинників розвитку кардіоваскулярної патології при РА, а ендотелію є первинною мішенню дії медіаторів запалення [8, 9]. Пошкодження ендотелію в осіб з РА зумовлює переважно пряму дію медіаторів запалення, у результаті чого в крові виявляють значну кількість зрілих злущених ендотеліоцитів. На відміну від традиційного перебігу атеросклерозу з переважним ураженням аорти і магістральних артерій, при РА спостерігають дифузне ураження артеріальної системи з вираженими функціональними ознаками артеріосклерозу і залученням судин мікроциркуляторного русла [14].

Нечисленні результати прямих досліджень коронарних судин в осіб із РА свідчать про те, що в патогенезі коронарного атеросклерозу при РА традиційні фактори атерогенезу є причиною його розвитку менш ніж на 50% і домінує значущість прямої проатерогенної дії медіаторів запалення [16]. Ключову роль між системним запаленням і розвитком кардіоваскулярних явищ відіграють прозапальні цитокіни. Наявність у пацієнтів із РА системного запалення і збільшений вміст прозапальних цитокінів як у синовіальній рідині, так і в крові сприяє інфільтрації моноцитів у судинну стінку, розвитку в ній запалення та активації факторів атерогенезу [5, 6].

Отже, є підстави вважати, що оцінювання тільки класичних факторів ризику недостатня для КВР у пацієнтів із РА. Однак існує низка досліджень, присвячених комплексному оцінюванню класичних і додаткових кардіоваскулярних факторів ризику при РА, що робить невизначене трактування результатів стратифікації КВР з використанням загальноприйнятих методик у цих пацієнтів.

**Мета дослідження:** оцінювання КВР і фатальних серцево-судинних подій з урахуванням класичних і додаткових кардіоваскулярних факторів ризику у пацієнтів із РА.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 56 пацієнтів із РА (38 жінок і 18 чоловіків) у віці 28–65 років (середній вік становив 48,7±9,52 року). Середня тривалість захворювання становила 9,8±2,7 року. Діагноз РА встановлювали згідно з критеріями ACR/EULAR (2010). Більшість пацієнтів (83,44%) були серопозитивні за ревматоїдним фактором, частка серонегативного варіанта у структурі досліджених хворих становила 16,56%.

Хворим разом зі стандартною клініко-лабораторною діагностикою проводили клінічні методи оцінювання ураження суглобів, загальне оцінювання активності хвороби і функціональних здібностей хворого з наступною кількісною оцінкою активності РА з використанням комбінованого індексу DAS28. Хворі в якості базисної терапії приймали метотрексат у дозі 12,5±2,5 мг/тиж у комбінації з фолиєвою кислотою. У дослідження не включали пацієнтів, які раніше вживали біологічно активні препарати.

У всіх пацієнтів здійснювали скринінг АГ і класичних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань:

– куріння,

– гіпер- і дисліпідемії (досліджували рівні загальної холестерину – ХС, ліпопротеїдів високої щільності – ХС ЛПВЩ, тригліцеридів – ТГ з розрахунком рівня ліпопротеїдів низької щільності – ХС ЛПНЩ за формулою W.T. Friedewald і співавторів (1972) і коефіцієнта атерогенності – КА,

– надмірної маси тіла (визначається при значенні індексу маси тіла  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>),

– спадковості,

– ЦД.

Діагноз АГ встановлювали при триразовому виявленні підвищення АТ  $>140$  і  $90$  мм рт.ст. (під час госпіталізації або за даними медичної документації).

Для всіх пацієнтів розраховували 10-річний коронарний ризик (ризик розвитку ішемічної хвороби серця – ІХС) за Фрамінгемською шкалою, створеною на підставі даних популяційного дослідження The Framingham Heart Study (Wilson P.W. et al., 1998). Шкала враховує стать, вік, рівень загальної холестерину і ЛПВЩ, рівень АТ, наявність ЦД і статус куріння.

Крім того, розраховували 10-річний фатальний ризик (ризик смерті від ІХС, атеросклерозу мозкових і периферичних артерій) за шкалою SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) (Conroy R.M. et al., 2003). Дана шкала враховує стать, вік, рівень загальної холестерину, систолічний АТ і статус куріння. Ризик фатальних ускладнень за шкалою SCORE вважається низьким, якщо він  $<5\%$ , високим при значенні у діапазоні від  $5\%$  до  $10\%$  і дуже високим, якщо він перевищує  $10\%$ .

В якості додаткових кардіоваскулярних факторів ризику визначали маркери системного запалення, показники системи гемостаза, маркери ушкодження і дисфункції ендотелію.

Концентрацію С-реактивного протеїну (СРП) визначали імунотурбометричним методом з використанням діагностичного набору фірми «BioSystems» на багатфункціональ-

Частота виявлення класичних кардіоваскулярних факторів ризику в обстежених пацієнтів, %

Фактор ризику	Частота виявлення, %
Куріння	11
Гіперхолестеринемія (загальний ХС $\geq 5,0$ ммоль/л)	13
Низький рівень ХС ЛПВЩ (<1 ммоль/л для чоловіків і <1,2 ммоль/л для жінок)	61
Високий рівень ХС ЛПНЩ ( $\geq 3,0$ ммоль/л)	22
Гіпертригліцеридемія (рівень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л)	13
Надмірна маса тіла (ІМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> )	23
Сімейний анамнез раннього розвитку ССЗ	24
Цукровий діабет	1

Таблиця 2

Ліпідний профіль у пацієнтів з РА в осіб групи контролю

Показник	РА	Контроль
Загальний ХС, ммоль/л	4,03 $\pm$ 0,45*	4,87 $\pm$ 0,92
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,47 $\pm$ 0,83	2,71 $\pm$ 0,89
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,99 $\pm$ 0,29*	1,22 $\pm$ 0,36
ТГ, ммоль/л	1,19 $\pm$ 0,40	1,18 $\pm$ 0,84
КА	3,27 $\pm$ 1,21*	2,77 $\pm$ 0,98

Примітка: \* – достовірність зміни показників порівняно з контролем при  $p < 0,05 - 0,001$ .

ному біохімічному аналізаторі «Cobas Fara», фібриногену, тромбоцитів у периферичній крові, активність антитромбіну III, активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) плазми крові за стандартною методикою. Рівні цитокінів у сироватці крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням тест-систем VectorBest Україна відповідно до інструкції виробника. Визначення рівня циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) у периферичній крові, що є маркером пошкодження ендотелію, здійснювали за методикою J. Hladovec (1978). Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою ультразвукової методики визначення ендотеліалізалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) під час проби з механічною стимуляцією кровотоком і нітрогліцерином згідно з рекомендаціями, викладеними в Guidelines for the ultra-sound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery (2002).

Статистичне оброблення отриманих даних включало методи як параметричного, так і непараметричного аналізу. Характер розподілу визначали за критерієм Колмогорова-Смирнова, рівність генеральних дисперсій контролювали за допомогою F-критерію Фішера. Отримані результати представлені у вигляді середніх значень (М)  $\pm$  стандартне відхилення (s) у разі нормального розподілу змінних. Для оцінювання взаємозв'язку між досліджуваними кількісними параметрами застосовувався метод рангової кореляції Спірмена (r).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 45% хворих на РА було зафіксовано АГ, у всіх випадках підвищення АТ не перевищувало II ступінь. Адекватну антигіпертензивну терапію отримували 39,7% пацієнтів. За літературними даними, для осіб з РА характерною є висока поширеність АГ. Показано, що приблизно у 56% осіб з РА без ознак кардіоваскулярної патології систолічний АТ перевищує 140 мм рт.ст., а в дослідженні, проведеному за участю 400 пацієнтів із РА, наявність АГ встановлено у 70,5% пацієнтів. Характерно, що гіпертензія у пацієнтів із РА відрізняється високою резистентністю до терапії, із 60,6% осіб, які перебували на антигіпертензивній терапії, оптимальний контроль АТ був досягнутий тільки у 22% [10].

Результати, які отримані під час проведення скринінгу класичних кардіоваскулярних факторів ризику представлені у табл. 1.

Результати аналізу порушень ліпідного обміну засвідчили високу частоту виявлення зниженого рівня ХС ЛПВЩ (61%) при відносно низькій (13%) частоті виявлення гіперхолестеринемії.

Показники ліпідного профілю обстежених пацієнтів і групи контролю наведені у табл. 2.

У пацієнтів з РА рівень загального холестерину був значно нижче за аналогічний показник осіб групи контролю, а рівні ХС ЛПНЩ і ТГ можна порівняти з відповідними показниками у здорових осіб. Водночас у хворих на РА відзначено значне зниження рівня антиатерогенних ХС ЛПВЩ, що, вірогідно, і є причиною достовірно більшого значення КА порівняно з тим самим показником у контрольній групі.

У більшості проведених на сьогодні досліджень традиційні показники ліпідного спектра крові в осіб із ІХС закономірно не відрізнялися за наявності супутнього РА. При цьому отримані дані далеко не завжди узгоджуються із сучасними уявленнями про патогенез атеросклерозу, а часом і суперечать їм. Так, у більшості досліджень ліпідний профіль (вміст загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ЛПВЩ) в осіб із РА не був істотно порушений навіть у разі різко вираженого атеросклерозу на тлі збільшення концентрації дрібних частинок ЛПНЩ і зниження концентрації дрібних частинок ЛПВЩ, які перебували в прямому кореляційному зв'язку із важкістю захворювання, активністю запалення і вмістом в крові СРП [7, 9]. Подібний проатерогенний фенотип ліпопротеїдів характерний для системного запалення і є закономірним компонентом гострої фази відповіді, що значно підвищує КВР, незалежно від рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ [11].

Середнє значення ІМТ становила 23,4 $\pm$ 4,6 кг/м<sup>2</sup>: у більшості (54%) пацієнтів виявлена нормальна маса тіла (ІМТ – 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), у 21% хворих – дефіцит маси тіла (ІМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>), у 25% хворих – надлишок маси тіла (ІМТ >25 кг/м<sup>2</sup>), у тому числі 5% – ожиріння (ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>). Десятирічний коронарний ризик за Фрамінгемською шкалою у пацієнтів з РА склав 4,0 (від 3,0 до 7,5%), що достовірно нижче відповідного ризику для популяції порівняних статі і віку без РА, обчисленого з урахуванням даних The Framingham Heart

Додаткові кардіоваскулярні фактори ризику в групі хворих на РА

Показник	Контроль	РА
СРП, мг/л	4,2±0,27	11,67±1,52*
ФНП-α, пг/мл	22,4±3,18	35,7±2,67*
Фібриноген, г/л	3,27±1,8	7,2±2,4*
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	245,8±37,2	351,2±26,4
Активність антитромбіну III, %	87,8±8,4	90,6±13,3
АЧТЧ, с	35,1±1,7	27,1±1,5*
ЕЗВД ПА, %	14,72±0,78	12,26±0,56
ЕНВД ПА, %	20,21±2,34	25,86±0,92*
ЦЕК, 10 <sup>4</sup> /л	4,0 [3,5; 7,5]	5,0 [3,0; 8,0]*

Примітка: \* – достовірність зміни показників в порівнянні з контролем при  $p < 0,05 - 0,001$ .

Study – 5,0 (від 3,0 до 11,0%),  $p < 0,05$ . Десятирічний ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE в обстежених пацієнтів становив 1,0 (від 1,0 до 2,0)%, що може вважатися низьким рівнем ризику. При цьому лише у 5 пацієнтів відзначено 10-річний фатальний ризик  $\geq 5\%$  (від 5 до 7%) [1].

Отже, використання тільки класичних факторів ризику дозволяє зробити висновок, що у пацієнтів із РА ризик розвитку ІХС, так само як і ризик фатальних серцево-судинних подій, є низьким, і, як мінімум, порівняним із загальними популяційними показниками.

Це, безумовно, суперечить наведеним даним про підвищену частоту несприятливих серцево-судинних подій у хворих на РА. У зв'язку з цим особливого значення набуває аналіз додаткових кардіоваскулярних факторів ризику (табл. 3).

Рівень СРП  $> 10$  мг/л розглядається в останні роки в якості одного з основних кардіоваскулярних факторів ризику, відзначений у 64% пацієнтів, що цілком закономірно з урахуванням запальної природи РА. У хворих на РА достовірно порівняно з контролем були збільшені рівні ФНП-α ( $p < 0,001$ ).

Самостійна значущість запалення як незалежного механізму атерогенезу показана у дослідженні, в якому рівень СРП менше 1, від 1 до 3 і більше 3 мг/л був показником низького, помірного і високого КВР. Під час аналізу частоти розвитку інфаркту міокарда, інсульту, коронарної васкуляризації або кардіальної смерті у 27 939 практично здорових жінок встановлено, що значення КВР зростає лінійно в діапазоні від 1,0 до 7,6, починаючи від найнижчих цифр вмісту СРП близько 0,5 мг/л до 20 мг/л і вище [15]. А наявність в осіб з РА хронічного системного запалення високої градації визначає підвищену кардіоваскулярну летальність навіть після ефективного контролю таких проатерогенних факторів, як дисліпідемія, гіпертензія, куріння, ЦД [8].

Рівень фібриногену у пацієнтів з РА також цілком очікувано перевищував показник осіб групи контролю ( $p < 0,001$ ). Високим був і середній рівень тромбоцитів, при цьому тромбоцитоз (рівень тромбоцитів більше  $320 \times 10^9$ /л) зафіксовано у 54% пацієнтів. Активність антитромбіну III при РА була зіставна з активністю цього фактора в осіб контрольної групи ( $p > 0,05$ ). АЧТЧ, навпаки, при РА виявилось достовірно нижче ( $p < 0,001$ ). Про наявність взаємозв'язку між активністю системного запалення і змінами у системі гемостазу свідчить значний кореляційний зв'язок рівня СРП і ФНП-α з рівнем фібриногену ( $r = 0,49$  і  $r = 0,52$  при  $p < 0,001$ ), кількістю тромбоцитів ( $r = 0,26$  і  $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), АЧТЧ ( $r = -0,35$  і  $r = -0,42$ ;  $p < 0,01$ ), а також швидкістю осідання еритроцитів з рівнем фібриногену ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ) і АЧТЧ ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ).

Отже, у пацієнтів з РА разом із підвищенням рівня гострофазових показників, що відображають активність системного запалення, відзначається підвищення протромбогенного потенціалу, що проявляється високими рівнями фібриногену і

тромбоцитів, при одночасному зниженні АЧТЧ. Дані зміни можуть сприяти підвищенню ризику тромбозів і пов'язаних з ними несприятливих серцево-судинних подій.

Достовірних відмінностей у рівні ЕЗВД між групами не відзначено, однак кількість пацієнтів зі зниженою ЕЗВД ПА ( $< 10\%$ ) виявилось значущо більшою в групі РА, ніж у групі контролю (47% і 18% відповідно;  $p < 0,01$ ). ЕНВД ПА навпаки, виявилась достовірно більшою у пацієнтів із РА. Вважаємо, що підвищена реактивність судинної стінки у відповідь на нітрогліцерин у пацієнтів з РА може бути непрямим свідченням дефіциту продукції ендогенного оксиду азоту. При вивченні впливу імунозапальних активностей на судинорухову функцію ендотелію відзначена достовірна зворотна кореляційна залежність ЕНВД ПА з ФНП-α ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,01$ ) і СРП ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ). У групі пацієнтів із РА виявлено значущо більший рівень ЦЕК, який є маркером пошкодження ендотелію. Рівень ЦЕК у хворих на РА значущо корелював з ШОЕ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ).

Отже, у пацієнтів із РА відзначаються ознаки пошкодження ендотелію (ЦЕК) і його дисфункції (зниження ЕЗВД ПА фіксують у 47% хворих, а ЕНВД ПА перевищує не тільки ЕЗВД ПА, а й відповідні показники ЕНВД ПА у здорових осіб).

За літературними даними, збільшення жорсткості артеріальної стінки належить до числа незалежних факторів кардіоваскулярної летальності, особливо в осіб з РА [10]. Ці зміни асоціюються з високою активністю системного запалення: збільшенням вмісту в крові його медіаторів – прозапальних цитокінів [5]. Ключова роль запалення у патогенезі розвитку атеросклерозу і ІХС при РА підтверджується значним зниженням кардіоваскулярної і загальної летальності в осіб з важким перебігом РА, яким застосовували терапію з використанням антитіл до ФНП-α. Хоча блокатори ФНП-α не чинили закономірного впливу на традиційні фактори атерогенезу, вміст у крові ХС і ХС ЛПНГ, вони сприяли нормалізації функції ендотелію, відновлювали еластичність судинної стінки, чутливість до інсуліну, зменшували товщину інтими-медіа сонних артерій [7].

## ВИСНОВКИ

1. Ризик розвитку кардіоваскулярної патології і фатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), розрахований з урахуванням тільки класичних факторів ризику, є близьким до загальної популяційних, що суперечить даним клінічних досліджень.
2. Результати аналізу додаткових факторів ризику свідчать про наявність у пацієнтів із РА ознак пошкодження, дисфункції ендотелію і підвищеного протромбогенного потенціалу, які безпосередньо пов'язані з активністю системного запалення.
3. Наявність хронічного системного запалення, дисфункція ендотелію і зміни в системі гемостазу сприяють розвитку високого кардіоваскулярного ризику при РА і, отже, їх необхідно враховувати під час його оцінювання.

Сведения об авторах

**Фуштей Иван Михайлович** – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 24-20-75. E-mail: i\_fushtey@ukr.net

**Подсевахина Светлана Леонтьевна** – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 32-60-09. E-mail: leo\_1968@ukr.net

**Паламарчук Александр Иванович** – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (067) 779-76-30. E-mail: nz\_palamarchuk@ukr.net

**Чабанная Елена Сергеевна** – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (095) 392-85-80. E-mail: elsk08@mail.ru

**Ткаченко Ольга Витальевна** – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 24-09-03. E-mail: tkachenovt@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Березин А.Е. Ревматоидный артрит и кардиоваскулярный риск / А.Е. Березин // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 52 (2). – С. 23–29.
- Горбунова Ю.Н. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) / Ю.Н. Горбунова, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (4). – С. 381–386.
- Удачкина Е.В. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» / Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (4). – С. 449–455.
- Arts E.E. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms / E.E. Arts, C.D. Popa, A.A. Den Broeder [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – № 75. – P. 674–680.
- Babaeva A.R. Low-dose anti-cytokine treatment impacts on heart failure with preserved ejection fraction in active rheumatoid arthritis / A.R. Babaeva, M.N. Usachova, K.S. Solodenkova [et al.] // European Journal of Heart Failure, European Society of Cardiology (ESC). – 2016. – Vol. 18 (S1). – P. 522–563.
- Bernardi S. The Complex Interplay between Lipids, Immune System and Interleukins in Cardio-Metabolic Diseases / S. Bernardi, A. Marcuzzi, E. Pisciani [et al.] // J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19 (12). – P. 4058.
- Chung C.P. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / C.P. Chung, A. Oeser, P. Raggi, T. Sokka // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37 (8). – P. 633–1638.
- Dong Q.T. Impact of glucose and lipid markers on the correlation of calculated and enzymatic measured low-density lipoprotein cholesterol in diabetic patients with coronary artery disease / Q.T. Dong, Y. Gao, N.Q. Wu [et al.] // J. Clin. Lab. – 2018. – Vol. 32 (5). – P. e22399.
- El-Barbary A.M. Effect of atorvastatin on inflammation and modification of vascular risk factors in rheumatoid arthritis / A.M. El-Barbary, M.S. Hussein, E.M. Rageh [et al.] // J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 38 (2). – P. 229–35.
- Foster W. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: Effect of treatment/ W. Foster, D. Carruthers, G.Y.H. Lip, A.D. Blann // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37 (4). – P. 711–716.
- Gwinnutt J.M. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register / J.M. Gwinnutt, D.P.M. Symmons, A.J. MacGregor // Arthritis Research. – 2017. – Vol. 69 (8). – P. 1566–1575.
- Listing J. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab / J. Listing, J. Kekow, B. Manger [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74 (2). – P. 415–421.
- Montgomery J.E. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease / J.E. Montgomery, J.R. Brown // Vasc. Health Risk Manag. – 2013. – Vol. 9. – P. 37–45.
- Navarro-Millan I. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis / I. Navarro-Millan, Shuo Yang, S.L. DuVall // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – № 75 (2). – P. 341–347.
- Pozzi F.S. Plasma kinetics of an LDL-like non-protein nanoemulsion and transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) in patients with rheumatoid arthritis / F.S. Pozzi, R.C. Maranhao, L.K. Guedes [et al.] // J. Clin. Lipidol. – 2015. – Vol. 9 (1). – P. 72–80.
- Vizzardi E. Evaluation of Ascending Aorta Wall in Rheumatoid Arthritis by Tissue and Strain Doppler Imaging During Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy / E. Vizzardi, I. Cavazzana, E. Sciatti [et al.] // Clin. Cardiol. – 2014. – Vol. 37 (12). – P. 738–743.

Статья поступила в редакцию 20.03.2020