

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФЕДОРОВИЧ ХРИСТИНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616-071+616.12-005.4+616.72-002.77+616-08

**ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО
СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ ТА
ОПТИМІЗАЦІЯ ПРИНЦИПІВ ЙОГО КОРЕКЦІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 Охорона здоров'я

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.
Федорович Христина Миколаївна _____

Науковий керівник – Яцишин Роман Іванович, Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор

Івано-Франківськ – 2024

АНОТАЦІЯ

Федорович Х.М. Клініко-лабораторні особливості кардіоваскулярного статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом та оптимізація принципів його корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 Охорона здоров'я). – Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2024.

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена поглибленому вивченню особливостей кардіоваскулярних порушень у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА), шляхом дослідження окремих лабораторних параметрів плазми крові, морфофункціональних показників стану судинної стінки, рівня кардіоваскулярного ризику та їхніх взаємозв'язків. Окрім цього, метою цієї наукової праці є покращення методів ефективного менеджменту патогенетичних елементів кардіоваскулярної патології при РА.

У дисертації представлено вирішення актуальної наукової задачі ревматології щодо оптимізації діагностики та корекції кардіоваскулярного ризику пацієнтів із РА.

Послугуючись результатами комплексного обстеження (клінічного, лабораторного, імуноферментного, інструментального та статистичного), визначено особливості ліпідного профілю пацієнтів із РА з урахуванням активності та тривалості захворювання; вивчено параметри тромбоцитарних індексів у хворих із РА та їхню залежність від активності запального процесу; проаналізовано стан морфофункціонального стану судин у пацієнтів із різною активністю та тривалістю РА; встановлено достовірний взаємозв'язок між фактором фон Віллебранда, міжклітинною молекулою адгезії-1 та змінами морфофункціонального стану судинної стінки; досліджено позитивний ефект комплексної терапії з додаванням вітаміну Д3 та аторвастатину при менеджменті

пацієнтів із РА.

До цього дослідження було залучено 120 пацієнтів із верифікованим діагнозом РА, який був встановлений на основі критеріїв ACR/EULAR 2010 року та наказу МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. У гендерному розподілі переважали жінки (Ж:Ч=2,5:1), середній вік пацієнтів коливався в межах 48 (42-58) років, а тривалість захворювання в середньому становила 7,8 (4,1-18,2) років. Контрольну групу сформували 25 осіб, репрезентативних за статтю та віком. У когорті пацієнтів із РА переважали пацієнти із серопозитивним типом РА (ревматоїдний фактор був позитивним у 78,6% осіб, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду – у 83,2% осіб). За показниками активності РА згідно DAS28 пацієнтів було розподілено на 3 підгрупи, по 40 осіб у кожній. Найбільша частка хворих характеризувалась II рентгенологічною стадією ураження суглобів (47,26% осіб), а II-III клас функціональної недостатності суглобів (ФНС) спостерігався серед 96,5% осіб.

Кожну підгрупу пацієнтів із урахуванням активності РА було поділено на дві частини, по 20 осіб у кожній. Одній частині було призначено базову терапію згідно з Наказом МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. Інші 20 пацієнтів отримували додатково до базової терапії вітамін Д3 (4000 МО/добу) та аторвастатин (40 мг/добу) упродовж 12 послідовних тижнів.

У рамках цієї наукової роботи було вперше досліджено особливості параметрів ліпідограми пацієнтів із РА різної активності та з різною тривалістю анамнезу захворювання; встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків окремих показників ліпідного профілю та клініко-лабораторних параметрів хворих на РА. Було виявлено, що статистично достовірна кореляція середньої сили спостерігалась між серопозитивністю РА за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) та показниками загального холестерину (ЗХС) і коефіцієнта атерогенності (КА) ($r=0,42$, $p<0,05$ та $r=0,45$, $p<0,05$ відповідно). Обернена кореляційна залежність середньої сили була виявлена для ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тривалості перебігу РА ($r=-0,48$, $p<0,05$). Найсильніший кореляційний зв'язок спостерігався між КА та

активністю і тривалістю захворювання у осіб досліджуваної групи ($r=-0,65$, $p<0,05$ та $r=0,62$, $p<0,05$ відповідно).

Уперше було розглянуто взаємозв'язки комплексу таких тромбоцитарних індексів (ТІ), як середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW), тромбоцитокрит (PCT) та співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів (PLR) із активністю РА, а також показником кардіоваскулярного ризику пацієнтів із цим захворюванням. Було досліджено, що MPV та PDW були нижчими у пацієнтів із РА, ніж у здорових осіб. Найнижчі значення MPV та PDW були виявлені у пацієнтів із високою активністю РА ($9,37\pm0,05$ та $18,33\pm0,06$, $p<0,05$ відповідно). Проте параметри PCT та PLR демонстрували протилежну тенденцію. Найвищі показники для цих двох ТІ були визначені у пацієнтів підгрупи DAS28 $>5,1$ і становили $0,39\pm0,02$ та $232,86\pm9,54$ відповідно, $p<0,05$. При перевірці кореляційного зв'язку між ТІ та С-реактивним протеїном (СРП) як показником активності запального процесу, було підтверджено статистично достовірну залежність (MPV: $r=-0,59$, $p<0,05$; PLR: $r=0,72$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,73$, $p<0,05$; PCT $r=0,69$, $p<0,05$). Уперше було встановлено, що найсильніший рівень кореляційної залежності між ТІ та показником кардіоваскулярного ризику був між ТІ та значеннями шкали-калькулятора mSCORE (MPV: $r=-0,64$, $p<0,05$; PLR: $r=0,74$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,75$, $p<0,05$; PCT $r=0,58$, $p<0,05$).

Під час роботи вперше було досліджено асоціацію фактора фон Віллебранда (vWF) з активністю захворювання, його кореляцію із показниками запалення та морфометричними параметрами комплексу інтима-медіа (KIM) у пацієнтів із РА. Найсильніша кореляційна взаємодія була між vWF та значенням ШОЕ та DAS28 ($r=0,564$ та $r=0,573$ відповідно, $p<0,05$). Зростання рівня vWF в плазмі крові було прямо пов'язане з потовщенням KIM більше 0,9 мм [OR 1,1 (1,06-1,2), $p<0,001$]. Площа під кривою робочої характеристики приймача (AUC-ROC) vWF при предикції зростання товщини KIM становила 0,83 (CI 0,74-0,92), $p<0,001$ (Рис. 3.8). При перевірці ймовірності зростання товщини KIM понад 0,9 мм порогова концентрація vWF 22,2 нг/мл характеризувалася 82,5% чутливістю та 70% специфічністю.

Уперше було встановлено значення міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) як предиктора потовщення КІМ сонних артерій у осіб із РА. Параметри чутливості (85%) та специфічності (65%) дають змогу використовувати ICAM-1 як можливий предиктор збільшення товщини КІМ. Варто також зазначити, що AUC-ROC становив 0,797 (CI 0,69-0,90), що є статистично добрим показником. Отже, є підстави сподіватись, що ICAM-1 стане додатковим елементом у моделях предикції кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із РА.

Уперше в рамках цього дослідження вивчено динаміку показників інтерлейкіну-8 (IL-8), vWF та ICAM-1 у пацієнтів із РА до та після призначення базової та комплексної терапії. Згідно з результатами нашої роботи ці параметри характеризувались покращенням в процесі проведення базового терапевтичного втручання (IL-8 до 231,8 (197,6-280,8) пг/мл, після 86,8 (71,5-148,9) пг/мл, $p < 0,001$; vWF до 44,9 (21,55-8,1) нг/мл, після 37,6 (20,7-44,8) нг/мл, $p < 0,005$; ICAM-1 до 366,4 (310,7-434,5) нг/мл, після 257,8 (124,3-294,8) нг/мл, $p < 0,005$). Проте комплексне лікування показало достовірно кращі результати порівняно з базовою терапією (IL-8 81,8 (70,9-140,8) пг/мл, $p < 0,05$; vWF 32,8 (21,4-45,5) нг/мл, $p < 0,05$; ICAM-1 225,7 (105,3-259,6) нг/мл, $p < 0,05$). Морфологічні параметри стану судинної стінки, а саме товщина КІМ у пацієнтів з низькою та високою активністю захворювання, що приймали комплексну терапію, продемонстрували покращення морфометричних показників стану судинної стінки. КІМ $> 0,9$ мм спостерігалась у 7 осіб (35,0%) до та у 4 (20,0%) після комплексного лікування ($p < 0,005$) у пацієнтів з низькою активністю РА, а у групи з високою активністю захворювання у 17 (90%) до терапії та у 16 (80%) після комплексної терапії ($p < 0,05$).

Уперше було доведено, що комплексна терапія із застосуванням вітаміну Д3 та аторвастатину показала кращі результати лікування за ACR50 та ACR70. Частка пацієнтів нереспондерів у групі базової терапії становила 17%, тоді як при комплексній терапії була вдвічі меншою (8%). Найвиразніший терапевтичний ефект згідно з ACR70 спостерігали у 3 осіб (5%), що отримували базову терапію та у 5 пацієнтів (8%) під час комплексного лікування.

Ефективність лікування ACR50 спостерігали у 25% хворих після базового лікування та у 40% осіб, яким призначали комплексну терапію.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, кардіоваскулярний ризик, діагностика, лікування, вітамін Д3, аторвастатин, ліпопротеїни, тромбоцитарні індекси, міжклітинна молекула адгезії-1, фактор фон Віллебранда, імуноферментний аналіз.

SUMMARY

Fedorovych K.M. Clinical and laboratory features of the cardiovascular status of patients with rheumatoid arthritis and optimization of the principles of its correction. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree by specialty 14.01.02 Internal Medicine (22 Health Care). – Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. – Ivano-Frankivsk, 2022.

The thesis is devoted to an in-depth study of the features of cardiovascular disorders among patients with rheumatoid arthritis (RA), by studying individual laboratory parameters of blood plasma, morpho-functional indices of the vascular wall, the level of cardiovascular risk, and their interrelationships. In addition, this scientific work aims to improve the methods of effective pathogenetic management of cardiovascular pathology in RA.

The dissertation presents a solution to the current scientific problem of rheumatology regarding the optimization of diagnosis and correction of cardiovascular risk in patients with RA.

Based on the results of a complex examination (clinical, laboratory, enzyme-linked immunosorbent, instrumental and statistical methods) the following parameters were determined: the lipid profile of patients with RA considering the activity and duration of the disease; the parameters of platelet indices in patients with RA and their dependence on the activity of the inflammatory process; the morpho-functional state of vessels among patients with different activity and duration of RA; a reliable relationship between von Willebrand factor, intercellular adhesion molecule-1 and

changes in the morpho-functional state of the vascular wall; the positive effect of complex therapy with vitamin D and atorvastatin in the management of patients with RA was investigated.

This study involved 120 patients with a verified diagnosis of RA, which was established based on the ACR/EULAR criteria of 2010 and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 263 dated 04/11/2014. The gender distribution was dominated by women (F:M=2,5:1), the average age of patients ranged from 48 (42-58) years, and the average duration of the disease was 7,8 (4,1-18,2) years. The control group was formed of 25 people, representative in terms of gender and age. In the cohort of patients with RA, patients with a seropositive type of RA prevailed (rheumatoid factor was positive in 78,6% of people, antibodies to cyclic citrullinated peptide – in 83,2% of people). According to RA activity indicators according to DAS28, patients were divided into 3 subgroups, 40 people in each. The largest number of patients was characterized by the II radiological stage of joint damage (47,26% of people), and II-III FC was observed among 96,5% of people.

Each subgroup of patients was divided into two parts of 20 people each, taking into account RA activity. One part was prescribed basic therapy by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 263 of April 11, 2014. The other 20 patients received, in addition to the basic therapy, vitamin D (4000 MO/day) and atorvastatin (40 mg/day) for 12 consecutive weeks.

Within the framework of this scientific work, for the first time, the peculiarities of the parameters of the lipid profile of patients with RA of different activity and with different duration of the disease were investigated; the presence of correlational relationships between individual indicators of the lipid profile and clinical and laboratory parameters of patients with RA was established. It was found that a statistically significant correlation of medium strength was observed between the seropositivity of RA according to anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP) antibodies and indicators of total cholesterol (TC) and coefficient of atherogenicity (CA) ($r=0,42$, $p<0,05$ and $r=0,45$, $p<0,05$, respectively). An inverse correlation of medium strength was found for HDL and duration of RA ($r=-0,48$, $p<0,05$). In turn, the strongest

correlation was observed between CA and the activity and duration of the disease among the subjects of the study group ($r=-0,65$, $p<0,05$ and $r=0,62$, $p<0,05$, respectively).

For the first time, the relationships of a complex of such platelet indices (TI) as mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), thrombocytocrit (PCT), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) with RA activity and with a cardiovascular risk index were established. It was investigated that MPV and PDW were lower among RA patients than healthy subjects. The lowest values of MPV and PDW were found among patients with high RA activity ($9,37\pm0,05$ and $18,33\pm0,06$, $p<0,05$, respectively). However, PCT and PLR parameters showed the opposite trend. The highest indicators for these two TIs were determined among patients of the DAS28 $>5,1$ subgroup and were $0,39\pm0,02$ and $232,86\pm9,54$, respectively, $p<0,05$. When checking the correlation between TI and CRP as an indicator of the activity of the inflammatory process, a statistically significant relationship was confirmed (MPV: $r=-0,59$, $p<0,05$; PLR: $r=0,72$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,73$, $p<0,05$; PCT $r=0,69$, $p<0,05$). For the first time, it was established that the strongest level of correlation between TI and the cardiovascular risk indicator was between TI and the values of the mSCORE calculator scale (MPV: $r=-0,64$, $p<0,05$; PLR: $r=0,74$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,75$, $p<0,05$; PCT $r=0,58$, $p<0,05$).

For the first time, the association of von Willebrand factor (vWF) with disease activity, its correlation with indices of inflammation, and morphometric parameters of intima-media thickness (IMT) among patients with RA were investigated. The strongest correlation was between vWF and the value of ESR and DAS28 ($r=0,564$ and $r=0,573$, respectively, $p<0,05$). An increase in the level of vWF in the blood plasma was directly associated with an increase of the IMT greater than 0,9 mm [OR 1,1 (1,06-1,2), $p<0,001$]. The area under the curve of the receiver operating characteristic (AUC-ROC) of vWF when predicting the growth of IMT was 0,83 (CI 0,74-0,92), $p<0,001$ (Fig. 3.8). When testing the probability of IMT increase over 0,9 mm, the vWF threshold concentration of 22,2 ng/ml was characterized by 82,5% sensitivity and 70% specificity.

For the first time, the value of ICAM-1 was established as a predictor of an increase of carotid arteries IMT in individuals with RA. The parameters of sensitivity (85%) and specificity (65%) make it possible to use ICAM-1 as a possible predictor of the increase in the thickness of CIM. It is also noteworthy that the AUC-ROC was 0,797 (CI 0,69-0,90), which is a statistically good indicator. Therefore, there is reason to hope that ICAM-1 will become an additional element in cardiovascular risk prediction models for RA patients.

For the first time, the dynamics of IL-8, vWF, and ICAM-1 indices among patients with RA before and after the appointment of basic and complex therapy were studied. According to the results of this work, these parameters were characterized by an improvement during the basic therapeutic intervention (IL-8 to 231,8 (197,6-280,8) pg/ml, after 86,8 (71,5-148,9), pg/ml, $p < 0,001$; vWF to 44,9 (21,5-58,1) ng/ml, after 37,6 (20,7-44,8) ng/ml, $p < 0,005$; ICAM-1 to 366,4 (310,74-34,5) ng/ml, after 257,8 (124,3-294,8) ng/ml, $p < 0,005$). However, the complex treatment showed significantly better results when compared with basic therapy (IL-8 81,8 (70,9-140,8) pg/ml, $p < 0,05$; vWF 32,8 (21,4-45,5) ng/ml, $p < 0,05$; ICAM-1 225,7 (105,3-259,6) ng/ml, $p < 0,05$). Morphological parameters of the state of the vascular wall, namely the IMT in patients with low and high disease activity who received complex therapy, demonstrated an improvement in the morphometric indices of the state of the vascular wall. IMT $> 0,9$ mm was observed in 7 people (35,0%) before and in 4 (20,0%) after complex treatment ($p < 0,005$) among patients with low RA activity; among the group with high disease activity 17 individuals (90%) had IMT $> 0,9$ mm before and 16 (80%) after complex therapy ($p < 0,05$).

For the first time, it was proved that complex therapy with the use of vitamin D and atorvastatin showed better treatment results according to ACR50 and ACR70. The proportion of non-responders in the group of basic therapy was 17%, while with complex therapy it was half as low (8%). The most pronounced therapeutic effect according to ACR70 was observed among 3 people (5%) who received basic therapy and among 5 patients (8%) during complex treatment. The effectiveness of ACR50 treatment was observed among 25% of patients after basic treatment and among 40%

of people who were prescribed complex therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, diagnosis, treatment, vitamin D, atorvastatin, lipoproteins, platelet indices, intercellular adhesion molecule-1, von Willebrand factor, ELISA.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал. 2022;88 (2): 55-9. DOI: 10/32471/rheumatology.2707-6970.8817186 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).
2. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2022; 89-90 (3-4): 48-54/ DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17436 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).
3. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2021;86(4):52-6. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).
4. Fedorovych K, Yatsyshyn R. Von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal. 2023;30(1):E202311 DOI: 10.21802/gmj.2023.1.1 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Фактор фон Віллебранда у фокусі атеросклеротичного ураження судин серед пацієнтів з ревматоїдним артритом. Тези науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум—2022 з міжнародною участю», 26 – 28 жовтня 2022 р.
6. Федорович ХМ, Яцишин РІ, Доскалюк БВ. Інтерпретація тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Тези VIII Національного конгресу ревматологів України, що проводиться спільно з Європейським альянсом асоціацій ревматологів (EULAR) 26 – 29 жовтня 2021 р.
7. Fedorovych K, Yatsyshyn R, Doskaliuk B. AB0406 Lipid-lowering therapy in the treatment profile of the rheumatoid arthritis patients. Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:1331. [DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3076/]

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПЕРЕБІГ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ФОКУСІ РОЗВИТКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).	25
1.1 Сучасні уявлення про ревматоїдний артрит та коморбідну кардіоваскулярну патологію: епідеміологія, особливості перебігу та методи діагностики.	25
1.2 Основні дані про патогенез розвитку уражень кардіоваскулярної системи, асоційованих із ревматоїдним артритом.	34
1.3 Ведення хворих на ревматоїдний артрит у комбінації з кардіоваскулярними захворюваннями: ключові рекомендації.	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	47
2.1 Клінічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит.	47
2.1.1 Біоетичні стандарти.	52
2.2 Методика лабораторних досліджень хворих на ревматоїдний артрит та визначення їх кардіоваскулярного ризику.	53
2.2.1 Методи дослідження клініко-демографічних показників, інтенсивності больового синдрому та індексу активності ревматоїдного артриту.	53
2.2.2 Методи дослідження гострофазових показників, тромбоцитарних індексів та цитокінового профілю.	60
2.2.3 Методи дослідження ліпідного спектру крові, визначення кардіоваскулярного ризику та функціонального стану ендотелію.	61
2.2.4 Методи інструментальної діагностики стану суглобів та структурно-функціонального стану судинної стінки.	62
2.3 Способи лікування ревматоїдного артриту в поєднанні з кардіоваскулярною патологією.	64

	13
2.4 Методи статистичного аналізу результатів досліджень.	65
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ	
КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УРАЖЕНЬ НА ФОНІ ПЕРЕБІГУ	67
РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ.	
3.1 Клінічна характеристика перебігу ревматоїдного артриту в комбінації з кардіоваскулярною патологією.	67
3.2 Зміни лабораторних даних показників ліпідограми, запального синдрому та розгорнутого аналізу крові.	75
3.3 Детальна характеристика морфофункціональних показників стану ендотелію.	89
РОЗДІЛ 4. ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО	
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА	105
КАРДІОВАСКУЛЯРНУ ПАТОЛОГІЮ.	
4.1 Оцінка ефективності традиційних засобів базової терапії у хворих на ревматоїдний артрит та кардіоваскулярну патологію.	105
4.2 Оцінка ефективності базової терапії в комбінації з аторвастатином та вітаміном ДЗ у хворих на ревматоїдний артрит та кардіоваскулярну патологію.	112
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ	
РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	126
ВИСНОВКИ.	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.	147
ДОДАТКИ.	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВСА – внутрішня сонна артерія

ГКС – глюкокортикостероїди

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчі інтервали

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЗОАЗП/ЗОАЗЛ – загальна оцінка активності захворювання пацієнтом/лікарем

ЗСА – загальна сонна артерія

ЗХС – загальний холестерин

КА – коефіцієнт атерогенності

КБС – кількість болючих суглобів

КІМ – комплекс інтима-медіа

КНС – кількість набряклих суглобів

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

МТ – метотрексат

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

РА – ревматоїдний артрит

РФ – ревматоїдний фактор

САТ – систолічний артеріальний тиск

СРП – С-реактивний протеїн

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССУ – серцево-судинні ускладнення

ТІ – тромбоцитарні індекси

ТГ – тригліцериди

ФНП- α – фактор некрозу пухлин-альфа

ФНС – функціональна недостатність суглобів

ХМПРП – хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати

ЦД – цукровий діабет

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ACR (American College of Rheumatology) – Американський коледж ревматологів

DAS28 – індекс активності захворювання з урахуванням 28 суглобів

JAK – янус-кіназа

ESC (European society of cardiologist) – Європейська асоціація кардіологів

EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) – Європейський альянс ревматологічних асоціацій

ICAM-1 – міжклітинна молекула адгезії-1

IL – інтерлейкін

MPV – середній об'єм тромбоцитів

PCT – тромбоцитокрит

PDW – ширина розподілу тромбоцитів

PLR – співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів

vWF – фактор фон Віллебранда

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ревматоїдний артрит (РА) – це системне автоімунне захворювання, яке характеризується хронічним прогресивним перебігом, викликаючи ерозивно-деструктивні зміни в суглобах та залучаючи до патогенезу внутрішні органи та системи організму. Це захворювання трапляється приблизно у 1% загальної популяції, оскільки є однією з найпоширеніших ревматологічних патологій.

Одним із ключових аспектів прогресування РА є виражене зниження якості життя та інвалідизація пацієнтів. За даними Н.М. Шуби, 16% хворих на РА втрачають свою працездатність через 5 років від початку захворювання. Такі невтішні результати спостерігаються навіть у пацієнтів, які дотримуються стандартних методик лікування базовими препаратами [19]. При агресивній формі захворювання майже 90% пацієнтів стають непрацездатними впродовж 20 років, що становить 15 – 20% від загальної когорти людей із непрацездатністю [19].

Наступною характерною особливістю перебігу РА є індукція ураження серцево-судинної системи. Згідно з даними систематичного аналізу 50-ти клінічних досліджень (за Sokka T, Abelson B та Pincus T.), які включали 91 618 пацієнтів і 33 250 задокументованих випадків смерті, серцево-судинні захворювання (ССЗ) становили найбільшу частку причин передчасної смерті при РА [203]. Показники смертності від ССЗ досягли 39,6% від загальної кількості. У двох великих метааналізах (за Avina-Zubieta JA та ін.), учасниками яких були понад 150 000 пацієнтів, РА асоціювався з підвищенням ризику серцево-судинних подій на 48% (відносний ризик 1,48; 95% довірчий інтервал 1,36-1,62) та на 50% вищою частотою смертності від ССЗ (стандартизований коефіцієнт смертності 1,50; 95% довірчий інтервал 1,39-1,61) порівняно із загальною популяцією [34].

Механізми, що пов'язують РА та ССЗ, включають спільні медіатори запалення, посттрансляційні модифікації пептидів / білків та подальшу імунну

відповідь, зміни складу та функції ліпопротеїдів, підвищений оксидативний стрес та дисфункцію ендотелію. Незважаючи на все більше розуміння цих механізмів та їхню складну взаємодію зі звичайними серцево-судинними факторами ризику, оптимальні підходи до стратифікації ризику, профілактики та лікування в контексті РА залишаються невідомими.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0115U000995) та кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені акад. Є.М. Нейка «Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування методів медичної реабілітації курорту «Моршин» у лікуванні захворювань внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0121U111673). Здобувачка є співвиконавцем тем.

Мета дослідження: підвищити ефективність менеджменту пацієнтів із ревматоїдним артритом та кардіоваскулярним ризиком шляхом оптимізації діагностики та лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити рівень кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом.
2. Вивчити особливості показників лабораторних даних ліпідограми, запального синдрому та розгорнутого аналізу крові залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту.
3. Оцінити морфофункціональні зміни ендотелію судин у пацієнтів із ревматоїдним артритом.
4. Обґрунтувати доцільність проведення комплексної терапії у пацієнтів із ревматоїдним артритом та низьким/помірним кардіоваскулярним ризиком.

Вирішення поставлених завдань здійснювалось шляхом обстеження та

лікування хворих на РА із супутнім кардіоваскулярним ризиком. Дослідження проводилося на базі кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені акад. Є.М. Нейка ІФНМУ (міжкафедральна лабораторія), кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я ІФНМУ, ревматологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» м. Івано-Франківська, де є необхідні умови для його здійснення.

Об'єкт дослідження – патогенетичні особливості кардіоваскулярної патології при РА.

Предмет дослідження – клінічні та лабораторно-інструментальні параметри патогенезу кардіоваскулярної патології при РА та способи їхньої корекції.

Методи дослідження.

1. Загально-клінічне обстеження хворих: збір скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивне обстеження хворих.

2. Для об'єктивізації даних використали наступні опитувальники та шкали: візуальна аналогова шкала (ВАШ), DAS28, Анкета оцінки здоров'я та Індекс інвалідності (HAQ-DI).

3. Лабораторні методи:

- загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість тромбоцитів (Plt), середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW) та тромбоцитокрит (PCT), а також співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів (PLR);

- біохімічні (ревматоїдний фактор (РФ), С-реактивний протеїн (СРП), загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП);

- імуноферментні:

- міжклітинна молекула клітинної адгезії-1 (ICAM-1);
- фактор фон Віллебранда (vWF);

- Інтерлейкін-8 (IL-8).

- 4. Інструментальні методи обстеження:

- рентгенологічне (рентгенографія суглобів);
 - ультразвукова діагностика (визначення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій).

- 5. Статистичні методи: варіаційно-статистичний аналіз для оцінки ступеня достовірності результатів здійснюватиметься за допомогою програми IBM SPSS Statistic.

- Дизайн дослідження:**

- 120 пацієнтів із ревматоїдним артритом, яких було розподілено наступним чином:

- I група – хворі на РА із низьким ступенем активності (за DAS28) – 40 пацієнтів.

- З них:

- 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263;
 - 20 пацієнтів отримували базову терапію та додатково вітамін Д3 (4000 МО/добу) та аторвастатин (40 мг/добу).

- II група – хворі на РА із помірним ступенем активності (за DAS28) – 40 пацієнтів.

- З них:

- 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263;
 - 20 пацієнтів отримували базову терапію та додатково вітамін Д3 (4000 МО/добу) та аторвастатин (40 мг/добу).

- III група – хворі на РА із високим ступенем активності (за DAS28) – 40 пацієнтів.

- З них:

- 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263;

- 20 пацієнтів отримуватимуть базову терапію та додатково вітамін ДЗ (4000 МО/добу) та аторвастатин (40 мг/добу).

Наукова новизна результатів дослідження.

Уперше вивчено особливості параметрів ліпідограми пацієнтів із РА з урахуванням різної активності та тривалості анамнезу захворювання; встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків окремих показників ліпідного профілю та клініко-лабораторних параметрів хворих на РА. Було встановлено, що серопозитивність РА за антитілами до АЦЦП та показник ЗХС і КА проявляли між собою статистично достовірну кореляцію середньої сили ($r=0,42$, $p<0,05$ та $r=0,45$, $p<0,05$ відповідно). Обернений кореляційний зв'язок середньої сили був підтверджений для ЛПВЩ та тривалості перебігу РА ($r=-0,48$, $p<0,05$). Найсильніша кореляційна залежність спостерігалася між КА та активністю і тривалістю захворювання у осіб досліджуваної групи ($r=-0,65$, $p<0,05$ та $r=0,62$, $p<0,05$ відповідно).

Уперше було досліджено взаємозв'язки MPV, PDW, PCT та PLR із активністю РА та показником кардіоваскулярного ризику пацієнтів із цим захворюванням. Було встановлено, що MPV та PDW були нижчими у пацієнтів із РА порівняно зі здоровими особами. Найнижчі значення MPV та PDW були виявлені у пацієнтів із високою активністю РА ($9,47\pm0,85$ та $18,53\pm0,74$, $p<0,05$ відповідно). Проте параметри PCT та PLR демонстрували найвищі показники у пацієнтів підгрупи DAS28 $>5,1$ і становили $0,34\pm0,08$ та $212,86\pm89,54$ відповідно, $p<0,05$. При перевірці кореляційного зв'язку між ТІ та СРП було підтверджено статистично достовірну залежність (MPV: $r=-0,59$, $p<0,05$; PLR: $r=0,72$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,73$, $p<0,05$; PCT $r=0,69$, $p<0,05$). Уперше було встановлено, що найсильніший рівень кореляційної залежності між ТІ та показником кардіоваскулярного ризику був між ТІ та значеннями шкали-калькулятора mSCORE (MPV: $r=-0,64$, $p<0,05$; PLR: $r=0,74$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,75$, $p<0,05$; PCT: $r=0,58$, $p<0,05$).

Під час роботи вперше було досліджено асоціацію vWF з активністю захворювання, його кореляцію з показниками запалення та морфометричними

параметрами комплексу інтима-медіа (KIM) у пацієнтів із РА. Найсильніша кореляційна взаємодія була між vWF та значенням ШОЕ та DAS28 ($r=0,564$ та $r=0,573$ відповідно, $p<0,05$). Зростання рівня vWF у плазмі крові було прямо пов'язане з потовщенням KIM більше 0,9 мм [OR 1,1 (1,06-1,2), $p<0,001$]. Площа під кривою робочої характеристики приймача (AUC-ROC) vWF при предикції зростання товщини KIM становила 0,83 (CI 0,74-0,92), $p<0,001$. При перевірці ймовірності зростання товщини KIM понад 0,9 мм, порогова концентрація vWF 22,2 нг/мл характеризувалася 82,5% чутливістю та 70% специфічністю.

Уперше було встановлено значення ICAM-1 як предиктора потовщення KIM сонних артерій у осіб із РА. Параметри чутливості (85%) та специфічності (65%) дають змогу використовувати ICAM-1 як можливий предиктор збільшення товщини KIM. Варто також зазначити, що AUC-ROC становив 0,797 (CI 0,69-0,90), що є статистично добрим показником.

Уперше в рамках цього дослідження вивчено динаміку показників IL-8, vWF та ICAM-1 у пацієнтів із РА до та після призначення базової та комплексної терапії. Дані параметри характеризувались покращенням у процесі проведення базового терапевтичного втручання (IL-8 до 231,8 (197,6-280,8) пг/мл, після 86,8 (71,5-148,9) пг/мл, $p<0,001$; vWF до 44,9 (21,5-58,1) нг/мл, після 37,6 (20,7-44,8) нг/мл, $p<0,005$; ICAM-1 до 366,4 (310,7-434,5) нг/мл, після 257,8 (124,3-294,8) нг/мл, $p<0,005$). Проте комплексне лікування показало достовірно кращі результати при порівнянні з базовою терапією (IL-8 81,8 (70,9-140,8) пг/мл, $p<0,05$; vWF 32,8 (21,4-45,5) нг/мл, $p<0,05$; ICAM-1 225,7 (105,3-259,6) нг/мл, $p<0,05$). Морфологічні параметри стану судинної стінки, а саме товщина KIM у пацієнтів з низькою та високою активністю захворювання, що приймали комплексну терапію, продемонстрували покращення морфометричних показників стану судинної стінки. KIM $>0,9$ мм спостерігалась у 7 осіб (35,0%) до та у 4 (20,0%) після комплексного лікування ($p<0,005$) у пацієнтів з низькою активністю РА; а в групі з високою активністю захворювання у 17 (90%) до терапії та у 16 (80%) після комплексної терапії ($p<0,05$).

Уперше було доведено, що комплексна терапія із застосуванням вітаміну

ДЗ та аторвастатину показала кращі результати лікування за ACR50 та ACR70. Частка пацієнтів, що не відповіли на лікування у групі базової терапії становила 17%, тоді як при комплексній терапії була вдвічі меншою (8%). Терапевтичний результат, який відповідав критеріям ACR70, був зафіксований у 3 осіб (5%), що отримували базову терапію та у 5 пацієнтів (8%) під час комплексного лікування. Ефективність лікування ACR50 спостерігали у 25% хворих після базового лікування та у 40% осіб, яким призначали комплексну терапію.

Практична цінність дослідження.

За результатами цієї НДР:

- обґрунтовано необхідність динамічного контролю за показниками кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із РА;
- проаналізовано особливості показників ліпідного профілю залежно від ступеня активності РА;
- сформульовано програму клінічної та морфофункціональної оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із РА;
- запропоновано методику корекції кардіоваскулярної патології асоційованої із РА.

Впровадження матеріалів дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу клінічних кафедр закладів вищої медичної освіти України та клінічну роботу профільних відділень та закладів охорони здоров'я.

Результати цього дисертаційного дослідження впроваджені в лікувальний процес ревматологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (затв. 24 липня 2023 р.); терапевтичного відділення КНП «Богородчанська центральна лікарня» Богородчанської селищної ради (затв. 28 червня 2023 р.); терапевтичного відділення КНП «Калуська міська лікарня Калуської міської ради» (затв. 05 вересня 2023 р.); ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради (затв. 01 травня 2023 р.).

Основні наукові та практичні положення дисертації використовуються в

навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (затв. 03 травня 2023 р.); кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (затв. 13 травня 2023 р.)

Особистий внесок здобувача. Ця дисертаційна робота є самостійною науковою працею авторки. Дисертанткою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук і аналіз літературних джерел за тематикою дослідження, проведено клінічні дослідження, статистично проаналізовані одержані результати. Самостійно оформлено всі розділи дисертаційної роботи. Основні наукові положення сформульовані автором разом із науковим керівником. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь дисертантки є визначальною. Лабораторні дослідження виконані на базі міжкафедральної лабораторії кафедри внутрішньої медицини №1 імені академіка Є.М. Нейка (свідоцтво МОЗ України № 085/20) та клініко-діагностичної лабораторії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Інструментальні – на базі рентгенологічного відділення та відділення УЗД та функціональної діагностики КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Апробація матеріалів дисертації.

Основні результати цієї дисертаційної роботи були презентовані на науково-практичних конференціях:

VIII Національний конгрес ревматологів України, що проводиться спільно з Європейським альянсом асоціацій ревматологів (EULAR). (Київ, Україна, 26 – 29 жовтня 2021 р.);

Annual European Congress of Rheumatology, EULAR-2022. (Kopenhagen, Denmark, 2022);

«Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю». (Київ, Україна, 26 – 28 жовтня 2022 р.).

Публікації.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць: 4 статті –

у фахових наукових виданнях України, 1 з яких – у періодичному науковому виданні, що індексується у наукометричній базі Web of Science, 3 тези – у матеріалах наукових конгресів та конференцій.

Структура і обсяг дисертації.

Дисертаційна робота написана українською мовою на 200 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 117 сторінок) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, двох розділів оригінальних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що нараховує 253 покликання (з них 233 латиницею), додатків. Дисертація містить 39 таблиць та проілюстрована 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПЕРЕБІГ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У Фокусі розвитку кардіоваскулярної патології (Огляд ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про ревматоїдний артрит та коморбідну кардіоваскулярну патологію: епідеміологія, особливості перебігу та методи діагностики

Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне системне автоімунне захворювання, що характеризується симетричним ураженням периферичних суглобів, асоційованими позасуглобовими проявами, непрацездатністю та підвищеною смертністю при неадекватному лікуванні. Розглядаючи це захворювання з епідеміологічної точки зору, варто звернути увагу на те, що РА визначається набором критеріїв, які можна підтвердити за допомогою об'єктивних тестів разом із історією хвороби конкретного пацієнта та клінічним обстеженням [27].

За останні два десятиліття зміни парадигми діагностики та лікування РА були революційними завдяки більш глибокому розумінню патогенетичних механізмів і розробці нових цільових методів лікування. Сироваткові антитіла до АЦЦП і РФ відіграють роль прогностичних біомаркерів, оскільки їх регулярно перевіряють у пацієнтів із підозрою на РА [26].

Більшість попередніх епідеміологічних досліджень у західних країнах проводилися з використанням критеріїв класифікації 1987 року [25]. Коли критерії класифікації РА були змінені в 2010 році, оцінки поширеності РА зросли [117, 228]. Здебільшого показники зросли через співвідношення нових випадків та поширеності, оскільки критерії 2010 року підвищили шанси на раннє виявлення захворювання [37, 117]. Теоретично перебіг РА можна розділити на ранню та виражену форми. Прийнято вважати, що «ранній РА» — це перші роки після клінічного дебюту. Консенсусу щодо терміну «виражений РА» на відміну від РА загалом наразі немає [197]. Якщо прийняти визначення раннього

захворювання, то виражене захворювання має, таким чином, стосуватися усіх пацієнтів із РА з тривалістю захворювання понад 1-2 роки, незалежно від наявності клінічного чи рентгенологічного ураження суглобів [197].

Визначення «вираженого РА» тісно пов'язане з парадигмою «вікна можливостей», згідно з якою лікування, розпочате на ранній стадії захворювання, може бути більш успішним, ніж лікування, розпочате пізніше після встановлення діагнозу захворювання. «Ранній» означає не лише нещодавно виникле клінічне захворювання, але й короткочасну активність запалення суглобів, яка на цій стадії може зникнути без подальших наслідків або принаймні зменшитися до мінімуму за умови адекватного лікування. З іншого боку, термін «виражений» означатиме, що запалення досягло вищого та стійкого мінімального рівня активності, який, імовірно, збережеться незалежно від терапії, яка застосовуватиметься. Крім того, поняття «вираженого» РА, як правило, включатиме не лише ураження суглобів, а й різноманітні супутні захворювання з їх ускладненнями, такими як серцево-судинні захворювання (ССЗ), які можуть виникнути як наслідок хронічного запалення [225].

Поширеність РА у різних частинах земної кулі оцінювалась численними дослідженнями. Були вжиті значні зусилля для систематичного визначення глобального тягаря цього захворювання. Одні джерела стверджують, що індекс поширення РА коливається від 0,5% до 2%, а частота та поширеність РА в два-три рази вища серед жінок, ніж чоловіків [27]. Інші ж дослідження оцінили глобальну поширеність РА в 0,24% (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,23-0,25), без помітних змін з 1990 по 2010 рік [63]. Слід зазначити, що існують незначні варіації, від вищих показників у країнах північних широт до нижчих у тропічних країнах, а також нижчих оцінок (або заниження) у деяких країнах Африки та Азії [63].

У європейських країнах поширеність є встановленою досить чітко, хоча методологічні підходи можуть дещо відрізнятися. Наприклад, у телефонному опитуванні в Іспанії поширеність РА була оцінена у 0,9% населення (95% ДІ: 0,7-1,3) [196], тоді як у 2000 році дослідження на основі перепису виявило

поширеність 0,5% населення (95% ДІ: 0,3 до 0,9) [56]. Watko та ін. [39] виявили подібні показники поширеності в Польщі [0,9% (95% ДІ: 0,6-1,2)], а дослідження у Франції виявило поширеність на рівні 0,31%, з вищими показниками в південних регіонах [189]. Цифри в Італії досить схожі – 0,41% (85% ДІ: 0,38 до 0,44) [187]. Дослідження поширеності РА в Сербії встановило показник 0,35% [253], а інше дослідження в Литві показало поширеність на рівні 0,55% [63]. Поширеність РА в Північній Америці коливається від 0,6% у США та 0,9% у Канаді до дуже високих оцінок серед корінного населення (наприклад, 5,3% серед піма, 6,8% серед чиппева та 2,4% серед кума) [63,168].

Вітчизняні дані стосовно захворюваності та поширеності РА різняться між собою, адже системних епідеміологічних досліджень в Україні досі проведено не було. В Україні, за результатами аналізу медико-статистичних показників, проведеного відділом медичної статистики Міністерства охорони здоров'я, вдалося встановити абсолютні показники поширеності – 116492 хворих, а також захворюваності на РА – 6190 осіб. Варто також зазначити, що 52 000 пацієнтів – це особи працездатного віку, що робить РА вагомим соціо-економічним тягарем. Хоча ці дані були оприлюднені станом на 2010 рік [10]. Інші ж джерела надають дещо відмінні дані щодо частоти РА серед населення України. Цей показник коливається від 0,4 до 1,4% населення, а в перерахунку кількості випадків цього захворювання на 100 тис. осіб становить 288 [6, 11, 72]. Підтвердженням є факт вищої в 3-4 рази частоти РА серед жінок, порівнюючи з чоловіками. Щоправда, при аналізі пацієнтів із серопозитивним РА та осіб старшої вікової групи показники гендерної відмінності згладжуються [11, 72].

Регіональні відмінності в поширеності РА можна пояснити генетичними факторами та факторами навколишнього середовища, такими як паління або поширеність ожиріння, а також іншими факторами, що можуть впливати на репрезентативність вибірки досліджень. Крім того, у випадку РА слід також враховувати перебіг самого захворювання. Наприклад, недиференційований артрит, інші ревматичні захворювання із симптомами, подібними до симптомів РА, можуть бути неправильно інтерпретовані.

Епідеміологічні дослідження захворюваності на РА здебільшого зосереджуються лише на недавно виниклому артриті. Це пояснюється тим, що захворюваність враховує нові (інцидентні) випадки, а виражений РА – це вже «консолідовані», старі або поширені випадки [225]. Складність полягає у тому, що значна кількість пацієнтів можуть фактично перебувати в стані ремісії під час проведення епідеміологічного дослідження поширеності РА, що ускладнює епідеміологічний підрахунок. Усі ці методологічні аспекти підкреслюють труднощі при спробі провести дослідження поширеності вираженого РА.

Пацієнти із РА мають вищий ризик смертності, порівняно з загальною популяцією. Незважаючи на зниження цього показника після очевидного покращення стратегії лікування та поглиблення знань про перебіг захворювання, дослідження протягом останніх 50 років постійно спостерігали ризик смертності пацієнтів із РА в 1,5 раза вищий, ніж у загальній популяції [18]. Залежно від типу когорти та її характеристик, стандартизовані оцінки коефіцієнта смертності варіювали. Середній рівень смертності пов'язаної з РА, оцінений у 2,7/100 людино-років (95% ДІ: 2,1–2,6) [63]. Спостережувані показники смертності збільшуються з часом і віком, тому тягар смертності при РА явно лежить на вираженому РА, а не на ранній стадії захворювання.

Найпоширенішими причинами смертності серед хворих на РА є ССЗ, респіраторні захворювання та інфекції. ССЗ чітко переважають серед причин смерті при РА, частково у зв'язку зі збільшенням традиційних факторів ризику, але також і у зв'язку із персистенцією хронічного запалення [48, 159, 164]. Хоча було відмічено, що раннє захворювання дійсно несе ризик ССЗ навіть до початку артрити [111], частота серцево-судинних подій і пов'язана з ними смертність виникають пізніше, головним чином при неконтрольованому захворюванні. Саме тому показники смертності можуть бути модифікованими за допомогою терапії [243]. Це твердження можна проілюструвати зниженням надмірної смертності внаслідок ССЗ до досягнення очікуваних показників у когортах РА клініки Майо між 1980 і 2007 роками [67].

Зважаючи на попередні твердження, зрозумілим є приділення найбільшій

уваги впродовж останніх десятиліть саме ССЗ та факторам їх ризику. Більшість опублікованих досліджень спостерігали підвищену поширеність ССЗ і факторів ризику ССЗ (дисліпідемія, гіпертонія, куріння, ожиріння та цукровий діабет (ЦД) порівняно з очікуваними показниками. ССЗ є поширеними в усіх регіонах реєстру CORRONA (реєстр РА пацієнтів із США, Західної Європи та інших регіонів), при цьому найвища стандартизована поширеність ССЗ була в учасників із Північної Америки, а найнижча – в Індії. Стандартизована поширеність будь-якої попередньої серцево-судинної події у пацієнтів зі Східної Європи (18,6%) була більш ніж удвічі вищою, ніж у пацієнтів зі США (8,5%), більш ніж у 3 рази вищою, ніж у пацієнтів із Латинської Америки (5,7%), і більш ніж у 7 разів вище від індійських учасників (2,4%) [164].

При аналізі поширеності традиційних факторів ризику ССЗ, пов'язаних із РА, у чотирьох досліджуваних регіонах виявлено значні відмінності. Пацієнти з Латинської Америки та Східної Європи частіше повідомляли про сімейний анамнез раннього інфаркту міокарда (ІМ) або інсульту, ніж пацієнти зі США чи Індії. Більшість пацієнтів у всіх регіонах, крім Індії, мали надлишкову вагу або ожиріння; 39% у США, 24,9% у Латинській Америці, 27,1% у Східній Європі та 12,9% в Індії ($p < 0,001$). Учасники дослідження зі Східної Європи мали найвищу стандартизовану поширеність гіпертонії, гіперліпідемії та ЦД і загалом мали високий індекс маси тіла (ІМТ) (хоча не такий високий, як у США) [164]. Дослідження COMORA спостерігало рівень поширеності гіпертензії у пацієнтів із РА у 40,4% [76]. Згідно з результатами метааналізу, артеріальна гіпертензія не є вищою у пацієнтів із РА, ніж у пацієнтів без ревматичних захворювань (відносний ризик 1,09, 95% ДІ: від 0,91 до 1,31) [72]. Що стосується куріння, то у пацієнтів із РА спостерігається вища поширеність курців порівняно з контрольною групою [164]. Хоча ця відмінність не є такою вираженою, якщо порівняти з іншими запальними захворюваннями, такими як запальні захворювання кишечника або псоріаз, що підкреслює прямий зв'язок між курінням і запаленням. Захворювання серцево-судинної системи явно впливають на прогноз, враховуючи його чіткий зв'язок зі смертністю.

Класичним клінічним проявом РА є симетричний поліартрит із ураженням суглобів кистей і стоп, який має хронічний персистуючий перебіг. Незважаючи на такий класичний фенотип, клінічна картина та тяжкість подальшого перебігу захворювання варіюють між пацієнтами. Деякі пацієнти мають дуже гострий початок поліартриту, але більш поширеним є поступовий і прихований початок. Типовими суглобовими симптомами та ознаками є біль у суглобах, скутість і набряк. Через різноманітність симптомів, які можуть бути присутніми, особливо на ранній стадії захворювання, і оскільки немає окремого симптому чи ознаки, специфічної для РА, діагноз ґрунтується на комбінації симптомів і ознак. Ці симптоми часто також поєднуються з типовими результатами додаткових досліджень. Таким чином, клінічна експертиза відіграє важливу роль у діагностичному процесі окремих пацієнтів.

Існує суттєва різниця між діагностикою РА та класифікацією цього захворювання. Діагностичних критеріїв РА не існує, але процес діагностики спрямований на встановлення правильного діагнозу у переважної більшості окремих пацієнтів, оскільки наявність діагнозу, як правило, пов'язана з терапевтичним втручанням. Критерії класифікації РА існують і вони спрямовані на визначення однорідної групи пацієнтів для клінічних та епідеміологічних досліджень.

Склад критеріїв класифікації РА змінювався з часом. Крім того, змінився підхід до формулювання критеріїв. Для критеріїв Американської ревматологічної асоціації (ARA) 1958 року використовувалися дані 332 північноамериканських випадків; для критеріїв ACR 1987 року було використано 262 пацієнти із РА та 262 контрольних суб'єкти з ревматичними захворюваннями, відмінними від РА; а для критеріїв EULAR/ACR 2010 року використовувалися дані 2000 європейських і північноамериканських пацієнтів із раннім артритом (недиференційований артрит і РА) [28, 54, 161]. Критерії 1958 року класифікували пацієнтів з різними ступенями ризику (тобто класичний РА, визначений РА, імовірний РА та можливий РА). У 1987 році метою було сформулювати чіткий список із меншою кількістю критеріїв, який був би більш

конкретним, ніж критерії 1958 року. Це призвело до створення набору із семи пунктів, які дали більш суворе визначення РА замість широкого спектру захворювань, визначених критеріями 1958 року. У 2010 році мета полягала в тому, щоб класифікувати пацієнтів на ранніх стадіях перебігу захворювання, що дозволило б включити пацієнтів на більш ранній стадії в клінічні випробування, бажано до розвитку структурного пошкодження.

Критерії 2010 року відрізняються від критеріїв 1987 року в декількох аспектах. Пацієнти із РА можуть бути верифікованими на більш ранніх термінах за критеріями 2010 року, ніж за критеріями 1987 року [54, 228]. Змінився також розрахунковий рівень захворюваності [108]. Хоча захворюваність на РА за критеріями 2010 року є вищою, ніж за критеріями 1987 року, після перших 5 років захворювання ця різниця відсутня.

Порівняння віддалених результатів пацієнтів, класифікованих як РА відповідно до критеріїв 1987 або 2010 років, виявило, що результати захворювання в пацієнтів, які відповідають критеріям 2010 року, легші, ніж у пацієнтів, які відповідають критеріям 1987 року [52]. Крім того, цей висновок свідчить про те, що критерії 2010 року включають не лише пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, але також можуть включати пацієнтів, які є «хибно позитивними».

Спостерігалось й протилежне – пацієнти з типовим РА, які відповідали критеріям 1987 року, були негативними за критеріями 2010 року. Це спостереження було зумовлено залученням групи антитіл АЦЦП до класифікаційних критеріїв. Згідно з критеріями 2010 року, АЦЦП-негативні пацієнти повинні мати більше 10 залучених суглобів, щоб відповідати критеріям, тоді як АЦЦП-позитивні пацієнти можуть відповідати критеріям за наявності одного залученого суглоба.

Складнощі в діагностиці та класифікації стосуються не лише РА як основної патології, а й визначення можливих загрозливих коморбідностей. Відносний вплив традиційних факторів серцево-судинного ризику (чоловіча стать, куріння, ішемічна хвороба серця (ІХС) в особистому та сімейному

анамнезі, гіпертензія, гіперліпідемія, $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ та ЦД) виявляється менш вираженим при РА, ніж при інших патологіях.

Розуміння точної ролі традиційних факторів серцево-судинного ризику при РА потребує вдосконалення. Традиційні фактори ризику ССЗ можна легко ідентифікувати в окремих пацієнтів за допомогою відповідних стратегій скринінгу та моніторингу. Вони є очевидними цілями для втручання, спрямованого на досягнення принаймні порогових значень, які застосовуються до загальної популяції в очікуванні додаткової інформації; і їх контроль, імовірно, матиме сприятливий вплив на серцево-судинні наслідки.

Деякі фактори ризику натомість демонструють парадоксальний зв'язок. Хоча причини залишаються до кінця нез'ясованими, дослідники припускають існування додаткового механізму, можливо, пов'язаного з хронічним системним запаленням «високого ступеня», що надає додатковий ризик ССЗ у пацієнтів із РА, але не в осіб без РА. Це робить відносний внесок кожного окремого механізму або фактора ризику меншим, і може мати значний негативний вплив на здатність алгоритмів ризику, розроблених для загальної популяції, точно оцінювати майбутній серцево-судинний ризик у пацієнтів із РА.

Maradit Kremers та ін. [123] повідомили про 10-річний абсолютний серцево-судинний ризик у людей із РА та продемонстрували, що хоча інформація про відносний ризик є корисною, оцінка абсолютного ризику за віковою групою є більш клінічно значущою. У цьому аналізі високий 10-річний абсолютний серцево-судинний ризик спостерігався при виникненні РА в чотирьох вікових групах від 40 до 80 років. Абсолютний серцево-судинний ризик у пацієнтів із РА був еквівалентним такому в осіб без РА, які були старші на 5-10 років. Подальші дослідження свідчать про те, що ССЗ та серцево-судинна смерть при РА мають такі ж масштаби, як і у пацієнтів із ЦД 2 типу [172]. Ця інформація разом із висновками про те, що традиційні фактори ризику ССЗ поведуться по-різному в пацієнтів із РА, свідчить про те, що показники ризику, засновані лише на традиційних факторах ризику ССЗ, імовірно, недооцінюють ризик ССЗ при РА. Дійсно, дослідження показали, що такі оцінки ризику

(наприклад, Фремінгемська) можуть занижувати серцево-судинний ризик у п'ять разів у деяких пацієнтів із РА [64]. Цікаво, що дослідження також показали, що ці показники недооцінюють серцево-судинний ризик при інших хронічних захворюваннях, таких як хронічна хвороба нирок і діабет [191, 242]. Усе це чітко підкреслює потребу в інструментах прогнозування ризику, специфічного для РА.

Підвищення серцево-судинного ризику у пацієнтів із РА було визнано поточними настановами та реалізовано в кількох калькуляторах ризику [38]. Європейська ліга проти ревматизму (EULAR) у своїй останній настанові рекомендує проводити скринінг кожного пацієнта із РА принаймні кожні п'ять років і частіше, якщо раніше було виявлено підвищений ризик [22]. Скринінг слід проводити відповідно до національних рекомендацій. Для 10-річного прогнозування ризику ССЗ рекомендується використовувати модель SCORE. Розраховані показники ризику слід помножити на 1,5, якщо алгоритм ще не враховує РА як незалежний фактор ризику. EULAR рекомендує використовувати ті самі цільові показники рівня ліпідів і артеріального тиску, що й для загальної популяції, з додатковим акцентом на корекцію способу життя, а також рекомендує бути обережними при тривалому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і глюкокортикоїдів. Європейське товариство кардіологів (ESC) також визнає підвищений ризик ССЗ при РА, але є менш суворим у своїх рекомендаціях і пропонує низький поріг для оцінки загального ризику ССЗ у дорослих пацієнтів і множення розрахованого ризику на основі активності захворювання на 1,5 [237]. ESC також радить модерувати ризик ССЗ за допомогою подібних методик, як і для загальної групи високого ризику.

Хоча деякі відомі калькулятори серцево-судинного ризику, такі як Framingham, ще не включили РА як фактор ризику, деякі інші дослухалися до цих рекомендацій. Калькулятор SCORE включає коефіцієнт множення 1,5 для пацієнтів із РА, а найновіший калькулятор QRISK збільшує ризик для пацієнтів із РА приблизно на 1,2. Однак ці калькулятори все ще недооцінюють ризик у багатьох пацієнтів із РА, особливо тих, хто належить до категорії низького та середнього ризику. Лише невелику частину пацієнтів переводять до більш

відповідної категорії ризику за допомогою цих коефіцієнтів множення. Щоб виправити цю недооцінку, група АТАСС-РА розробляла спеціальний калькулятор РА для скринінгу серцево-судинних ризиків; однак модель не вдалося перевірити [65].

Незважаючи на такі чіткі настанови та наявність інструментів, що включають підвищений серцево-судинний ризик пацієнтів із РА, скринінг у щоденній клінічній практиці загалом проводиться недостатньо. Пацієнти із РА часто мають недіагностовані або неліковані фактори ризику, такі як гіпертонія або гіперхолестеринемія [226]. Дослідження, яке проводило опитування лікарів загальної практики щодо серцево-судинного ризику пацієнтів із РА, виявило, що більшість не визнають РА як незалежний фактор ризику ССЗ і не проводять рекомендовані скринінгові оцінки пацієнтів із РА у своїй практиці [41]. Науковцями також виявлено, що лише невелика меншість розраховує показники ризику серцево-судинних захворювань, використовуючи коефіцієнт множення 1,5. Навіть після скринінгу, коли лікарі загальної практики та терапевти отримували повідомлення про стратифікацію ризику, нещодавнє дослідження показало, що лише одна третина пацієнтів із показаннями до лікування отримала його [101]. Саме тому необхідно розробити інструменти оцінки ризику ССЗ залежно від захворювання та повністю включити їх у звичайний догляд за пацієнтами із РА.

1.2. Основні дані про патогенез розвитку уражень кардіоваскулярної системи, асоційованих із ревматоїдним артритом

Етіологія РА досі повністю не вивчена; однак як генетичні фактори, так і фактори навколишнього середовища сприяють розвитку захворювання. Деякі генетичні та епігенетичні компоненти були пов'язані з РА, а також кілька факторів навколишнього середовища, таких як сигаретний дим, вплив пилу та мікробіом. Інші фактори навколишнього середовища, а також гормональний вплив, можуть пояснити вищий ризик розвитку цього захворювання у жінок. Прогресування захворювання часто починається за роки до появи симптомів із

появи певних автоантитіл, таких як РФ і АЦЦП. Пацієнти із АЦЦП-позитивним РА мають більш важку активність захворювання та підвищену серцево-судинну смертність, а наявність цих антитіл також може сприяти атеросклеротичному процесу. АЦЦП також були виявлені в пацієнтів із ССЗ без РА та знову були пов'язані з гіршими наслідками ССЗ [100].

Вивчено незалежний внесок показників запалення та характеристик РА в ризик серцево-судинної смерті. Високі ШОЕ, РФ, АЦЦП, інші медіатори запалення, активність і тяжкість РА, набряк малих і великих суглобів, деструктивні зміни на рентгенограмах суглобів, ревматоїдні вузлики, васкуліт, ревматоїдне ураження легень і застосування кортикостероїдів статистично достовірно асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних подій та/або смерті [129, 136, 144, 182, 222, 228, 247]. Одне дослідження вивчало ШОЕ як фактор ризику ССЗ при РА. Аналіз рівнів ШОЕ у 172 пацієнтів із РА та серцевою недостатністю продемонстрував, що частка хворих зі значно підвищеною ШОЕ (≥ 40 мм рт. ст.) була вищою протягом 6 місяців до діагностики серцевої недостатності, ніж у будь-який інший час протягом усього періоду спостереження [208]. Інші дослідження продемонстрували суттєво підвищений ризик ІМ, серцевої недостатності та/або судинних захворювань, а також загальну смертність у суб'єктів із позитивним тестом на РФ, навіть після поправки на наявність ревматичного захворювання [141, 222]. Такі ж взаємозв'язки також спостерігалися для суб'єктів із позитивними антинуклеарними та антитілами проти клітинних рецепторів [141, 151], що свідчить про те, що імунна дисрегуляція може підвищувати ризик ССЗ у людей з ревматичними захворюваннями [141] і додатково підтверджує гіпотезу про те, що запалення та імунна дисрегуляція пояснює, принаймні частково, підвищений серцево-судинний ризик при РА.

Після ініціації аномальної імунної відповіді, що може зайняти кілька років, плазматичні клітини виробляють велику кількість РФ і АЦЦП. Ці аутоантитіла згодом активують макрофаги через комплемент і зв'язування з Fc-рецепторами, здебільшого у суглобах. Місцеве запалення, посилене активованими

Т-клітинами, спричиняє пошкодження синовіальної оболонки, викликаючи біль, набряк і скутість суглобів. Однак запальна реакція не обмежується синовіальною оболонкою, а є системною та поширюється по всьому кровотоку. Утворюється декілька прозапальних цитокінів і хемокінів, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α) та інтерлейкіни 1 і 6 (IL-1/IL-6), які приваблюють активовані В- і Т-клітини, моноцити та макрофаги.

Нещодавно виявлено, що сигнальний шлях JAK/STAT, який регулює передачу сигналів цитокінів, відіграє певну роль у патогенезі РА [59]. Цей шлях активується IL-6, серед інших цитокінів, і збільшує виробництво прозапальних цитокінів [139]. Усе це призводить до більш системного запалення, викликаючи позасуглобові супутні захворювання, такі як атеросклероз [61]. Основним механізмом розвитку ССЗ у хворих на РА є утворення атеросклеротичних бляшок. Патогенез багатofакторний і має судинний, метаболічний і запальний компоненти [89]. Дисліпідемія, гіпертонія, куріння та запалення, серед інших факторів ризику, сприяють атерогенезу, викликаючи пошкодження ендотелію артерій. Дисфункціональні ендотеліальні клітини мають підвищену проникність, дозволяючи ЛПНЩ затримуватися в інтимі артеріальних стінок, де вони окислюються під впливом фосфоліпаз та вільних радикалів [42]. Підвищення кількості молекул адгезії на ендотелії змушує моноцити мігрувати до інтими, які згодом диференціюються в макрофаги. Потім макрофаги поглинають накопичені ліпіди, перетворюючись на «піністі клітини», і їх можна виділити мікроскопічно як «жирову смугу» в артеріях. Піністі клітини разом із пошкодженими ендотеліальними клітинами виробляють кілька цитокінів, таких як TNF- α та IL-6, які залучають і активують більше лейкоцитів, ендотеліальних і гладком'язових клітин [80]. Деякі піністі клітини з часом гинуть від апоптозу, створюючи некротичне ядро в атеросклеротичній бляшці. Гладком'язові клітини, макрофаги та Т-лімфоцити утворюють фіброзну кришку на ендотеліальній стороні бляшки [179]. Атеросклеротичні бляшки можуть або поступово розростатися і викликати хронічну ішемію, або стати нестабільними і викликати гострі серцево-судинні події [97].

Загальновизнаним є факт, що хронічне запалення, таке як при РА, може посилювати процес атеросклерозу [154]. Теза про те, що системне запалення «високої інтенсивності» займає центральне місце в підвищенні серцево-судинного ризику при РА, підтверджується доказами того, що запалення «низької інтенсивності», що зазвичай супроводжується незначним підвищенням СРП та інших білків гострої фази, також пов'язане з вищим ризиком і гіршими серцево-судинними результатами в загальній популяції [62]. Біологічна основа цього почала ставати очевидною на початку 1990-х років, коли тоді з'явилися наукові гіпотези та підтвердження того, що атеросклероз має хронічний запальний етіопатогенез [246]. Типи клітин, передача сигналів цитокінів, адгезійна взаємодія та процеси пошкодження тканин, залучені до утворення, прогресування, нестабільності та розриву атеросклеротичних бляшок, нагадують ті, що спостерігаються при хронічному ревматоїдному синовіті [201]. Таким чином, понад 15 років тому було зроблено припущення, що системне запалення «високої інтенсивності» при РА може бути пов'язане з генералізованим ураженням судин, підвищенням серцево-судинної захворюваності та смертності [178]. Це може бути через прямий вплив запалення на ендотелій, а також через складну взаємодію між запаленням, традиційними факторами ризику ССЗ і судинною системою [210].

Системне запалення викликає ендотеліальну дисфункцію, що призводить до більш раннього та швидшого прогресування атеросклеротичних бляшок. Декілька механізмів, що лежать в основі, є спільними для РА та атеросклерозу [80]. TNF- α , один із найважливіших прозапальних цитокінів при РА, також виробляється піністими клітинами та сприяє ендотеліальній дисфункції. Це також посилює експресію молекул адгезії, що призводить до накопичення більшої кількості імунних клітин у бляшках. IL-6 сприяє розвитку жирових смуг, а IL-1 відіграє роль у регуляції макрофагів і Т-хелперів 17.

Окрім безпосереднього впливу на розвиток атеросклеротичних бляшок, системне запалення також посилює фактори ризику ССЗ. Сприяючи ендотеліальній дисфункції та посиленню окислювального стресу, запалення

призводить до підвищення системного опору судин і, таким чином, до артеріальної гіпертензії [75]. Запалення при РА також призводить до посиленого катаболізму ліпопротеїнів, що часто спричиняє зниження рівнів ЛПВЩ і ЛПНЩ, але все ще пов'язане з майбутнім ризиком ССЗ при так званому «ліпідному парадоксі». Крім того, запалення призводить до того, що ЛПВЩ знижують свої контраатерогенні властивості. Це зумовлено зменшенням їхньої здатності до захоплення холестерину від макрофагів, що є незалежним фактором ризику ССЗ [185, 218]. Більш високі рівні ліпопротеїну (а), прозапальної та проатерогенної модифікованої частинки ЛПНЩ, також пов'язані з РА та є незалежним фактором ризику ССЗ [162].

Згідно з епідеміологічними даними [108], частота та тяжкість функціональних і морфологічних судинних аномалій у пацієнтів із РА та пацієнтів з ЦД подібної тривалості є схожими, що свідчить про значний додатковий ризик викликаний факторами, пов'язаними з РА [208]. Це, звичайно, може включати запалення, а також інші важливі фактори, такі як відсутність фізичної активності, генетична сприйнятливність або протиревматичне лікування. Варто зазначити, що аналіз зразків, отриманих при аутопсії, показав більше ознак прогресуючої нестабільності бляшок, а не більш прогресуючої атеросклеротичної хвороби у людей із РА порівняно з відповідними суб'єктами без РА [31]. Це узгоджується з клінічними обсерваційними дослідженнями, які показують гірший результат і вищу частоту повторного ІМ після гострого коронарного синдрому у пацієнтів із РА порівняно з контрольною групою [77]. Таким чином, можливо й цілком сумісно з епідеміологічними даними, що системне запалення високого ступеня при РА не обов'язково означає прискорений атеросклероз, а радше – підвищену схильність до нестабільності та розриву бляшок. Це може пояснити певний епідеміологічний парадокс щодо впливу класичних факторів ризику ССЗ на серцево-судинні результати при РА.

Класичні серцево-судинні фактори ризику можуть бути такими ж важливими при РА, як і в загальній популяції, для формування та прогресування стабільного атеросклеротичного захворювання. Саме тоді як місцеве та системне

запалення високого ступеня може сприяти утворенню бляшок, їх нестабільності, а отже, більш високій частоті гострих коронарних синдромів та інсультів і їхнім гіршим наслідкам. Неінвазивна оцінка судинної функції та морфології, залишаються дуже важливою сферою майбутніх досліджень, особливо якщо вони пов'язані з дослідженням біомаркерів. Вони підходять для вивчення специфічних механізмів, пов'язаних із судинною патофізіологією та короткострокових ефектів різних методів лікування. Якщо буде доведено, що вони є точними предикторами майбутніх серцево-судинних подій у людей із РА, їх можна буде використовувати як первинні кінцеві точки для лікування, націленого або на запалення, або на традиційні фактори ризику ССЗ у людей із РА. Це дозволить створити найкращі стратегії первинної та вторинної профілактики для цієї когорти пацієнтів.

1.3. Ведення хворих на ревматоїдний артрит у комбінації з кардіоваскулярними захворюваннями, ключові рекомендації

Метотрексат (МТ) є базовим традиційним синтетичним хворобомодифікуючим протиревматичним препаратом (сХМППРП) у лікуванні РА та знижує частоту серцево-судинних подій на 20% згідно з нещодавно оновленим метааналізом, який включав майже 200 000 пацієнтів із РА [213].

Основним механізмом дії МТ при РА є інгібування ферменту дигідрофолатредуктази, який виробляє ключовий інгредієнт, необхідний для синтезу ДНК і РНК. А це спричиняє зменшення кількості проліферованих лімфоцитів [50]. Ці проліферовані лімфоцити виділяють кілька ключових цитокінів, які необхідні для підтримки прозапального середовища. Завдяки зменшенню кількості цих лімфоцитів запалення зменшується, і пацієнт відчуває менший біль і набряк. Однак механізми, які призводять до його кардіопротекторної дії, ще не повністю з'ясовані. МТ здатен знижувати TNF- α , IL-6 і CRP, а також знижує утворення пінистих клітин [23, 181]. Зменшення цих прозапальних молекул сигналізує про зниження системного запалення, що, зі свого боку, призводить до зниження серцево-судинного ризику.

Було проведено відносно мало досліджень серцево-судинного ризику при застосуванні сХМПРП порівняно з МТ. Одне з них показало зниження ризику для пацієнтів із РА, які застосовували або МТ, сульфасалазин або МТ, сульфасалазин і гідроксихлорохін [231]. Враховуючи дизайн дослідження («випадок-контроль»), воно не могло оптимально оцінити відмінності між застосуванням сХМПРП та МТ.

Протималарійні препарати, такі як гідроксихлорохін і хлорохін, можуть мати позитивний вплив на зниження серцево-судинних подій. У ретроспективному дослідженні, проведеному Sharma та ін., було помічено зниження серцево-судинних подій на 72% [198]. Хоча слід зазначити, що ці результати не були відтворені іншими дослідженнями. Метааналіз використання гідроксихлорохіну та хлорохіну при всіх ревматичних захворюваннях виявив суттєве зниження серцево-судинного ризику на 28%. Можливими причинами цього зниженого ризику є зменшення системного запалення та зменшення традиційних факторів ризику, таких як гіперглікемія та гіперхолестеринемія [241]. Хоча зараз є недостатньо даних, щоб зробити остаточний висновок, перші ознаки позитивні.

Глюкокортикоїди, такі як преднізолон, можуть підвищувати серцево-судинний ризик у пацієнтів із РА залежно від дози та тривалості. У дуже великому ретроспективному реєстровому дослідженні Oson et al. показали, що пацієнти із РА, які застосовували <5 мг на день або мали сукупну дозу <750 мг загальної кількості, не мали підвищеного серцево-судинного ризику [160]. Пацієнти з вищими добовими дозами, вищими кумулятивними дозами або більшою тривалістю лікування демонстрували підвищений ризик ССЗ. Під час останнього дослідження GLORIA пацієнти отримували низькі дози глюкокортикоїдів (5 мг преднізолону) протягом 24 місяців. Це призвело до підвищення частоти серцево-судинних подій приблизно на 35% (2,4 випадки на 100 пацієнто-років у групі преднізолону порівняно з 1,7 у групі плацебо) [46].

Відомо, що селективні інгібітори циклооксигенази -2 (ЦОГ-2) підвищують ризик ССЗ у загальній популяції приблизно на 35-40% порівняно з плацебо [44,

118]. Це збільшення можна порівняти з традиційними НПЗЗ, такими як ібупрофен або диклофенак [156]. Не було поки проведено проспективних досліджень, які вивчали б серцево-судинний ризик при застосуванні целекоксибу або інших селективних інгібіторів ЦОГ-2, зокрема у пацієнтів із РА. Можна припустити, що, з одного боку, показники можуть бути порівнюваними із такими в загальній популяції. Тоді як, з іншого боку, при РА НПЗП можуть дещо пригнічувати запалення та покращувати рухливість, маючи таким чином сприятливий вплив на серцево-судинний ризик.

Дослідження впливу лефлуноміду на серцево-судинний ризик є рідкісними. Два ретроспективних когортних опрацювання баз даних, проведені тією ж дослідницькою групою, показали зниження відносного ризику гострого інфаркту міокарда та застійної серцевої недостатності в пацієнтів із РА, які застосовували лефлуномід [212, 43]. Проспективні дослідження не проводились.

Протягом останніх 20 років численні біологічні ХМППП (бХМППП) стали доступними для лікування РА. Більшість цих препаратів спеціально націлені на білки, пов'язані із запаленням, такі як TNF та IL-6, або на T- і B-клітини (абатацепт і ритуксимаб відповідно).

Нові таргетні синтетичні ХМППП, такі як інгібітори Янус-кінази (JAK), більш конкретно впливають на цитокінові шляхи імунної системи. Як зазначалось раніше, імунна система відіграє важливу роль у розвитку атеросклеротичних бляшок. Особливо TNF- α , а також IL-6, здається, сприяють ендотеліальній дисфункції. Таким чином, існує гіпотеза, що лікування препаратами, які інгібують ці білки, може знизити ризик ССЗ у пацієнтів із РА.

Інгібітори TNF спеціально спрямовані на TNF- α , прозапальний цитокін, пов'язаний із системним запаленням при РА. TNF- α виробляється макрофагами та піністими клітинами під час утворення атеросклеротичної бляшки для підтримки та прогресування розвитку бляшки [31, 147]. Таким чином, лікування інгібіторами TNF впливає як на системне запалення, так і на утворення атеросклеротичних бляшок. Декілька досліджень показали, що частота ССЗ у пацієнтів із РА, які отримували ці препарати, знижена порівняно з пацієнтами,

які не отримували протизапальну терапію або приймали сХМППП [158, 173, 188, 204, 243]. Крім того, інгібітори TNF, здається, підвищують рівень холестерину ЛПВЩ у пацієнтів, що може сприяти його кардіопротективному ефекту [68, 176]. Зменшення системного запалення, викликаного інгібіторами TNF, знижує ризик ССЗ незалежно від рівня ЛПВЩ [132, 219]. Одне з досліджень також виявило потенційний ефект зниження артеріального тиску [79]. Однак ці ефекти ще потребують підтвердження в проспективних контрольованих дослідженнях.

Інгібітори інтерлейкіну, що використовуються в лікуванні РА, переважно зосереджені на IL-6, іншому прозапальному цитокіні, який бере участь у патології РА. Подібно до TNF- α , його виробництво посилюється на ранніх стадіях утворення атеросклеротичної бляшки [30]. Інгібування IL-6 призводить до зменшення запалення у більшості пацієнтів із РА, але також часто асоціюється з підвищенням рівня ЛПНЩ. Хоча це виглядає парадоксально, це все одно призводить до зниження ризику ССЗ, порівняного з інгібуванням TNF, частково через покращення обміну ЛПВЩ [121, 249]. Блокада IL-6 може також знизити рівні ліпопротеїну α [152]. Таким чином, зменшення запалення переважає у своєму значенні підвищення рівня ЛПНЩ. Інгібування IL-6 також має прямий вплив на ендотелій, покращуючи функцію ендотелію у пацієнтів із РА з високим ризиком [35]. Цей ефект також був відтворений у пацієнтів без РА з атеросклерозом, у яких лікування інгібітором IL-6 призвело до зниження ССЗ та смертності [183].

Абатацепт зменшує рівень запалення в пацієнтів із РА шляхом пригнічення активації Т-клітин, що обмежує його здатність виробляти імунну відповідь. Кілька досліджень показали, що абатацепт може бути більш ефективним у зниженні серцево-судинного ризику в пацієнтів із РА, ніж сХМППП та інгібітори TNF [163]. Абатацепт також має сприятливий вплив на чутливість до інсуліну, особливо у хворих на діабет [224]. Гіпертензія також описана як можливий побічний ефект у 1 – 10% [213]. Однак зниження ССЗ завдяки протизапальному ефекту абатацепту, імовірно, не відбувається [58, 106].

Ритуксимаб — моноклональне антитіло CD-20, яке знижує кількість

В-клітин у пацієнтів. Він підвищує рівень холестерину ЛПВЩ і покращує функцію ендотелію та жорсткість артерій [107, 157]. Хоча його загальний вплив на розвиток ССЗ все ще нез'ясований, ішемія міокарда й інфаркт були описані як можливі рідкісні побічні явища у користувачів ритуксимабу під час інфузії, хоча лише в кількох задокументованих випадках [197]. Ще не з'ясовано, чи його позитивний вплив на фактори ризику переважає можливі серцево-судинні побічні ефекти.

Інгібітори JAK — це нові таргетні синтетичні ХМППП, що використовуються в лікуванні РА, які зменшують запалення шляхом пригнічення шляху JAK-STAT для зменшення виробництва кількох прозапальних цитокінів. Шлях JAK-STAT володіє важливою функцією при атеросклеротичних ССЗ. Однак потрібні більш довгострокові дослідження, щоб зрозуміти вплив інгібіторів JAK на ризик ССЗ [37, 180]. Повідомлені побічні ефекти інгібіторів JAK включають гіперхолестеринемію та тромбоемболічні події, такі як тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії [98]. Рекомендується дотримуватися обережності пацієнтам із наявними факторами ризику тромбоемболічних подій, такими як старший вік, ожиріння, куріння, тромбоз глибоких вен чи тромбоемболію легеневої артерії в анамнезі або тривалі періоди іммобілізації [149]. У кількох дослідженнях інгібітори JAK не показали підвищеного ризику ССЗ порівняно з плацебо або с/бХМППП [60, 146]. Однак нещодавно FDA випустило попередження про безпеку щодо результатів випробування безпеки «Орального спостереження» [33]. У цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані для прийому тофацитинібу 5 мг або 10 мг двічі на день або інгібітора TNF. Іншими критеріями включення були вік 50 років і один або більше серцево-судинних факторів ризику [252]. Під час дослідження було виявлено підвищений ризик легеневої емболії в групі 10 мг, тому дозу було зменшено до 5 мг двічі на день протягом решти дослідження [245]. Частота серцево-судинних ускладнень (ССУ) у групі тофацитинібу 5 мг становила 0,91 на 100 пацієнто-років проти 0,73 на 100 пацієнто-років у групі інгібіторів TNF. Ці дані вказують на вищий ризик ССЗ при застосуванні тофацитинібу порівняно

з інгібітором TNF. Інше недавнє дослідження засвідчило відсутність суттєвих відмінностей у ССУ та частоті тромбозу після 60 днів лікування між тофацитинібом та етанерцептом.

Однак кількість досліджених пацієнтів, тривалість спостереження та кількість артеріальних і венозних тромботичних подій були занадто низькими, щоб зробити обґрунтовані висновки [45]. Європейське агентство з лікарських засобів також рекомендує пацієнтам старше 65 років, пацієнтам, які курять або курили у минулому, пацієнтам з іншими факторами ризику ССЗ і пацієнтам з факторами ризику злоякісних новоутворень застосовувати тофацитиніб лише за відсутності інших можливостей у лікуванні [32].

Оскільки РА ускладнюється прискореним атеросклерозом і підвищеним ризиком ССЗ [34], оцінка ризику ССЗ вимагає особливої ретельності. Загальнонаціональне когортне дослідження також показує, що РА асоціюється з таким же ризиком ІМ, як і ЦД [134]. Крім того, запалення, пов'язане з РА, бере участь у розвитку прискореного атеросклерозу, що призводить до підвищення ризику ССЗ [194]. Таким чином, масштаби та хронізація запалення тісно корелюють із появою передчасного атеросклерозу при РА [194]. Ці висновки перегукуються з опублікованими рекомендаціями щодо лікування EULAR, які підкреслюють важливість модифікації як традиційних фактори ризику ССЗ, так і терапії запалення, пов'язаного з РА [38]. З огляду на те, що захворюваність і смертність, пов'язані з ССЗ підвищуються при РА [88], оцінка ризику ССЗ зафіксована в кількох рекомендаціях [191]. Крім того, використовувані ХМППП можуть потенційно впливати на ризик ССЗ при РА [217, 249]. Таким чином, оцінка ризику ССЗ рекомендована в дорослих пацієнтів при встановленні діагнозу РА, принаймні один раз на 5 років, а також під час значних змін у терапії ХМППП згідно з рекомендаціями EULAR 2016 року [38]. Однак пацієнти з високим ризиком ССУ або вже наявними ССЗ повинні проходити щорічне обстеження щодо цієї супутньої патології.

Високу поширеність ССЗ у пацієнтів із РА можна пояснити як звичайними факторами ризику ССЗ, так і системним запаленням при цьому захворюванні

[138]. Недавній метааналіз традиційних факторів ризику ССЗ у пацієнтів із РА вказав на важливу роль низьких рівнів ЛПВЩ і збільшення частоти ЦД.[72] Тому традиційні фактори ризику, включаючи артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, ЦД і куріння, слід оцінювати так само, як і в загальній популяції [66].

З огляду на те, що пов'язане з РА запалення сприяє ризику ССЗ, показники оцінки для загальної популяції, такі як шкала Фремінгема, не є точними для пацієнтів із РА [129]. EULAR рекомендував множник 1,5 для пацієнтів із РА, які мають щонайменше 2 з наступних станів: тривалість захворювання ≥ 10 років, позитивний результат на РФ та/або АЦЦП та наявність позасуглобових проявів [38]. Оцінка QRISK-2 включає РА як фактор ризику ССЗ [103]. Незважаючи на те, що Crowson та ін. демонструють, що показники ризику ССЗ, характерні для РА, не перевищують загальні показники ризику [65], і лише 2 рекомендації описали використання оцінки ризику ССЗ [171], було запропоновано оцінку QRISK-2 як розрахунковий калькулятор глобального 10-річного ризику ССЗ у пацієнтів із РА на Тайвані.

Результати дослідження COMORA та інших досліджень демонструють, що фактори ризику ССЗ, такі як гіпертонія та дисліпідемія, не піддаються оптимальному моніторингу та лікуванню у 30-50% пацієнтів із РА [94]. Не було зроблено спеціально для популяції РА, 2 рекомендації пропонують лікування традиційних факторів ризику ССЗ проводити відповідно до «національних рекомендацій», і що статини є кращим терапевтичним засобом для дисліпідемії [171]. Де Вера та інші також виявили, що ефективність статинів щодо зниження ризику ІМ у пацієнтів із РА є високою [72]. Враховуючи, що РА асоціюється з таким самим ризиком ІМ, як і ЦД [38], лікування пацієнтів із РА з гіпертензією або дисліпідемією має проводитися відповідно до національних рекомендацій, як і для пацієнтів із ЦД.

Враховуючи, що всі настанови щодо РА рекомендують цільовий підхід у лікуванні, рекомендації EULAR також свідчать про те, що адекватний контроль активності захворювання має знизити ризик ССЗ. Крім того, у рекомендаціях щодо РА запропоновано потенціал сХМПРП або бХМПРП для зниження ризику

ССЗ [36]. Недавні обсерваційні дослідження також виявили сприятливий вплив бХМПРП на терапевтичні результати з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із РА [126, 127]. На основі цих спостережень, рекомендовано суворий контроль за активністю захворювання в пацієнтів із РА, особливо у пацієнтів із ризиком ССЗ.

Накопичення доказів свідчить про те, що кортикостероїди (ГКС) пов'язані з гіпертензією та дисліпідемією [240], а НПЗП можуть мати несприятливий вплив на серцево-судинні результати [69]. Серійне дослідження показало, що ГКС та НПЗП є факторами ризику ССЗ [240]. У рекомендаціях Британського товариства ревматологів зазначено, що ГКС можуть погіршити ризик ССЗ, а рекомендації EULAR радять використовувати найнижчу дозу ГКС [171]. Тому рекомендується з обережністю застосовувати мінімально можливу дозу ГКС і НПЗП.

Підсумовуючи матеріали, розглянуті під час огляду літератури, слід зауважити, що кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із РА є підвищеним, а зв'язок між зазначеними двома патологіями є складним та багатфакторним. Поряд із традиційними факторами ризику для пацієнтів із РА існують і інші, нерозривно пов'язані із патогенезом та навіть базовою терапією РА. Саме тому детальне дослідження кардіоваскулярного статусу пацієнтів із РА, а також можливі механізми його корекції слід вважати сповна виправданим та актуальним.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит

Ця наукова робота сформована на результатах дослідження, яке повною мірою відповідало критеріям доказової медицини. Основний етап вказаного дослідження був проведений на базі ревматологічного відділення комунального некомерційного підприємства (КНП) «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», в період 2016-2023 рр.

Дизайн цього дослідження передбачав проведення таких трьох етапів:

I етап – скринінговий відбір пацієнтів на поліклінічному етапі; він включав набір пацієнтів із активною формою РА, що відповідали основним критеріям включення. Цей етап здійснювався здебільшого на базі кабінету ревматолога консультативної поліклініки КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

II етап – під час стаціонарного лікування в ревматологічному відділенні КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» проводилося комплексне обстеження пацієнтів; остаточно підтверджувався рівень активності РА як основної патології та розраховувався вірогідний кардіоваскулярний ризик; здійснювався відповідний менеджмент хворих;

III етап – спостереження за учасниками дослідження та моніторинг динаміки клініко-лабораторних показників як результату проведеного лікування.

Згідно з дизайном дослідження, отримані під час комплексного обстеження дані, вносили у формалізовані карти пацієнта. У картах пацієнта зазначались: характеристика хворих (основні соціо-демографічні показники, скарги, короткий виклад анамнезу захворювання), інформація про активність РА та ступінь кардіоваскулярного ризику, дані об'єктивних опитувальників та лабораторно-інструментальні показники до та після лікування.

У рамках цієї наукової роботи було обстежено 120 пацієнтів із РА, що перебували на стаціонарному лікуванні у вказаній медичній установі:

I група – хворі на РА з низьким ступенем активності (за DAS28) – 40 пацієнтів;

Ia група – 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014р. № 263 [10];

Iб група – 20 пацієнтів отримували базову терапію та додатково вітамін Д3 (4000 МО/добу) та аторвастатин (40 мг/добу);

II група – хворі на РА з помірним ступенем активності (за DAS28) – 40 пацієнтів;

IIa група – 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014р. № 263 [10];

IIб група – 20 пацієнтів отримували базову терапію та додатково вітамін Д3 (4000 МО/добу) та аторвастатин (40 мг/добу);

III група – хворі на РА з високим ступенем активності (за DAS28) – 40 пацієнтів;

IIIa – 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014р. № 263 [10];

IIIб група – 20 пацієнтів отримували базову терапію та додатково вітамін Д3 (4000 МО/добу) та аторвастатин (40 мг/добу).

Підтвердження встановленого клінічного діагнозу РА здійснювалось відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматологів і Європейської антиревматичної ліги (ACR/EULAR 2010) [27], а також згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014 № 263 [10].

Лікарська допомога пацієнтам із РА проводилася згідно з нормами Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит», який був затверджений Наказом МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р. [10].

Наявність кардіоваскулярного ризику встановлювали за допомогою таблиці SCORE (Systematic Coronary Risk Evolution), дотримуючись Європейських рекомендацій щодо профілактики ССЗ (2016р.) [142]. Дозування

вітаміну ДЗ обирали відповідно до рекомендацій Holick та інші [105].

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік хворого із верифікованим діагнозом РА згідно із критеріями ACR/EULAR 2010 старше 18 років;
- тривалість захворювання становить не менше 6 місяців;
- перебіг захворювання характеризується низьким, помірним чи високим ступенем активності згідно з DAS28;
- наявність у пацієнта підтвердженого кардіоваскулярного ризику;
- добровільне підписання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- вік хворого молодше 18 років;
- вагітність або лактація;
- прийом ліпідзнижувальних препаратів в анамнезі;
- наявність міопатій;
- наявність захворювань печінки або підвищення рівня трансаміназ;
- гострий коронарний синдром;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- гостра серцева недостатність;
- хронічна серцева недостатність III-IV класів за NYHA;
- цукровий діабет у стадії декомпенсації;
- артеріальна гіпертензія (АГ) II-III стадії;
- хронічна ниркова недостатність;
- дихальна недостатність II-III ступеня;
- наявність психічних розладів;
- злоякісні новоутворення та інфекційні захворювання в стадії загострення або нестійкої ремісії;
- алкогольна та наркотична залежність.

Обстеження всіх пацієнтів включало загальний клінічний огляд із

використанням об'єктивних опитувальників щодо інтенсивності болю й активності захворювання; лабораторні методи діагностики (загально-клінічні, біохімічні, імуноферментні); інструментальні (рентгенографія суглобів та ультразвукове визначення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій).

Клініко-інструментальні ознаки органічних змін структур судинної стінки оцінювали відповідно до стандартів, описаних у рекомендаціях ESC/Європейського товариства гіпертензії (ESH) (2013 р.) [140].

Соціо-демографічна характеристика пацієнтів, залучених до дослідження, висвітлює їхній розподіл за віком, статтю та тривалістю захворювання (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Соціо-демографічна характеристика пацієнтів із ревматоїдним артритом та осіб з контрольної групи

Показник	Досліджувана група	Контрольна група	P
Стать			
Чоловіки n (%)	42 (35)	8 (32)	p>0,05
Жінки, n (%)	78 (65)	17 (68)	p>0,05
Вік, роки (%)	48 (42-58)	46 (41-57)	p>0,05
<44	26 (21,6)	6 (24,0)	p>0,05
44-60	69 (57,5)	14 (56,0)	p>0,05
>60	25 (20,8)	5 (20,0)	p>0,05
Тривалість захворювання, роки	7,8 (4,1-18,2)	-	-

Показники віку та гендерного розподілу не продемонстрували статистично достовірної різниці між досліджуваною та контрольною групою осіб. При детальній характеристиці вікового спектру варто зазначити, що кількість пацієнтів із діагностованим РА, молодших 44 років було 26 (21,6%), 44-60 років – 69 (57,5%), >60-25 (20,8%) осіб. Середній вік хворих на РА складав 48 (42-58)

років, а в контрольній групі – 46 (41-57) роки.

Дані гендерного розподілу демонструють переважання жінок у групі осіб із РА 78 (65%). Частка чоловіків складала – 31 (28,18%). Така ж тенденція спостерігалась і серед групи контролю (Табл. 2.1).

Тривалість захворювання у пацієнтів із верифікованим діагнозом РА становила 7,8 (4,1-18,2) років (Табл. 2.1).

У групі досліджуваних пацієнтів переважали ті, у яких відзначали наявність сироваткових маркерів РА. Зокрема, 82 особи (68,3%) мали позитивний результат серологічного тесту за РФ, та 83 осіб (69,2%) були серопозитивними за АЦЦП (див. табл. 2.2).

Рівномірно був представлений розподіл пацієнтів за ступенем активності РА. В кожній з трьох груп з урахуванням ступеня активності РА нараховувалось 40 осіб.

За рентгенологічною стадією захворювання встановили: I-у стадію у 16 (14,5%) пацієнтів, II-у стадію – у 52 (47,26%), III-ю стадію – у 32 (29,10%) та IV-у стадію – у 10 (9,09%) пацієнтів. Більше, ніж у половини хворих на РА 63 (57,27%) був виявлений 2-ий клас функціональної недостатності суглобів (ФНС). Міжгрупової різниці у хворих на РА без супутньої патології та при наявності коморбідної патології не спостерігали (Табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням ступеня активності, сероваріанту, рентгенологічної стадії та ступеня функціональної недостатності суглобів

Показники		РА n=120
Варіант перебігу за РФ, n (%)	серо (-), n (%)	38 (31,7)
	серо (+), n (%)	82 (68,3)

Продовження таблиці 2.2

Варіант перебігу за АЦЦП, n (%)	серо (-), n (%)	37 (30,8)
	серо (+), n (%)	83 (69,2)
Ступінь активності n (%)	I, n (%)	40 (33,3)
	II, n (%)	40 (33,3)
	III, n (%)	40 (33,3)
Рентгенологічна стадія, n (%)	I, n (%)	39 (32,5)
	II, n (%)	38 (31,7)
	III, n (%)	29 (24,2)
	IV, n (%)	14 (11,7)
ФНС, n (%)	I, n (%)	38 (31,7)
	II, n (%)	58 (48,3)
	III, n (%)	24 (20,0)

Примітки:

РФ – ревматоїдний фактор;

АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду;

ФНС – функціональна недостатність суглобів.

2.1.1. Біоетичні стандарти

Під час проведення цієї наукової роботи було дотримано всіх основних положень про здійснення клінічних досліджень за участю людей (настанови Good Clinical Practice, версія 4, оновлено 9 листопада 2016 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (оновлена версія на 64-тій Генеральній асамблеї ВМА, Форталеза, Бразилія,

жовтень 2013 р.), Конвенції Ради Європи «Про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (біомедицини)» (конвенція № 164 від 4 квітня 1997 року), Наказу МОЗ України №1169 від 26.09.2017 р. та про порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань відповідно до статей 7 та 8 Закону України «Про лікарські засоби». Карта обстежень пацієнта та формуляр інформованої згоди, що використовувались у цій науковій роботі, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (м. Івано-Франківськ).

2.2. Методика лабораторних досліджень хворих на ревматоїдний артрит та визначення їх кардіоваскулярного ризику

Усі хворі пройшли комплекс досліджень: загальноклінічних, антропометричних, застосування об'єктивних опитувальників і шкал (візуальної аналогової шкали (ВАШ), DAS28), лабораторних (розгорнутий аналіз крові (кількість тромбоцитів (Plt), середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW) та тромбоцитокрит (PCT), а також співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів (PLR)), ліпідний спектр крові (ЗХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ)), імуноферментних (СРП, РФ, АЦЦП, IL-8, ICAM-1, vWF), інструментальних (рентгенографія суглобів кистей та стоп, ультразвукове визначення товщини КІМ сонних артерій) а також статистичних.

Дослідження проводили на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені акад. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету та КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

2.2.1. Методи дослідження клінічно-демографічних показників, інтенсивності больового синдрому, індексу активності ревматоїдного артрити

Клініко-демографічні показники включали дані вікового й гендерного

розподілу, а також тривалості захворювання, наявності коморбідностей та шкідливих звичок.

За віком учасники дослідження були розподілені на 4 вікові групи відповідно до класифікації рекомендованої ВООЗ:

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

Для верифікації діагнозу РА користувались діагностичними критеріями зазначеними в рекомендаціях ACR/EULAR 2010 року [27]. Під час обстеження хворого зазначали кількість болючих суглобів (КБС), кількість припухлих суглобів (КПС), статус серопозитивності (за РФ і АЦЦП) та рівень гострофазових показників в плазмі крові (СРП, ШОЕ). Для встановлення остаточного діагнозу оцінювали «великі суглоби» (плечові, ліктьові, кульшові, колінні та гомілково-ступневі суглоби) та «дрібні суглоби» (п'ястно-фалангові, проксимальні міжфалангові, 2-5 плеснефалангові суглоби, міжфалангові суглоби перших пальців кисті та променево-зап'ясткові суглоби).

Діагноз РА був підтверджений у випадку оцінки ≥ 6 балів з можливих 10 згідно з критеріями ACR/EULAR 2010 р. Також діагноз РА був встановлений пацієнтам із ерозивними змінами суглобових поверхонь кісток на рентгенограмі, характерними для РА та з відповідним анамнезом, що задовольняв критерії ACR/EULAR 2010 р.

Оцінювали інтенсивність больового синдрому за допомогою 100 – міліметрової ВАШ [74]. Для визначення динаміки больового синдрому проводили оцінку больових відчуттів за ВАШ після проведеного лікування.

Ступінь активності запального процесу при РА оцінювали за стандартною методикою з визначенням індексу активності захворювання за станом 28-ми суглобів (DAS28). Індекс DAS28 включає в себе оцінку стану 2 плечових, 2 ліктьових, 2 променево- зап'ясткових, по 2 п'ястно-фалангових першого-п'ятого пальців кисті, 2 міжфалангових 1 пальця та по 2 проксимальних міжфалангових

другого- п'ятого пальців кисті та 2 колінних суглобів [87, 177]. Діапазон значень зазначеного індексу активності коливається в межах від 0,49 до 9,07.

Визначали індекс активності РА користуючись зазначеною формулою:

$$\text{DAS28} = 0,56 \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70[\ln(\text{ШОЕ})] + 0,0143\text{ОЗП},$$

де DAS28 – індекс активності РА з урахуванням оцінки стану 28-ми суглобів;

КБС – число болючих суглобів; КПС – число припухлих суглобів;

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів (мм/год); ln – натуральний логарифм;

ЗОАЗП – загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за ВАШ в мм (0-100). У рамках цієї наукової роботи обрахунок індексу DAS28 проводили за допомогою офіційного онлайн калькулятора, доступного за посиланням: <http://www.das-score.nl/das28/en>.

Відповідно до чинних рекомендацій, досягнення ремісії РА було при DAS28 – $\leq 2,6$; низька активність захворювання – $\leq 3,2$; помірна – $\leq 5,1$; висока – $> 5,1$ [17].

Показники загального стану здоров'я у хворих на РА було визначено згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматологів [51]. З цією метою було застосовано опитувальник з високою валідністю – HAQ (Health Assessment Questionnaire), а саме його версія українською мовою (HAQ-DI - Ukraine / Ukrainian, ID 2387). Цей опитувальник складається з 20 запитань, розподілених на 8 категорій. Пацієнти повинні відповідати на запитання про здатність виконання певних дій. Кожне запитання оцінюється за бальною шкалою: 0 – легко, 1 – з певними труднощами, 2 – важко, або з допомогою сторонніх осіб, 3 – не можу виконати. За кожною з категорій було обраховано максимальну кількість набраних пацієнтом балів. Результати усіх категорій додаються й обчислюється їх середнє арифметичне. Загальне значення індексу HAQ має свою градацію:

- від 0 до 1 балу – наявність незначних порушень життєдіяльності;
- від 1,1 до 2,0 – присутність помірних порушень;
- від 2,2 до 3,0 – наявність виражених порушень життєдіяльності.

Антропометричні виміри проводили в 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:

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

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

МТ – маса тіла, кг; Зр – зріст, м.

Інтерпретація результатів 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.

Визначення показників артеріального тиску (АТ) здійснювали за класичною методикою механічним сфігмоманометром зранку, натще, в положенні сидячи. Використовували стандартизований метод, описаний Н.С. Коротковим: після перебування в розслабленому стані впродовж 5 хвилин пацієнту тричі з інтервалом у дві хвилини вимірювали систолічний (САТ) та діастолічний тиск (ДАТ) на плечовій артерії обох верхніх кінцівок. При різниці АТ між обома руками, використовували в розрахунках вищі показники. Остаточне значення розраховували як середнє арифметичне від трьох послідовних замірів.

Під час здійснення наукової роботи було використано класифікацію артеріальної гіпертензії (АГ) за рівнем АТ згідно з Європейським товариством з вивчення гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007):

- оптимальний: САТ <120 мм рт. ст., ДАТ <80 мм рт. ст.;
- нормальний: САТ $<120\text{-}129$ мм рт. ст., ДАТ $<80\text{-}84$ мм рт. ст.;
- високий нормальний: САТ $130\text{-}139$ мм рт. ст., ДАТ $85\text{-}89$ мм рт. ст.;
- гіпертензія I ступеня:

САТ $140\text{-}159$ мм рт. ст. та/або ДАТ $90\text{-}99$ мм рт. ст.;

- гіпертензія II ступеня:

CAT 160-179 мм рт. ст. та/або ДАТ 100-109 мм рт. ст.;

- гіпертензія III ступеня:

CAT $\geq$ 180 мм рт. ст. та/або ДАТ $\geq$ 110 мм рт. ст.;

- ізольована систолічна гіпертензія:

CAT $\geq$ 140 мм рт. ст., ДАТ<90 мм рт.ст.

АГ вважалась верифікованою, якщо зростання САТ до 140 мм рт. ст. і вище та/або ДАТ до 90 мм рт. ст. і вище підтверджувалось при наступних вимірюваннях АТ (не менше ніж 2-3 рази у різні дні впродовж чотирьох послідовних тижнів).

Оцінку 10-річного ризику кардіоваскулярних подій визначали за допомогою серії онлайн калькуляторів, доступних у відкритому форматі:

mSCORE (<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>)

Reynolds Risk Score (<http://www.reynoldsriskscore.org>);

QRISK2 (<https://qrisk.org/2017/>);

QRISK3 (<https://qrisk.org/three/>).

Серед шкал-калькуляторів, покликаних обчислювати рівень імовірного кардіоваскулярного ризику, розрізняють шкали, які можуть використовуватись серед загальної популяції населення (SCORE та Framingham Risk Score), та специфічні, які в своїй основі враховують наявність системного запалення (Reynolds Risk Score) та/або наявність аутоімунного захворювання (mSCORE, QRISK2, QRISK3) [2].

Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) рекомендує застосовувати шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для систематичної оцінки кардіоваскулярного ризику, а саме – ризику фатальних серцево-судинних подій упродовж наступних 10 років. Згідно з класифікаційними критеріями показник серцево-судинного ризику за SCORE вважається:

низьким при <1%;

помірним $\geq 1\%$ та $< 5\%$;

високим $\geq 5\%$ та $< 10\%$;

дуже високим $\geq 10\%$.

SCORE – шкала-калькулятор, яку було розроблено з метою уможливити точне прогнозування 10-річного ризику фатальних кардіоваскулярних подій в загальній популяції населення. Обчислення рівня серцево-судинного ризику проводять з урахуванням віку, статі, рівня САТ, рівня ЗХС та ЛПВЩ, куріння. Однією з важливих особливостей калькулятора SCORE є наявність окремих оціночних шкал для країн з високим та низьким ризиком, що пояснює існування декількох варіантів SCORE залежно від країни, де живе респондент. Застосування в клінічній практиці шкали SCORE рекомендовано настановами EAS/ESC з метою підвищення ефективності профілактики ССЗ. Проте дана шкала не здатна в повній мірі оцінити ризик ССЗ у пацієнтів із РА, занижуючи показники. Саме тому в рамках даного дослідження було використано шкалу-калькулятор mSCORE. Це модифікований варіант класичної шкали SCORE із врахуванням підвищеного кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із РА. mSCORE базується на даних, які використовуються і в системі обрахунку SCORE, проте отримала додатковий коефіцієнт 1,5 при обчисленні.

Reynolds Risk Score – шкала-калькулятор, розроблена для оцінки 10-річного ризику розвитку ІМ, інсульту, стентування, шунтування та смерті від серцево-судинних подій. Це єдина шкала, до переліку розрахункових індексів якої входить рівень СРП в плазмі крові.

QRISK2 – наступна шкала-калькулятор, розроблена у Великобританії з метою оцінки 10-річного ризику розвитку ССЗ. При розрахунку показника ризику беруть до уваги етнічну приналежність, а також верифікований діагноз РА. Обчислення 10-річного ризику кардіоваскулярних подій можливе для пацієнтів у віковому діапазоні 25-84 роки.

QRISK3 – модифікована шкала, що була створена у 2017 році як оновлення QRISK2. Серед розрахункових індексів наявний не лише РА, але й системний червоний вовчак. Окрім цього, важливою відмінністю цього

калькулятора є наявність пункту щодо терапії ГКС, що якісно відрізняє його від інших калькуляторів ризику ССЗ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Порівняльний аналіз розрахункових критеріїв для шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань

Критерій	Reynolds Risk Score	QRISK2	QRISK3	mSCORE
Вік та стать	+	+	+	+
Етнічне походження	+	+	+	-
ІМТ (кг/м ²)	+	+	+	-
Обтяжений сімейний анамнез	—	+	+	-
Куріння	+	+	+	+
САТ (мм рт.ст.)	—	+	+	+
Загальний ХС (ммоль/л, мг/дл)	+	+	+	+
ЛПВЩ (ммоль/л, мг/дл)	+	+	+	+
Антигіпертензивна терапія	-	+	+	-
СРП (мг/л)	+	-	-	-
ЦД	-	+	+	-
РА	-	+	+	+
Системний червоний вовчак	-	-	+	-
Фібриляція передсердь	-	+	+	-
Хронічна хвороба нирок	-	+	+	-

<i>Продовження Таблиці 2.3</i>				
Мігрень	-	-	+	-
Серйозні психічні захворювання	-	-	+	-
Терапія психічних захворювань	-	-	+	-
Терапія ГКС	-	-	+	-

Примітки:

ІМТ – індекс маси тіла; ССЗ – серцево-судинні захворювання; САТ – систолічний артеріальний тиск; ХС – загальний холестерин; ЛПВЩ –ліпопротеїди високої щільності; СРП – С-реактивний протеїн.

2.2.2. Методи дослідження гострофазових показників, тромбоцитарних індексів та цитокінового профілю

Кров для проведення біохімічних досліджень брали з ліктьової вени, вранці, натще, після 12-годинного голодування.

Гострофазові показники (СРП, РФ) визначали в сироватці крові за допомогою аналізатора PZ CORNMAY S.A. Визначення АЦЦП проводили за допомогою тест-системи BioRad (США). Цей метод базується на взаємодії білка зі специфічними моноклональними антитілами, які прикріплені до поверхні поліестеролових латексних частинок. У випадку отримання позитивного результату тесту відбувається аглютинація.

ТІ були обчислені за допомогою стандартизованої методики обрахунку на гематологічному аналізаторі Abacus Junior 30 (Угорщина)

Рівень цитокіну ІЛ-8 у плазмі крові визначали за допомогою стандартного набору реагентів. Використана тест-система ІЛ-8 ELISA (Elabscience Co., Х'юстон, Техас, США) базується на принципі сендвіч-ELISA при визначенні концентрації ІЛ-8 у плазмі крові. Мікропланшет для ELISA, що входить до складу цього набору – попередньо покритий антитілом, специфічним до ІЛ-8

людини. Стандартні розчини та зразки пацієнтів вносили до лунок мікропланшету ELISA та поєднували зі специфічним антитілом. Потім кон'югат поліклонального антитіла з біотином для виявлення специфічного людського IL-8, і кон'югат авідин-пероксидази хрому (авідин-ПХ) послідовно додавали до кожної лунки мікропланшета та інкубували. Опісля вільні компоненти вимивали. У кожну лунку додавали розчин субстрату, що викликало забарвлення синім кольором лише тих лунок, які містять людський IL-8, антитіло для виявлення з біотином та кон'югат авідин-ПХ. Фермент-субстратна реакція припинялася додаванням стоп-розчину, змінюючи забарвлення на жовте. Оптичну щільність (ОЩ) вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ на апараті STAT FAX 303 plus. Значення ОЩ було пропорційним концентрації людського IL-8. Концентрацію людського IL-8 у зразках було розраховано при порівнянні ОЩ зразків із стандартною кривою.

2.2.3. Методи дослідження ліпідного спектру крові та функціонального стану ендотелію

Визначення ліпідного спектру крові за вмістом ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ проводили із використанням аналізатора PZ CORNMAY S.A. із наступним розрахунком КА.

КА розраховували за формулою А.Н. Клімова:

$КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$, де

КА – коефіцієнт атерогенності; ЗХС – загальний холестерин;

ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності.

За популяційну норму ліпідів приймали показники, що відповідали вітчизняним, європейським та загальносвітовим стандартам відповідно до діючих Європейських (ESC, ESH, 2013) [140, 142] та вітчизняних рекомендацій [9, 10, 12],

для ЗХС - $<4,5 \text{ ммоль/л}$ для осіб високого серцево-судинного ризику (ССР),
 $<4,0 \text{ ммоль/л}$ для осіб вкрай високого ССР;

для ЛПНЩ - $<2,5$ ммоль/л із високим ССР,

$<1,8$ ммоль/л із вкрай високим ССР;

для ТГ - $<1,7$ ммоль/л;

для ЛПВЩ –

$>1,04$ ммоль/л для чоловіків,

$>1,29$ ммоль/л для жінок.

За «цільовий» КА для осіб

до 30 років приймали $<2,5$ ум.од.,

старше 30 років $<3,5$ ум.од.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою визначення вмісту в крові ICAM-1 та vWF. Для визначення показників vWF та ICAM-1 зразки крові відбирали в пацієнтів з 09.00 до 10.00 після 30-хвилинного відпочинку в ліжку, попередивши будь-яку ймовірність контакту з сигаретним димом. Сироватку, отриману під час центрифугування зразків крові, зберігали до моменту аналізу при температурі -80°C . Рівень vWF та ICAM-1 вимірювали за допомогою методу імуноферментного аналізу (ELISA) з моноклональними антитілами проти людського vWF та ICAM-1 (Elabscience Co., Х'юстон, Техас, США). Детально методику сендвіч-ELISA було розглянуто попередньо.

2.2.4. Методи інструментальної діагностики стану суглобів та структурно-функціонального стану судинної стінки

Рентгенологічне обстеження проводили з подальшим визначенням рентгенологічної стадії РА за Штайнброкером. Користуючись шкалою Штайнброкера відзначали наявність таких патологічних змін суглобових та кісткових структур: остеопорозу, звуження суглобової щілини, узур та кісткових анкілозів [10].

Для визначення структурно-функціонального стану судинної стінки виконували ультразвукове дослідження брахіоцефальних (загальні, внутрішні сонні та хребетні артерії) судин. У процесі обстеження визначали показники

товщини КІМ, пікової систолічної швидкості кровотоку, індексу периферичного опору. Окрім цього, брали до уваги морфологічну характеристику стінки судин (наявність атеросклеротичних бляшок, диференціювання на шари, ехогенність, фрагментація, фіброз чи кальциноз).

Проведення УЗД брахіоцефальних судин здійснювалось за стандартною схемою. Оцінювання морфофункціонального стану екстракраніального відділу ЗСА відбувалось із врахуванням результатів вимірювання діаметру, пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps}), індексу периферичного опору (RI).

Показники товщини КІМ вимірювали відповідно до рекомендації 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) [210].

Оцінка товщини КІМ здійснювалась з використанням ультразвукової доплерографії периферійних артерій. Визначення товщини КІМ проводили в ділянці біфуркації загальної і внутрішньої сонних артерій з правої та лівої сторони. Під час дослідження ми використали апарат фірми «Canon Aplio a550» (Японія) з лінійним датчиком 5,5-7,5 МГц; процедура оцінювання товщини КІМ проходила у режимі реального часу за стандартною методикою для клінічних досліджень. Вона полягала в проведенні ультразвукової доплерографії у В-режимі. Визначення товщини КІМ проводили в трьох різних точках: у ЗСА, у точці біфуркації ЗСА, у ВСА. Брали до уваги середньо-максимальне значення товщини КІМ з кожного боку та середнє загальне значення товщини КІМ з обох боків.

Визначення товщини КІМ проводили трикратно в точці на 1,0 см проксимальніше біфуркації ЗСА по її задній стінці. Значення товщини КІМ обчислювали, знаходячи середнє значення трьох послідовних вимірювань.

Товщину КІМ визначали як відстань між внутрішньою (з боку просвіту судини) поверхнею інтими та зовнішньою (з боку адвентиції) поверхнею медії. Нормальними вважали показник товщини $KIM \leq 0,9$ мм. Окрім цього, приділяли

увагу структурі КІМ, відмічаючи наявність диференціації КІМ на шари та їх однорідність. Значення в будь-якій точці вище $>0,9$ мм визначалося як субклінічне безсимптомне ураження судинної стінки, тоді як наявність атеросклеротичної бляшки діагностували, якщо товщина КІМ сягала $>1,5$ мм, або у випадку перевищення на $0,5$ мм чи 50% товщини КІМ прилеглих ділянок, що відповідає рекомендаціям ESC/ESH (2013) [140].

2.3. Способи лікування ревматоїдного артриту в поєднанні з кардіоваскулярною патологією

Усі обстежені хворі на РА отримували стандартне лікування відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» згідно з Наказом МОЗ України № 263 від 11.04.2014р. [10].

Базова терапія РА включала в себе:

- ХМПРП – МТ («Метотрексат» EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Австрія) у дозі 15 мг на тиждень, з подальшим підвищенням дози залежно від ефективності — на 5 мг кожні $2-4$ тиждів до 25 мг/тиждень.
- фолієва кислота – («Фолієва кислота», ПАО «Київський вітамінний завод») у половинній дозі МТ не раніше ніж через добу та не пізніше ніж за добу до прийому цього препарату;
- ГКС – метилпреднізолон («Медрол» Pfizer, Італія) у добовій дозі, що визначалась на підставі ступеня активності РА за DAS28 з поступовим зниженням дозування, тривалістю до 1 місяця;
- НПЗП – застосовували при клінічній необхідності: мелоксикам («Моваліс» – «Boehringer Ingelheim International GmbH», Німеччина) у дозі 15 мг на добу внутрішньом'язево з переходом на пероральний прийом по $7,5$ мг 1 раз на добу до 1 місяця.

Кожну із сформованих відповідно до активності РА груп було розподілено на 2 підгрупи, які були рандомізовані враховуючи репрезентативність за віком,

рентгенологічною стадією по Штайнброкером, активністю захворювання за DAS28 та функціональним класом недостатності суглобів.

З метою перевірки можливого додаткового позитивного терапевтичного ефекту, пацієнтам однієї підгрупи з кожної основної групи було запропоновано на додачу до базової терапії включити статин та вітамін Д3:

- статин – аторвастатин («Аторіс» КРКА, д.д., Ново место, Словенія) у дозі 40 мг 1 раз на добу всередину перорально, ввечері, після їжі;
- вітамін Д3 – у дозі 4000 МО 1 раз на добу всередину перорально («Декрістол» ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина).

Короткострокові результати фармакотерапії оцінювали через 10 днів, а довгострокові – 90 днів. Було проведено комплексний аналіз стану пацієнтів; бралася до уваги динаміка клінічних проявів, а також зміни лабораторних показників (показники розширеного аналізу крові, вмісту гострофазових показників запалення, цитокінів, ліпідного спектра крові та функціонального стану ендотелію).

Користуючись сформульованими в рекомендаціях ACR критеріями ефективності проведеної фармакотерапії, у кожній дослідній групі визначали відсоток пацієнтів-респондерів згідно з ACR20, ACR50 та ACR70 для порівняння. Критеріями ефективного менеджменту згідно з ACR 20 було зниження КНС, КБС щонайменше на 20%. Окрім цього, рівень болю, оцінюваний хворим за ВАШ, функціональний стан за опитувальником оцінки здоров'я (HAQ) та індекси маркерів запалення (ШОЕ, СРП) мали покращитись на 20%. Аналогічний підхід було використано й для визначення пацієнтів-респондерів ACR50 та ACR70.

Беручи до уваги результати клініко-лабораторних обстежень, серед 60-ти пацієнтів з РА вивчали ефективність базової терапії з додатковим застосуванням аторвастатину та вітаміну Д3.

2.4. Методи статистичного аналізу результатів досліджень

Систематизацію даних та їхній статистичний аналіз проводили за

допомогою спеціалізованих комп'ютерних програм Microsoft Office Excel[®] 2016[™] та Statistical Package for the Social Sciences[®] version 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) відповідно. Параметри дослідження аналізували відповідно до типу даних. Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень і відсотків. Кількісні дані були висвітлені у вигляді середнього арифметичного значення $\pm$ середньо-квадратичного відхилення ($M \pm \sigma$ (де M – середнє арифметичне, а σ – середньо-квадратичне відхилення) або медіанних показників та їх діапазону (Me (IQR: $Q1-Q3$), де Me – медіана, а IQR – міжквартильний інтервал) залежно від типу їхнього розподілу.

Характер розподілу даних було оцінено за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Для аналізу показників, розподілених відповідно до закону Гауса, використовували параметричні тести (t-критерій Стюдента). При розподілі даних відмінних від нормальних, застосовували непараметричні тести (для кількісних показників – U-критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона; для якісних ознак – критерій χ^2).

Для перевірки ймовірного взаємозв'язку між даними, розподіленими параметрично, застосовували лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона. При встановленні кореляційних взаємозв'язків між якісними чи непараметричними даними використовували ранговий коефіцієнт кореляції за Спірменом.

Оцінка впливу окремих факторів у патогенезі розвитку атеросклеротичних уражень при РА здійснювалась з використанням біноміальної логістичної регресії з одночасним розрахунком довірчого інтервалу 95%.

Статистично значущою вважали різницю показників при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УРАЖЕНЬ НА ФОНІ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

3.1. Клінічна характеристика перебігу ревматоїдного артриту в комбінації з кардіоваскулярною патологією

Пацієнти із РА традиційно знаходяться у групі ризику щодо розвитку кардіоваскулярної патології, а тому вимагають особливо пильної уваги в рамках стратифікації серцево-судинного ризику. У цієї когорти осіб до традиційних факторів кардіоваскулярного ризику додаються ще й специфічні, пов'язані з перебігом основного захворювання. Саме тому детальне вивчення клініко-патогенетичних умов та особливостей розвитку кардіоваскулярних порушень при РА є повністю виправданим.

Метою цього розділу є визначення показників кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із РА залежно від активності захворювання. Не менш важливим є аналіз взаємозв'язку окремих лабораторно-інструментальних показників із індексом серцево-судинного ризику та власне перебігом РА. Для вивчення особливостей перебігу РА крізь призму кардіоваскулярної патології було залучено 120 пацієнтів із РА та 25 людей для формування групи контролю.

Результати аналізу традиційних факторів ризику серед учасників дослідження засвідчили, що за параметром віку група із РА та група контролю були репрезентативними, а отже, не мали статистично достовірної різниці (Табл.3.1). Проте у пацієнтів із РА було вірогідно підтверджене значно частіше порушення параметрів ліпідограми порівняно з контрольною групою. Надмірна вага ($IMT \geq 25$ кг/м²) спостерігалась у 8 (6,7%) осіб дослідної групи і лише в одного представника групи контролю. Підвищення САТ > 140 мм рт. ст. було відзначене лише серед 11-ти (9,2%) з групи пацієнтів із РА. Водночас обтяжений спадковий анамнез було виявлено в представників обох груп. Проте варто зазначити, що в групі пацієнтів із РА показник був достовірно вищим порівняно

з контрольними особами.

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика даних щодо традиційних факторів ризику кардіоваскулярної патології у пацієнтів із ревматоїдним артритом та учасників контрольної групи

	РА	КГ	p
Вік більше 55 років, n (%)	28 (23,3)	6 (24,0)	>0,05
Загальний ХС ≥5,0 ммоль/л	67 (55,8)	4 (16,0)	<0,05
ЛПВЩ <1,0 ммоль/л	86 (71,7)	7 (28,0)	<0,05
ЛПНЩ >3,0 ммоль/л	72 (60,0)	4 (16,0)	<0,05
ТГ >1,7 ммоль/л	53 (44,2)	3 (12,0)	<0,05
ІМТ ≥25 кг/м ²	8 (6,7)	1 (4,0)	<0,05
САТ >140 мм рт. ст.	11 (9,2)	-	-
Куріння	12 (10)	3 (12)	>0,05
Обтяжений сімейний анамнез	26 (21,7)	2 (8,0)	<0,05

Примітки:

КГ – контрольна група;

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності;

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності;

ТГ – тригліцериди;

ІМТ – індекс маси тіла;

САТ – систолічний артеріальний тиск.

При визначенні 10-річного кардіоваскулярного ризику серед учасників дослідження було підтверджено вірогідну різницю в показниках між пацієнтами

із РА та контрольною групою за всіма чотирма шкалами-калькуляторами, які були використані під час виконання цієї роботи (табл. 3.2). Варто відмітити, що показники шкал-калькуляторів SCORE і mSCORE та QRISK2 і QRISK3 відрізнялись між собою та були значно вищі саме в останніх. Щоправда, порівняння лише числових значень даних шкал-калькуляторів між собою не видається можливим, адже стратифікація кардіоваскулярного ризику за їх допомогою не є уніфікованою для всіх чотирьох шкал.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика показників шкал-калькуляторів для оцінки 10-річного кардіоваскулярного ризику між пацієнтами з ревматоїдним артритом та контрольною групою

	РА (n=120)	КГ (n=25)	P
SCORE, од., Me (IQR)	4 (2-5)	2 (1-3)	<0,05
mSCORE од., Me (IQR)	6 (3- 9)	2 (1-3)	<0,05
QRISK2 од., Me (IQR)	12,6 (7,3-16,4)	5,4 (3,2-7,2)	<0,05
QRISK 3 од., Me (IQR)	12,9 (7,5-16,5)	5,8 (3,5-7,5)	<0,05

Примітки:

КГ – контрольна група;

РА – пацієнти з ревматоїдним артритом.

Натомість після стратифікації показників згідно з інструкціями до кожної зі шкал-калькуляторів було визначено розподіл пацієнтів із РА відповідно до рівня їхнього 10-річного кардіоваскулярного ризику (рис. 3.1). За результатами цього розподілу було виявлено, що кількість пацієнтів із РА та низьким ризиком розвитку кардіоваскулярних подій є найвищою при його обрахунку за SCORE

($n=30$ (25%), $p<0,05$). Найбільша кількість пацієнтів була зарахована до когорти з дуже високим ризиком при використанні mSCORE ($n=7$ (5,8%), $p<0,05$). Помірний рівень кардіоваскулярного ризику серед хворих переважав при застосуванні шкал-калькуляторів QRISK2 і QRISK3 ($n=84$ (70%) і $n=87$ (72%) відповідно). Порівняно із SCORE та mSCORE статистична відмінність була достовірною, проте при порівнянні даних параметрів між QRISK2 і QRISK3 вірогідність різниці не підтвердилась.

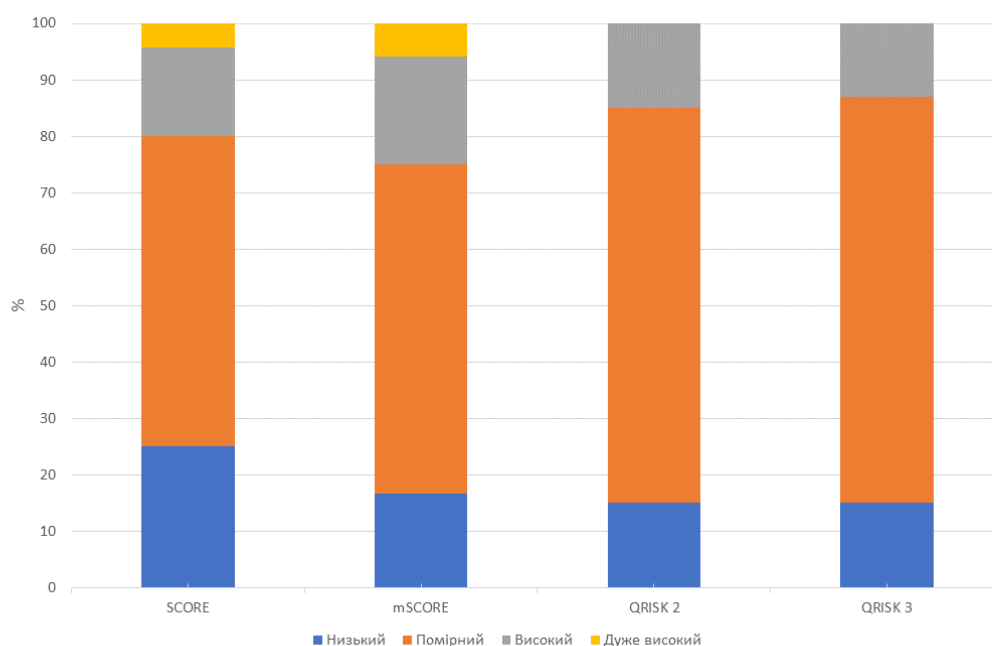


Рисунок 3.1. Розподіл пацієнтів із ревматоїдним артритом на основі показників шкал-калькуляторів для визначення 10-річного кардіоваскулярного ризику

Примітка:

для шкал SCORE та mSCORE кардіоваскулярний ризик поділяється на 4 рівні (від низького до дуже високого) за QRISK2 і QRISK3 розрізняють лише 3 рівні.

При здійсненні порівняльного аналізу клініко-епідеміологічних характеристик осіб з групи РА виявлено значне переважання осіб молодого віку (<44 років) у когорті пацієнтів із низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком (Табл. 3.3). Натомість пацієнти із РА віком >60 років становили переважну більшість у осіб з високим та дуже високим ризиком серцево-

судинних подій. Згідно з гендерним поділом, кількісно в обох підгрупах переважали саме жінки. Проте привертає увагу деяка відмінність у відсотковому розподілі між підгрупами за кардіоваскулярним ризиком. Серед жінок він становив 77,7%/22,3%, а серед чоловіків 65,4%/34,6%.

Таблиця 3.3

Характеристика пацієнтів із ревматоїдним артритом враховуючи розподіл відповідно до кардіоваскулярного ризику за mSCORE

Показник	Кардіоваскулярний ризик <5%	Кардіоваскулярний ризик $\geq$ 5%	P
Вік, n (%)			
<45	24 (92,3)	2 (7,7)	<0,001
45-60	45 (65,2)	24 (34,8)	<0,05
>60	7 (28,0)	18 (72,0)	<0,01
Стать, n (%)			
Жінки	73 (77,7)	21 (22,3)	<0,05
Чоловіки	17 (65,4)	9 (34,6)	<0,05
Тривалість захворювання, роки			
<5 років	59 (90,8)	6 (9,2)	<0,005
5-10 років	24 (64,9)	13 (35,1)	<0,05
>10 років	7 (38,9)	11 (61,1)	<0,05
Ступінь активності, одиниці			
2,6<DAS28 $\leq$ 3,2	37 (92,5)	3 (7,5)	<0,001
3,2>DAS28 $\leq$ 5,1	29 (72,5)	11 (27,5)	<0,005
DAS28>5,1	24 (60,0)	16 (40,0)	<0,05
Рентгенологічна стадія, n (%)			
I	39 (100)	-	-
II	32 (84,2)	6 (15,8)	<0,005
III	19 (65,5)	10 (34,5)	<0,05

<i>продовження Таблиці 3.3</i>			
IV	-	14 (100)	-
Прийом ГКС, n (%)			
Регулярний	2 (1,7)	19 (15,8)	<0,05
Тимчасовий	5 (4,2)	29 (24,2)	<0,05
Не приймали	61 (50,8)	4 (3,3)	<0,05
Тривалість регулярного прийому, n (%)			
< 1 року	-	2 (10,5)	-
1-5 років	2 (100)	2 (10,5)	<0,05
5-10 років	-	7 (36,8)	-
>10 років	-	8 (42,1)	-

У пацієнтів, тривалість захворювання яких становила <5 років, лише незначна частина характеризувалась високим чи дуже високим кардіоваскулярним ризиком (n=6,9,2%). У підгрупі хворих, що страждають на РА впродовж 5-10 років, для більшості показник кардіоваскулярного ризику виявився <5%. На противагу цьому, у 61,1% пацієнтів, із анамнезом РА довшим за 10 років, було визначено високий чи дуже високий ризик розвитку серцево-судинних подій. Кардіоваскулярний ризик із урахуванням активності РА характеризувався кількісним переважанням пацієнтів з низьким чи помірним ризиком у кожній із підгруп (Табл. 3.3). Проте з підвищенням активності РА зростала й частка пацієнтів, для яких характерним був високий і дуже високий ризик (7,5%, 27,5% та 40% відповідно). У пацієнтів із I рентгенографічною стадією ураження суглобів не було жодного з кардіоваскулярним ризиком >5%, натомість підгрупа із IV стадією повністю складалась із осіб з високим та дуже високим ризиком.

При визначенні розподілу осіб із РА за їхнім кардіоваскулярним ризиком всередині підгрупи з низькою активністю захворювання (Рис. 3.2), виявлено переважання пацієнтів із помірним ризиком при використанні кожної з чотирьох шкал-калькуляторів (52,5%; 67,5%, 70% та 67,5%). Найбільша кількість осіб із

низьким рівнем ризику була визначена за SCORE (n=17, 42,5%), найменша – за mSCORE та QRISK2 (n=10, 25%). Підгрупа високого ризику була малочисельна згідно з усіма шкалами-калькуляторами (абсолютні показники: 2 пацієнти за SCORE, QRISK2 та QRISK3 і 3 особи за mSCORE). У жодного пацієнта не було визначено дуже високий рівень ризику за шкалами SCORE та mSCORE.

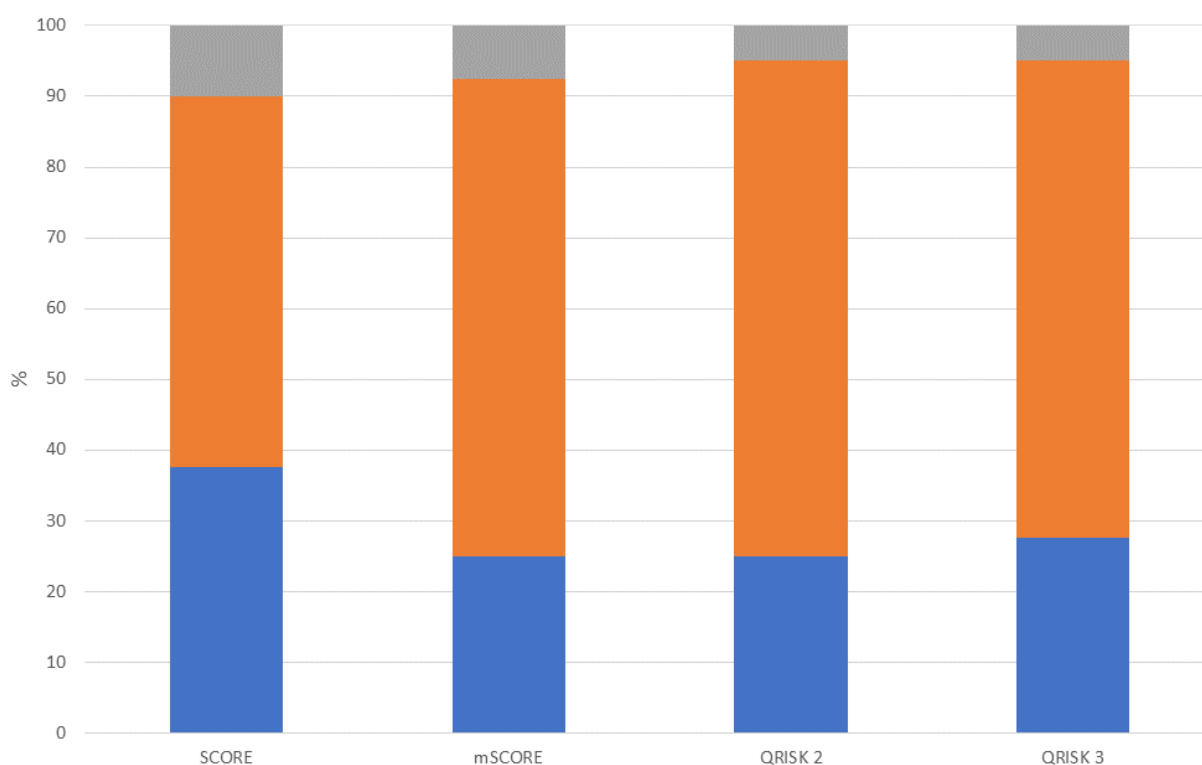


Рисунок 3.2. Розподіл пацієнтів із ревматоїдним артритом низької активності на основі показників шкал-калькуляторів для визначення 10-річного кардіоваскулярного ризику

У пацієнтів із РА середньої активності також переважав помірний рівень кардіоваскулярного ризику (Рис 3.3). Найбільша кількість осіб цієї групи ризику було визначено за допомогою QRISK 3 шкали (n=31, 77,5%). Окрім цього, при використанні QRISK 3 було виявлено найменшу кількість пацієнтів із низьким ризиком розвитку кардіоваскулярних подій (n=4, 10%). Варто зазначити, що для окремих пацієнтів було визначено дуже високий кардіоваскулярний ризик: 2-ох було стратифіковано за SCORE і 3-ох за mSCORE. Найбільше осіб характеризувались високим кардіоваскулярним ризиком згідно з mSCORE (n=8,

20%).

Підгрупа хворих, що страждають на РА високої активності характеризувалась незначною кількістю пацієнтів із низьким рівнем кардіоваскулярного ризику (за SCORE – $n=5$, 12,5%; за mSCORE, QRISK2 та QRISK3 – $n=3$, 7,5%). Найбільше пацієнтів із помірним ризиком було стратифіковано за QRISK2 ($n=27$, 67,5%). Найменше осіб із помірним ризиком було визначено при допомозі mSCORE (Рис 3.3). Натомість при використанні шкали mSCORE було визначено більшу кількість пацієнтів із високим і дуже високим ризиком порівняно з іншими шкалами-калькуляторами ($n=12$, 30% та $n=4$, 10% відповідно).

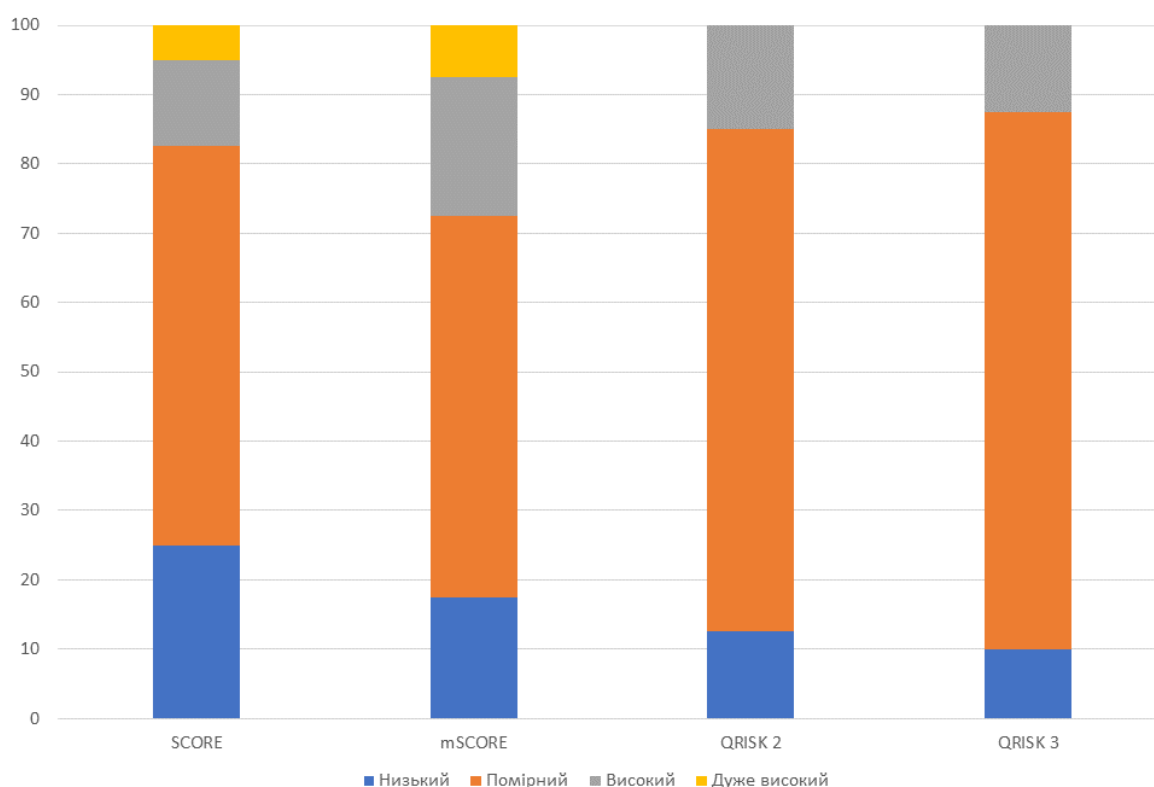


Рисунок 3.3. Розподіл пацієнтів із ревматоїдним артритом середньої активності на основі показників шкал-калькуляторів для визначення 10-річного кардіоваскулярного ризику

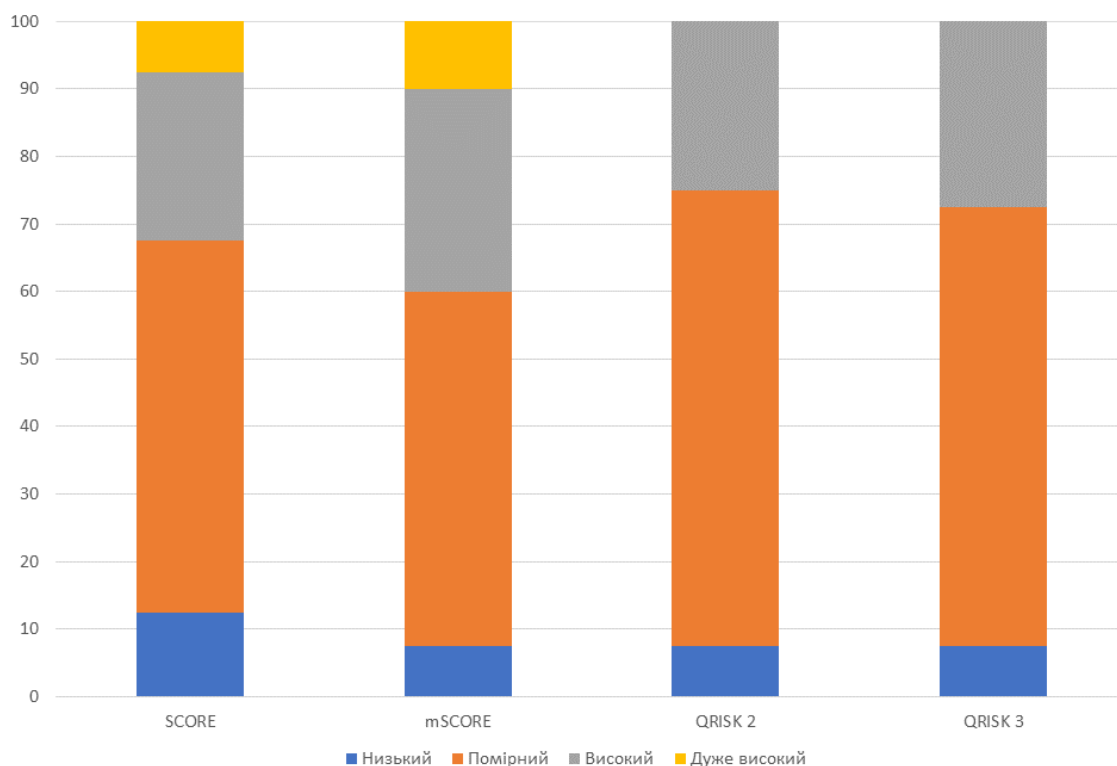


Рисунок 3.4. Розподіл пацієнтів із ревматоїдним артритом високої активності на основі показників шкал-калькуляторів для визначення 10-річного кардіоваскулярного ризику

3.2. Зміни лабораторних даних показників ліпідограми, запального синдрому та розгорнутого аналізу крові

У результаті проведення дослідження ліпідного спектру плазми крові пацієнтів із РА та осіб контрольної групи було відмічено наявність статистично достовірної різниці за всіма показниками ліпідограми (Табл. 3.4). Пацієнти з автоімунною патологією відзначались вищими показниками атерогенних фракцій ліпопротеїнів порівняно з учасниками дослідження з групи контролю. Водночас ЛПВЩ були достовірно нижчими у групі пацієнтів із РА ($1,23 \pm 0,27$, $p < 0,05$). Показник концентрації ТГ у плазмі крові був значно нижчий у групі контролю ($1,36 \pm 0,12$, $p < 0,005$). Разючу відмінність між дослідною та контрольною групами продемонстрував показник КА. Цей показник перевищував верхню межу норми та був більш ніж вдвічі вищим у пацієнтів із РА ($3,65 \pm 0,57$, $p < 0,005$) порівняно з групою контролю.

Таблиця 3.4

Показники ліпідного профілю у пацієнтів із ревматоїдним артритом та серед контрольної групи

Показник	РА	Контрольна група	p
ЗХС, ммоль/л	5,46±0,56	4,22±0,44	p<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,27	1,85±0,19	p<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,48±0,18	2,96±0,12	p<0,01
ТГ, ммоль/л	2,16±0,37	1,36±0,12	p<0,005
КА	3,65±0,57	1,58±0,46	p<0,005

При аналізі показників ліпідограми з урахуванням тривалості перебігу РА вдалось встановити достовірну різницю між концентрацією ЗХС у плазмі крові в різних підгрупах (Табл. 3.5). Із тривалістю анамнезу захворювання зростає і рівень ЗХС, досягнувши показника 6,16±0,32 ммоль/л (p<0,005) при тривалості РА більше 10 років. Протилежну тенденцію спостерігали з показником ЛПВЩ. Показники пацієнтів із анамнезом РА менше 5 років мали достовірно вищі показники порівняно з тривалістю захворювання більше 10 років (1,54±0,37 та 0,85±0,18 відповідно, p₂<0,05). Проте різниця між показниками ЛПВЩ пацієнтів з 5-річним анамнезом та тривалістю РА від 5 до 10 років – статистично недостовірна. ЛПНЩ, ТГ та КА характеризувались тенденцією до зростання показників зі збільшенням тривалості перебігу РА та достовірністю різниці між показниками підгруп (Табл. 3.5).

Таблиця. 3.5

Характеристика показників ліпідного профілю у пацієнтів із ревматоїдним артритом з урахуванням тривалості захворювання

Показник	Групи РА			p
	<5 років	5-10 років	>10 років	

Продовження таблиці 3.5

ЗХС, ммоль/л	5,22±0,24	5,71±0,15	6,16±0,32	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
ЛПВЩ, ммоль/л	1,54±0,37	1,49±0,79	0,85±0,18	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	2,96±0,17	3,29±0,12	3,62±0,24	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
ТГ, ммоль/л	1,46±0,13	1,86±0,18	2,25±0,17	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
КА	3,21±0,10	3,56±0,16	3,85±0,37	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01

Примітки:

p₁ – достовірність різниці показників пацієнтів між підгрупами з тривалістю захворювання <5 років і 5-10 років;

p₂ – достовірність різниці показників пацієнтів між підгрупами з тривалістю захворювання <5 років і >10 років.

Показники ліпідного профілю осіб, що страждають на РА, відрізнялись залежно від ступеня активності основного захворювання (Табл. 3.6). Найвищі показники рівня ЗХС в крові спостерігались у пацієнтів із низьким ступенем активності (5,64±0,08, p<0,05). Достовірної різниці між показниками ЛПВЩ серед різних підгруп підтверджено не було. Рівень ЛПНЩ та ТГ в плазмі крові був найвищим серед підгрупи 2,6<DAS28≤3,2 (p<0,05). КА при високій активності РА становив 3,06±0,21, будучи достовірно нижчим порівняно з підгрупою низької активності (p<0,01).

Таблиця. 3.6

Характеристика показників ліпідного профілю у пацієнтів із ревматоїдним артритом з урахуванням активності захворювання

Показник	Групи РА			Р
	2,6<DAS28≤3,2 n=40	3,2>DAS28≤5,1 n=40	DAS28>5,1 n=40	
ЗХС, ммоль/л	5,64±0,08	5,41±0,04	5,32±0,11	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,12	1,25±0,13	1,24±0,09	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,34±0,09	3,57±0,04	2,96±0,11	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
ТГ, ммоль/л	2,04±0,18	1,71±0,12	1,62±0,11	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
КА	3,61±0,22	3,58±0,16	3,06±0,21	p ₁ >0,05 p ₂ <0,01

Примітки:

p₁ – достовірність різниці показників пацієнтів між підгрупами з низькою та середньою активністю РА;

p₂ – достовірність різниці показників пацієнтів між підгрупами з низькою та високою активністю РА.

Коефіцієнт атерогенності у пацієнтів із РА був достовірно вищим порівняно з групою контролю (Рис. 3.5). Слід зазначити й відмінності в показниках КА серед різних вікових категорій. Найвищий рівень КА було визначено у віковій групі пацієнтів із РА ≥60 років (4,6±0,3, p<0,05). Найнижчий показник КА у осіб із РА був у підгрупі <45 років (3,15±0,28, p<0,05). Характерно, що для учасників дослідження з групи контролю теж було характерне зростання КА із віком. Щоправда показники КА були достовірно

нижчими порівняно з РА пацієнтами у всіх трьох вікових групах ($2,4 \pm 0,21$, $2,5 \pm 0,26$ та $2,8 \pm 0,24$ відповідно, $p < 0,05$).

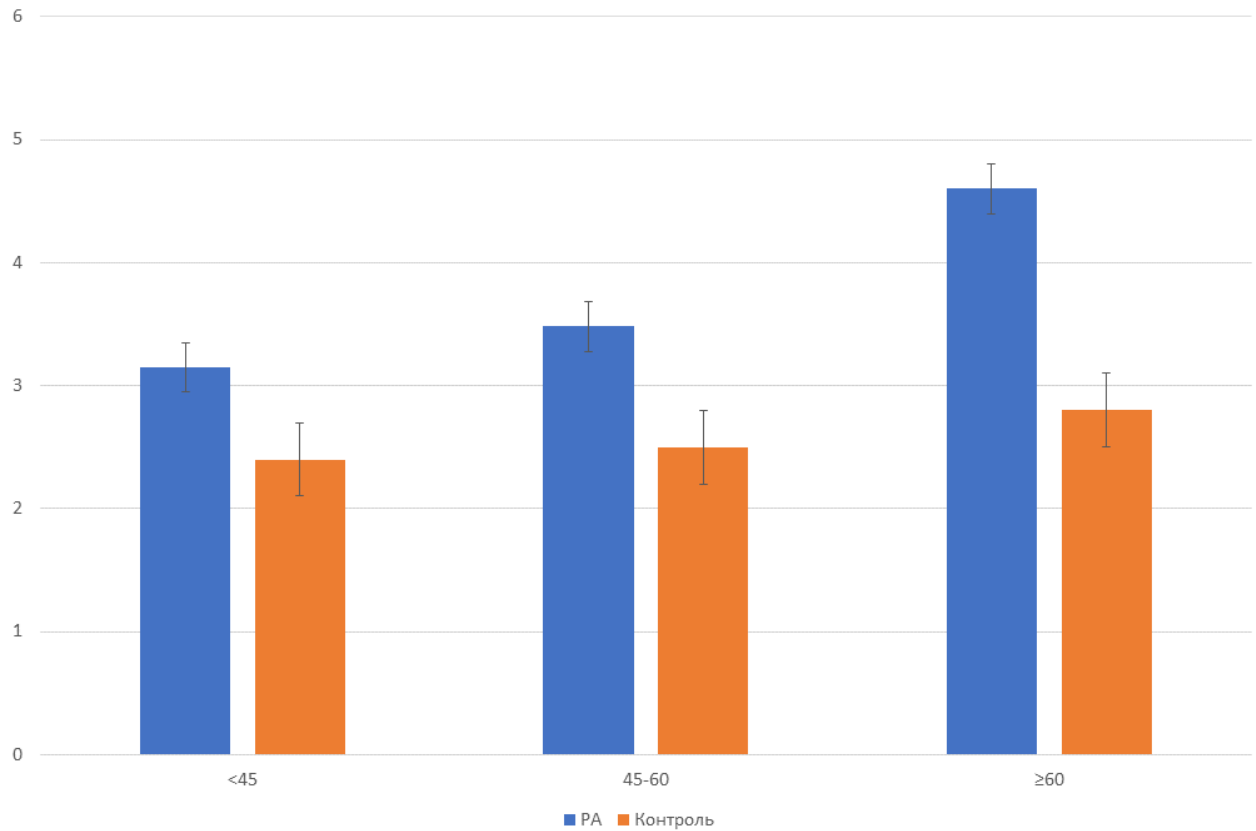


Рисунок 3.5. Розподіл показників коефіцієнту атерогенності у пацієнтів із ревматоїдним артритом та контрольної групи з урахуванням вікових періодів

Під час дослідження було проведено також аналіз кореляційних співвідношень між показниками ліпідограми та активністю РА, а також його серопозитивністю за АЦЦП антитілами (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Кореляційні співвідношення між показниками ліпідного профілю та клініко-лабораторними показниками пацієнтів із РА

	Активність РА (DAS28)	СРП	Тривалість РА	Анти-АССР
ЗХС, ммоль/л	-0,56 p<0,05	-0,49 p<0,05	0,61 p<0,05	0,42 p<0,05

Продовження таблиці 3.7

ЛПВЩ, ммоль/л	0,28 p>0,05	0,33 p>0,05	-0,48 p<0,05	0,32 p>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,57 p<0,05	-0,49 p<0,05	0,54 p<0,05	0,22 p>0,05
ТГ, ммоль/л	-0,55 p<0,05	-0,57 p<0,05	0,58 p<0,05	0,35 p>0,05
КА	-0,65 p<0,05	-0,58 p<0,05	0,62 p<0,05	0,45 p<0,05

При визначенні кореляції між індексами ліпідного профілю і серопозитивністю РА, статистичну достовірність вдалось підтвердити лише для ЗХС та КА ($r=0,42$, $p<0,05$ та $r=0,45$, $p<0,05$ відповідно). Залежність між вказаними показниками та АЦЩП в плазмі крові характеризувався середнім ступенем зв'язку. Тривалість перебігу РА також продемонструвала достовірні показники взаємозв'язку з усіма показниками ліпідограми. Проте варто зазначити, що на противагу всім іншим індексам, показник ЛПВЩ продемонстрував обернений кореляційний зв'язок середньої сили із тривалістю перебігу захворювання в пацієнтів із РА ($r=-0,48$, $p<0,05$). Для показника СРП був характерний обернений, середньої сили кореляційний зв'язок із усіма індексами ліпідного профілю, щоправда для ЛПВЩ цей взаємозв'язок виявився статистично недостовірним ($r=0,33$, $p>0,05$). Активність РА за DAS28 також обернено корелювала із показниками ліпідограми. Найслабший зв'язок був визначений між активністю РА та ЛПВЩ, окрім цього він був статистично недостовірний ($r=0,28$, $p>0,05$). Взаємозалежність між ЗХС, ЛПНЩ, ТГ та КА і показником активності за DAS28 вдалось підтвердити статистично (Табл. 3.7). Загалом всі статистично достовірні кореляційні взаємозв'язки між клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів із РА та показниками їхніх ліпідограм характеризувались середнім ступенем взаємозалежності. Варто зазначити, що найсильніша взаємодія спостерігалась між КА та активністю та

тривалістю РА серед досліджуваних пацієнтів ($r=-0,65$, $p<0,05$ та $r=0,62$, $p<0,05$ відповідно).

У розгорнутому аналізі крові особливу увагу було приділено показникам стану тромбоцитарного гомеостазу, а саме MPV, PDW, PCT та PLR. Було проведено порівняння вказаних показників між пацієнтами із РА, стратифікованими згідно з активністю захворювання та особами з групи контролю (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Лабораторні показники активності запалення та тромбоцитарних індексів
залежно від ступеня активності ревматоїдного артрити

	Контрольна група, n=25 (1)	2,6<DAS28≤3,2 n=40 (2)	3,2>DAS28≤5,1 n=40 (3)	DAS28>5,1 n=40 (4)
СРП, мг/л	4,6±0,9	21,8±3,1	29,3±3,9	37,7 (19,2- 241,5)
ШОЕ, мм/год	13,2±1,7	22,8±4,7	23,5 (16-34)	36,7±5,4
MPV, ф/л	10,81±0,20	9,62±0,11	9,69±0,06	9,37±0,05
PDW, %	18,93±0,11	18,68±0,13	18,46±0,07	18,33±0,06
PCT, од.	0,23±0,04	0,30±0,02	0,35±0,01	0,39±0,02
PLR, од.	115,52±18,70	178,43±15,20	207,64±13,40	232,86±9,54

Примітки:

MPV – середній об'єм тромбоцитів;

PCT – тромбоцитокрит;

PDW – ширина розподілу тромбоцитів;

PLR – співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів.

Таблиця 3.8.1

Характеристика статистичної різниці між показниками параметрів Таблиці 3.8

Група	Група	p (CRP)	p (ШОЕ)	p (MPV)	p (PDW)	p (PCT)	p (PLR)
1	2	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,005	<0,005
	3	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,005	<0,005
	4	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,005	<0,005
2	1	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,005	<0,005
	3	<0,05	<0,05	нд	<0,05	нд	<0,05
	4	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
3	1	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,005	<0,005
	2	<0,05	<0,05	нд	<0,05	нд	<0,05
	4	нд	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
4	1	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,005	<0,005
	2	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	3	нд	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка:

нд – недостовірна різниця між групами порівняння.

Абсолютно закономірно показники CRP та ШОЕ були значно вищі у пацієнтів із РА та наростали в підгрупах пацієнтів із вищою активністю РА (Табл. 3.8). Показник MPV був вищим у осіб контрольної групи порівняно з пацієнтами дослідної групи ($10,81 \pm 0,20$, $p < 0,05$). Найнижчі показники вказаного ТІ були у пацієнтів із $DAS28 > 5,1$ ($9,37 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Проте варто зазначити, що різниця між значеннями MPV у пацієнтів із низькою та середньою активністю РА була статистично недостовірною ($9,62 \pm 0,11$ та $9,69 \pm 0,06$, $p > 0,05$ відповідно). Схожа тенденція спостерігалась і для показника PDW, значення якого знижувались при зростанні активності захворювання. Зокрема вдалось підтвердити достовірність різниці між усіма групами порівняння для цього показника (Табл. 3.8). На противагу попереднім двом показникам, значення PCT

зростало при збільшенні активності РА. Також PCT був достовірно вищим у пацієнтів з високою активністю РА порівняно з контрольною групою ($0,39 \pm 0,02$ та $0,23 \pm 0,04$, $p < 0,005$ відповідно). Показник PLR в осіб контрольної групи становив $115,52 \pm 18,70$ і був значно менший, ніж показники пацієнтів із РА різних ступенів активності (Табл. 3.8). Значення цього індексу було найвищим у пацієнтів із $DAS28 > 5,1$ ($232,86 \pm 9,54$, $p < 0,05$).

Оскільки при аналізі показників ТІ було помічено їхнє зростання чи зниження залежно від активності захворювання, було вирішено перевірити їхній кореляційний взаємозв'язок із показниками активності запалення. При визначенні наявності кореляції між ШОЕ та ТІ було виявлено статистично достовірний середньої сили зв'язок для всіх досліджуваних показників (Рис. 3.6). Індeksi PCT та PLR характеризувались прямим кореляційним зв'язком середньої сили ($r = 0,61$ та $r = 0,65$, $p < 0,05$ відповідно). Натомість PDW та MPV знаходились в оберненій залежності з показником ШОЕ ($r = -0,67$ та $r = -0,59$, $p < 0,05$ відповідно). Серед всіх показників найбільша сила кореляційного зв'язку була визначена для PDW, а найменша – для MPV (Рис. 3.6).

При визначенні кореляційної взаємодії між згаданими індексами та СРП спостерігалась схожа ситуація, щоправда, показники кореляції характеризувались більшою силою взаємодії (Рис. 3.6). Найвищий показник кореляційної залежності був знову-таки визначений для PDW ($r = -0,73$, $p < 0,05$). Сильний характер взаємодії був також між СРП та PLR ($r = 0,72$, $p < 0,05$). Найслабша залежність була зафіксована між СРП та MPV ($r = -0,59$, $p < 0,05$), однак характеризувалась середніми показниками.

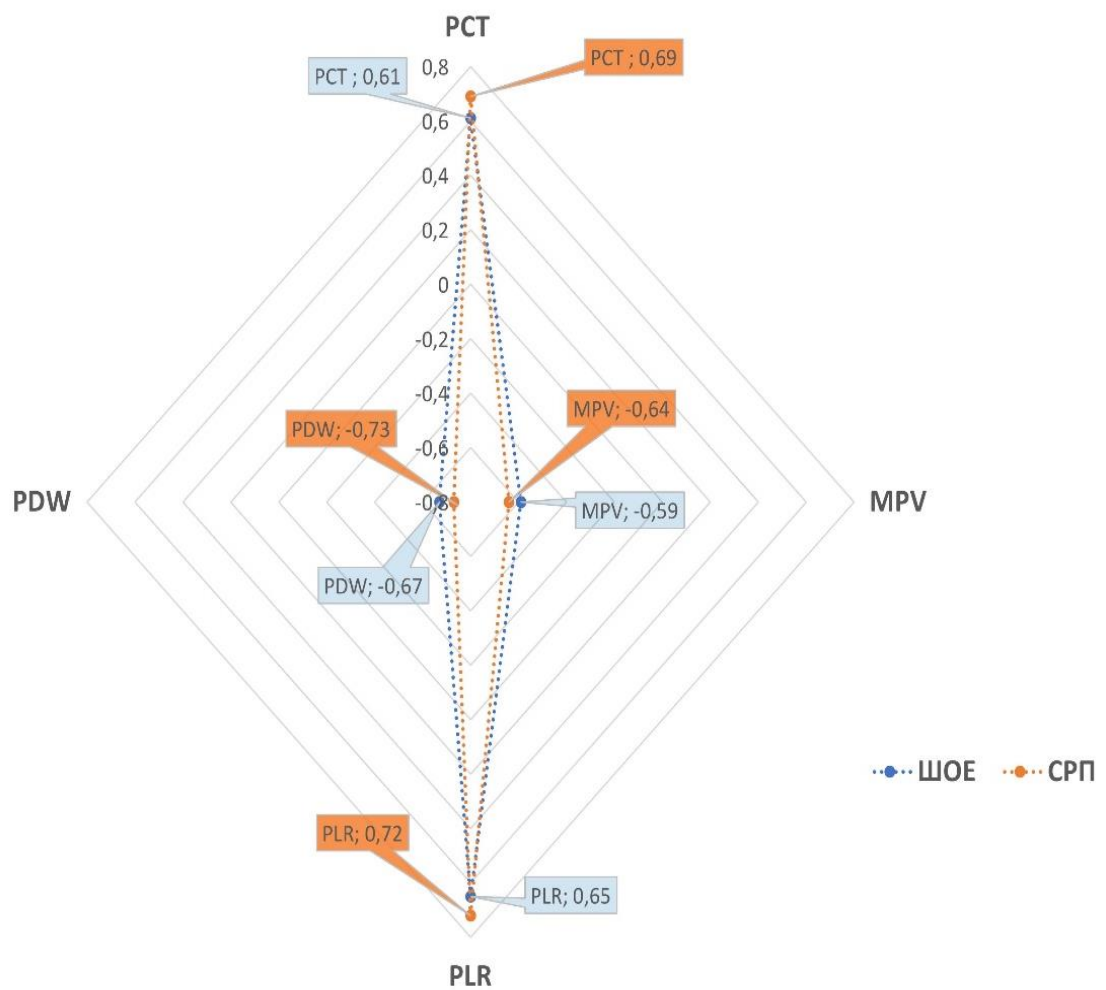


Рисунок 3.6. Кореляційні співвідношення між тромбоцитарними індексами та гострофазовими показниками

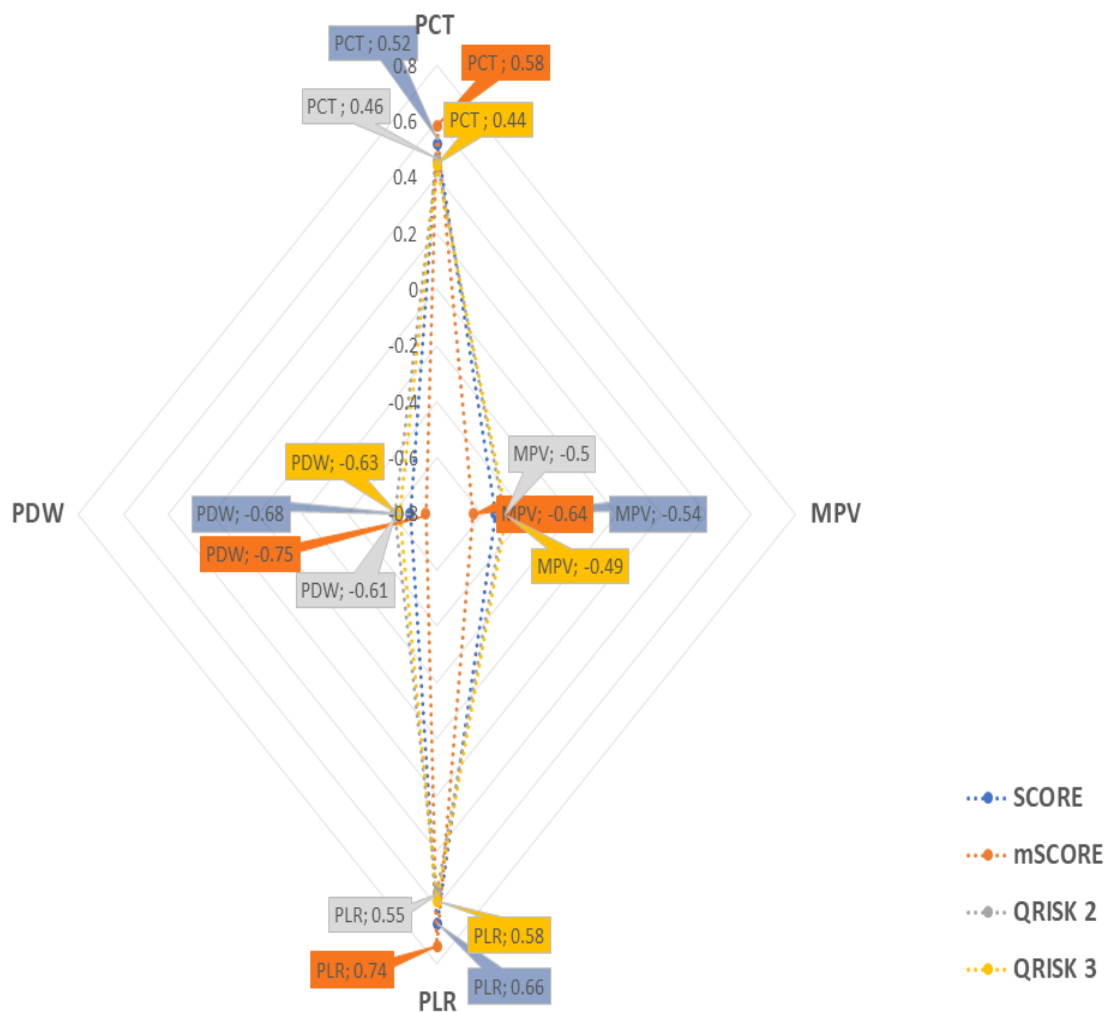


Рисунок 3.7. Кореляційні співвідношення між тромбоцитарними індексами та шкалами визначення кардіоваскулярного ризику.

Окрім кореляційних залежностей між тромбоцитарними та запальними індексами, було також визначено стан взаємозв'язку між тромбоцитарними показниками та рівнем кардіоваскулярного ризику згідно з результатами різних шкал-калькуляторів (Рис. 3.7).

Слід зазначити, що здебільшого показники кореляційних залежностей між ТІ та кардіоваскулярним ризиком були нижчими порівняно з їхнім взаємозв'язком із СРП. Вони коливались у межах груп з середньою та сильною залежністю. Найвищі показники кореляційних співвідношень були зафіксовані при використанні шкали-калькулятора mSCORE (MPV: $r=-0,64$, $p<0,05$; PLR: $r=0,74$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,75$, $p<0,05$; PCT $r=0,58$, $p<0,05$). Нижчі показники

кореляційного зв'язку були характерні при визначенні кардіоваскулярного ризику за допомогою шкал QRISK 2 та QRISK 3 (Рис. 3.8 позначені на діаграмі жовтим та сірим кольорами). Показники MPV та PDW характеризувались наявністю оберненої кореляційної залежності, а PLR та PCT натомість – прямої.

У Табл. 3.9 наведена порівняльна характеристика окремих лабораторних показників між особами із РА та учасниками дослідження, що належали до контрольної групи. Як можна бачити, всі показники характеризувались значним підвищенням у пацієнтів із РА і продемонстрували статистично достовірну різницю із даними осіб із контрольної групи.

Таблиця 3.9

Порівняльна характеристика окремих клініко-лабораторних показників між пацієнтами з ревматоїдним артритом та особами з контрольної групи

	КГ	РА	р
DAS-28	-	4,6±0,4	-
РФ, МО/мл	4 (3-10)	21 (17-28)	<0,005
IL-8, пг/мл	21,4±5,3	231,8 (197,6-280,8)	<0,001
vWF, нг/мл	12,8±4,6	44,9 (21,5-58,1)	<0,005
ICAM-1, нг/мл	173,5 (113,5–196,7)	366,4 (310,7–434,5)	<0,005

Середні показники активності РА згідно зі шкалою DAS28 для всієї когорти з пацієнтів наведені у Табл. 3.9. Окрім цього, вказана таблиця містить інформацію про середні значення РФ, IL-8, vWF та ICAM-1 серед контрольних осіб та пацієнтів із РА. Варто зауважити, що всі чотири досліджуваних показники були вірогідно нижчими в плазмі крові представників контрольної групи порівняно із РА пацієнтами. З метою більш детальної характеристики показників РФ, IL-8, vWF та ICAM-1 у пацієнтів із РА залежно від активності захворювання, було сформовано окрему таблицю.

Таблиця 3.10

Порівняльна характеристика окремих клініко-лабораторних показників залежно від активності ревматоїдного артриту

	Контрольна група (1)	2,6<DAS28≤3,2 (2)	3,2>DAS28≤5,1 (3)	DAS28>5,1 (4)
DAS-28	-	2,9±0,1	4,5±0,3	8,2±0,7
РФ, МО/мл	4 (3-10)	17 (14-19)	20 (16-24)	22 (20-28)
IL-8, пг/мл	21,4±5,3	190,8 (175,4 – 245,7)	235,7 (202,5-278,9)	279,8 (245,4 – 302,6)
vWF, нг/мл	12,8±4,6	23,1 (11,1-27,9)	43,3 (21,2-56,9)	35,3 (30,4-47,1)
ICAM-1, нг/мл	173,5 (113,5–196,7)	349,3 (294,7–415,3)	361,5 (303,6–427,1)	394,8 (341,2 – 468,3)

Примітки:

ICAM-1 міжклітинна молекула клітинної адгезії-1;

vWF – фактор фон Віллебранда;

РФ – ревматоїдний фактор.

Таблиця 3.10.1

Характеристика статистичної різниці між показниками параметрів Таблиці 3.10

Група	Група	p (РФ)	p (DAS28)	p (IL-8)	p (vWF)	p (ICAM)
1	2	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
	3	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
	4	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
2	1	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,01
	3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05
	4	<0,05	<0,05	<0,005	<0,001	<0,05
3	1	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001

	<i>Продовження таблиці 3.10</i>					
	2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05
	4	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
4	1	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
	2	<0,05	<0,05	<0,005	<0,001	<0,05
	3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Середній показник рівня IL-8 у осіб контрольної групи становив $21,4 \pm 5,3$, що було достовірно нижчим, ніж його рівень у пацієнтів із низькою активністю РА [190,8 (175,4-245,7), $p < 0,001$]. Пацієнти з підгрупи DAS28 $>5,1$ мали найвищі показники згаданого цитокіна [279,8 (245,4-302,6), $p < 0,05$]. Значення концентрації vWF у плазмі крові пацієнтів із РА було вищим порівняно з представниками контрольної групи (Табл. 3.10). Проте важливо зазначити, що найвищі показники vWF було визначено в підгрупі осіб з середньою активністю захворювання [43,3 (21,2-56,9), $p < 0,05$]. Натомість рівень ICAM-1 характеризувався тенденцією до зростання показників із підвищенням активності РА (Табл. 3.10). Показник концентрації ICAM-1 у осіб контрольної групи був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів із РА різної активності [173,5 (113,5-196,7), $p < 0,001$].

Таблиця 3.11

Кореляційний зв'язок між фактором фон Віллебранда та окремими клініко-лабораторними індексами

Показник	vWF	P
ШОЕ	0,564	<0,05
СРП	0,455	<0,05
DAS-28	0,573	<0,05
РФ	0,413	<0,05
ВАШ	0,396	<0,05

Кореляційна залежність між vWF та вказаними в Табл. 3.11 клініко-

лабораторними показниками знаходилась у діапазоні значень середньої сили й була статистично достовірною. Найнижчий показник кореляції спостерігався між vWF та ВАШ ($r=0,396$, $p<0,05$). Із рівнем vWF в плазмі крові пацієнтів з РА найсильніше корелювали значення ШОЕ та індекс DAS28 ($r=0,564$ та $r=0,573$ відповідно, $p<0,05$).

Таблиця 3.12

Кореляційний зв'язок між окремими клініко-лабораторними індексами та міжклітинною молекулою адгезії-1

Показник	ICAM-1	P
ШОЕ	0,483	<0,05
СРП	0,557	<0,05
DAS28	0,562	<0,05
РФ	0,420	<0,05
ВАШ	0,413	<0,05

Показник рівня ICAM-1 в периферичній крові пацієнтів із РА прямо та статистично достовірно корелював із показниками рівня запалення та активності захворювання (Табл. 3.12). Найсильніший ступінь кореляційної залежності було визначено для індексу DAS28 ($r=0,562$, $p<0,05$) та СРП ($r=0,562$, $p<0,05$). Інші показники теж відповідали значенням кореляції середньої сили, найслабшим з яких виявився показник взаємозв'язку для ВАШ ($r=0,413$, $p<0,05$).

3.3. Детальна характеристика морфофункціональних показників стану ендотелію

Враховуючи зростання ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із РА, необхідною складовою комплексного обстеження є дослідження стану судинної стінки у таких хворих. Зміна нормальних параметрів морфофункціонального стану ендотелію може слугувати предиктором розвитку ССЗ на їх ранніх стадіях. Враховуючи це твердження, одним із завдань нашого дослідження було вивчити

основні показники структурно-функціонального стану судинної стінки в пацієнтів із РА. В рамках цієї наукової роботи було проаналізовано параметри ВСА та ЗСА з обох боків.

Згідно з результатами проведених обстежень абсолютна більшість пацієнтів контрольної групи характеризувалась нормальною товщиною КІМ (92%) і лише 8% мали субклінічне безсимптомне ураження судинної стінки. Жодної особи із атеросклеротичною бляшкою чи фіброзом КІМ в цій групі виявлено не було (Табл. 3.13). В одного представника контрольної групи (4%) вдалось встановити наявність диференціації КІМ, його фрагментація та склерозування.

Таблиця 3.13

Показники стану судинної стінки в пацієнтів із ревматоїдним артритом та здорових осіб

	Контрольна група	РА	Р
Товщина КІМ			
≤0,9 мм, n (%)	23 (92)	43 (35,8)	<0,005
>0,9 мм, n (%)	2 (8)	77 (64,2)	<0,005
Наявність АБ, n (%)	0	39 (32,5)	<0,001
Фіброз КІМ, n (%)	0	82 (68,3)	<0,001
Диференціація на шари і ехогенність			
Наявні, n (%)	1 (4)	79 (65,8)	<0,001
Відсутні, n (%)	24 (96)	41 (34,2)	<0,001
Фрагментація КІМ, n (%)	1 (4)	79 (65,8)	<0,001
Склерозування КІМ, n (%)	1 (4)	79 (65,8)	<0,001

Натомість у пацієнтів з РА субклінічний атеросклероз було зафіксовано

серед 77 осіб (64,2%), а атеросклеротична бляшка – у 39 (32,5%) представників цієї групи. Серед переважної більшості хворих на РА КІМ характеризувався диференціацією на шари та ехогенністю, був фрагментованим та склерозованим (n=79, 65,8%).

Таблиця 3.14

Характеристика швидкісних показників кровообігу в магістральних судинах пацієнтів із ревматоїдним артритом та осіб з контрольної групи

	Контрольна група	РА	p
Vps, см/сек			
ЗСА			
Справа	95,7 (89,4-97,2)	89,8 (84,7-96,5)	<0,005
Зліва	93,6 (90,4-96,9)	88,2 (86,5-94,7)	<0,005
ВСА			
Справа	79,9 (78,5-88,4)	77,8 (76,4-88,5)	<0,05
Зліва	80,6 (77,2-85,9)	78,4 (76,9-83,6)	<0,05
RI			
ЗСА			
Справа	0,71 (0,67-0,73)	0,73 (0,68-0,74)	<0,05
Зліва	0,72 (0,68-0,73)	0,73 (0,69-0,76)	<0,05
ВСА			
Справа	0,60 (0,57-0,61)	0,62 (0,58-0,64)	<0,05
Зліва	0,59 (0,58-0,63)	0,61 (0,57-0,63)	<0,05

Об'ємна швидкість кровотоку в ЗСА та ВСА була достовірно вищою в осіб контрольної групи порівняно з пацієнтами із РА (Табл. 3.14). Така різниця показників спостерігалась як зліва, так і справа, а параметри Vps між артеріями зліва і справа статистично не відрізнялись. Показники судинного опору, на противагу, були нижчими серед представників групи контролю.

Таблиця 3.15

Параметри стану судинної стінки в пацієнтів з урахуванням активності
ревматоїдного артриту

	2,6<DAS28≤3,2 (1)	3,2>DAS28≤5,1 (2)	DAS28>5,1 (3)	p
Товщина КІМ				
≤ 0,9 мм, n (%)	25 (62,5)	11 (27,5)	4 (17,5)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
> 0,9 мм, n (%)	15 (37,5)	29 (72,5)	33 (82,5)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
Наявність АБ, n (%)	7 (17,5)	18 (45)	14 (35)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ <0,05
Фіброз КІМ, n (%)	18 (45)	30 (75)	34 (85)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
Диференціація на шари і ехогенність				
Наявні, n (%)	15 (37,5)	33 (82,5)	33 (82,5)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ >0,05
Відсутні, n (%)	25 (62,5)	7 (17,5)	7 (17,5)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ >0,05
Фрагментація КІМ, n (%)	15 (37,5)	33 (82,5)	33 (82,5)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ >0,05
Склерозування КІМ, n (%)	15 (37,5)	33 (82,5)	33 (82,5)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ >0,05

При аналізі характеристик стану судинної стінки в пацієнтів з різною активністю РА виявлено, що найбільша кількість осіб із субклінічним атеросклерозом належала до підгрупи з високою активністю захворювання (33; 82,5%). У пацієнтів із середньою активністю частка осіб з субклінічним ураженням судинної стінки становила 72,5%. І лише у близько третини (37,5%) хворих з низькою активністю РА було діагностовано потовщення КІМ $>0,9$ мм. Варто зазначити, що така ж тенденція зберігалась і для фіброзу КІМ (Табл. 3.15). Натомість кількість пацієнтів із діагностованими атеросклеротичними бляшками переважала у підгрупі з середньою активністю РА ($n=18$; 45%, $p<0,005$). Фрагментація та склерозування КІМ були наявні здебільшого у пацієнтів із середньою та високою активністю РА ($n=33$; 82,5%). Варто зазначити, що кількість осіб з такими змінами судинної стінки не відрізняла між підгрупами $3,2>DAS28\leq5,1$ та $DAS28>5,1$. Фрагментація, склерозування, а також диференціація на шари спостерігалась також у близько третини хворих із низькою активністю (37,5%).

Таблиця 3.16

Швидкісні показники кровообігу в магістральних судинах пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від активності захворювання

	2,6<DAS28 $\leq$ 3,2 (1)	3,2>DAS28 $\leq$ 5,1 (2)	DAS28>5,1 (3)	p
Vps, см/сек				
ЗСА				
Справа	88,3 (81,7-91,8)	88,7 (82,5-90,7)	86,1 (80,5-88,4)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Зліва	87,6 (82,8-90,6)	86,1 (81,4-89,5)	83,6 (79,7-86,4)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,05$
ВСА				

<i>Продовження таблиці 3.16</i>				
Справа	86,1 (80,4-88,3)	88,5 (82,3-90,1)	82,4 (79,6-85,9)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,05$
Зліва	87,4 (81,2-89,6)	86,3 (81,8-88,9)	81,2 (80,5-87,2)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,005$
RI				
ЗСА				
Справа	0,69 (0,68-0,74)	0,73 (0,72-0,76)	0,74 (0,72-0,75)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,05$
Зліва	0,70 (0,68-0,72)	0,74 (0,71-0,75)	0,76 (0,73-0,78)	$p_{1-2}<0,005$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,005$
ВСА				
Справа	0,62 (0,60-0,64)	0,62 (0,61-0,65)	0,64 (0,63-0,67)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,005$
Зліва	0,61 (0,60-0,63)	0,64 (0,62-0,68)	0,62 (0,60-0,64)	$p_{1-2}<0,005$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,005$

При аналізі Vps з урахуванням активності РА було визначено, що найвища швидкість кровотоку була в пацієнтів з підгрупи $2,6<DAS28\leq 3,2$. Проте відмінність між показниками Vps пацієнтів із низькою та середньою активністю була статистично недостовірною. Найнижчі показники Vps та найвищі показники опору судинної стінки спостерігались у осіб із високою активністю РА (Табл. 3.16). Слід проте зауважити також, що найвищі показники RI для ВСА

зліва спостерігали у пацієнтів із середньою активністю [0,64 (0,62-0,68)].

Таблиця 3.17

Характеристика стану судинної стінки в пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від рівня кардіоваскулярного ризику, визначеного за mSCORE

	KBP <5 % (n=90)	KBP ≥ 5 % (n=30)	p
Товщина КІМ			
≤ 0,9 мм	42 (46,6)	1 (3,3)	<0,001
> 0,9 мм	48 (53,4)	29 (96,7)	<0,005
Наявність АБ	13 (14,4)	26 (86,7)	<0,001
Фіброз КІМ	52 (57,8)	30 (100)	<0,005
Диференціація на шари і ехогенність			
наявні	49 (54,4)	30 (100)	<0,005
відсутні	41 (45,6)	0 (0)	<0,001
Фрагментація КІМ	49 (54,4)	30 (100)	<0,005
Склерозування КІМ	49 (54,4)	30 (100)	<0,005

Примітка:

KBP – кардіоваскулярний ризик

У процесі опрацювання цієї наукової роботи було також проаналізовано параметри стану судинної стінки пацієнтів із РА, враховуючи їхній серцево-судинний ризик обрахований за шкалою mSCORE (Табл. 3.17). Абсолютна більшість (96,7%) осіб з KBP ≥ 5% мали субклінічний атеросклероз, водночас у пацієнтів із низьким та помірним KBP безсимптомне ураження судинної стінки було виявлене серед близько половини осіб (53,4%). Атеросклеротичні бляшки були також достовірно більш поширеними в когорті хворих із високим та дуже високим KBP (86,7%, $p < 0,001$). Примітно, що фіброз, фрагментація, склерозування та диференціація КІМ на шари та їх ехогенність спостерігалась у всіх представників когорти високого й дуже високого KBP (Табл. 3.17).

Таблиця 3.18

Швидкісні параметри кровообігу в магістральних судинах пацієнтів із ревматоїдним артритом з урахуванням рівня кардіоваскулярного ризику, визначеного за mSCORE

	KBP<5%	KBP≥5%	P
Vps, см/сек			
ЗСА			
Справа	91,8 (87,1-97,9)	87,2 (82,9-94,7)	<0,005
Зліва	90,1 (88,4-95,8)	86,9 (83,4-92,2)	<0,005
ВСА			
Справа	78,6 (74,2-86,7)	77,6 (74,9-81,5)	<0,05
Зліва	79,3 (75,1-83,9)	76,9 (72,4-80,3)	<0,05
RI			
ЗСА			
Справа	0,72 (0,67-0,73)	0,74 (0,69-0,75)	<0,05
Зліва	0,73 (0,68-0,75)	0,73 (0,69-0,76)	>0,05
ВСА			
Справа	0,62 (0,59-0,63)	0,62 (0,58-0,64)	>0,05
Зліва	0,60 (0,57-0,62)	0,62 (0,59-0,64)	<0,05

У пацієнтів із KBP<5% Vps була достовірно вищою порівняно з хворими з високим та дуже високим KBP як для ЗСА, так і ВСА з обох сторін (Табл. 3.18). Показники RI характеризувалися вищими значеннями в осіб з KBP≥ 5%, проте для лівої ЗСА та правої ВСА їхня різниця була недостовірною.

Таблиця 3.19

Параметри стану судинної стінки в пацієнтів із ревматоїдним артритом
залежно від тривалості захворювання

	Підгрупи РА			p
	<5 років (n=65) (1)	5-10 років (n=37) (2)	>10 років (n=18) (3)	
Товщина КІМ				
≤ 0,9 мм	36 (55,4)	7 (23,3)	0 (0)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
> 0,9 мм	29 (44,6)	30 (76,7)	18 (100)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ <0,05
Наявність АБ	5 (7,7)	16 (43,2)	18 (100)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,005
Фіброз КІМ	30 (46,2)	34 (91,9)	18 (100)	p ₁₋₂ <0,005 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ <0,05
Диференціація на шари й ехогенність				
наявні	25 (38,5)	36 (97,3)	18 (100)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
відсутні	41 (61,5)	1 (2,7)	0 (0)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Фрагментація КІМ	25 (38,5)	36 (97,3)	18 (100)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05

Продовження таблиці 3.19				
Склерозування КІМ	25 (38,5)	36 (97,3)	18 (100)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$

Вартим уваги також є аналіз показників стану судин, враховуючи тривалість перебігу РА. Таким чином, найбільша кількість пацієнтів із РА та нормальними показниками КІМ були серед когорти осіб із тривалістю захворювання менше 5 років ($n=36$, 55,4%). Примітно, що у пацієнтів із підгрупи РА тривалістю більше 10 років не було жодного з нормальними показниками КІМ. Натомість у всіх 18-ти пацієнтів із цієї підгрупи була діагностована наявність атеросклеротичних бляшок. Серед хворих із тривалістю менше 5 років цей показник становив лише 7,7%. У 76,7% пацієнтів із тривалістю РА 5-10 років було визначено присутність субклінічного ушкодження судинної стінки, а в 43,2% – діагностовано наявність атеросклеротичної бляшки. Фіброз КІМ був характерний для абсолютної більшості представників груп із тривалістю захворювання 5-10 та більше 10 років (91,9% та 100% відповідно). Менше половини (46,2%) хворих із РА менше 5 років мали фіброзні зміни КІМ. Фрагментація та склерозування КІМ зустрічалися серед абсолютної більшості пацієнтів із тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років (91,9% та 100% відповідно).

Таблиця 3.20

Швидкісні показники кровообігу в магістральних судинах пацієнтів із ревматоїдним артритом з урахуванням тривалості захворювання

	Підгрупи РА			Р
	<5 років (n=65) (1)	5-10 років (n=37) (2)	>10 років (n=18) (3)	
	Vps, см/сек			

Продовження таблиці 3.20				
ЗСА				
Справа	88,4 (83,6-90,7)	88,9 (84,2-91,2)	85,4 (79,5-87,2)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Зліва	87,6 (82,8-90,6)	86,1 (81,4-89,5)	83,6 (79,7-86,4)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,05$
ВСА				
Справа	87,9 (83,1-90,8)	87,1 (84,2-91,3)	80,3 (78,2-84,6)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,005$
Зліва	88,1 (83,4-91,9)	88,6 (84,6-90,5)	79,2 (77,9-84,6)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,005$
RI				
ЗСА				
Справа	0,68 (0,67-0,72)	0,73 (0,72-0,75)	0,75 (0,73-0,76)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,05$
Зліва	0,69 (0,68-0,73)	0,73 (0,71-0,74)	0,77 (0,74-0,79)	$p_{1-2}<0,005$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,005$
ВСА				
Справа	0,62 (0,61-0,64)	0,62 (0,60-0,63)	0,64 (0,63-0,68)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,005$
Зліва	0,60 (0,59-0,64)	0,61 (0,60-0,67)	0,64 (0,62-0,68)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,005$

Показники швидкості кровотоку серед хворих із тривалістю РА менше 5 років та 5-10 років для ВСА та ЗСА справа статистично не відрізнялись, проте пацієнти з тривалістю РА довше 10 років характеризувались нижчими параметрами Vps (80,3 (78,2-84,6) і 79,2 (77,9-84,6) справа та зліва відповідно). Параметри опору судинної стінки зростали з підвищенням тривалості РА (Табл. 3.20).

Під час виконання наукової роботи було також визначено взаємозв'язок окремих лабораторних показників із морфологічною структурою судинної стінки в пацієнтів із РА. Підвищення концентрації vWF у плазмі крові було пов'язане зі зростанням показника КІМ вище 0,9 мм [OR 1,1 (1,06-1,2), $p < 0,001$] (Табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Показники бінарної логістичної регресії для фактора фон Вілебранда та для комплексу інтима-медіа

	В коефіцієнт	S.E.	Exp (B) CI (95 %)	P
vWF	0,098	0,023	1,1 (1,06-1,2)	<0,001
<i>(з поправкою на вік і стать)</i>				

Площа під кривою робочої характеристики приймача (AUC-ROC) vWF при прогнозуванні збільшення товщини КІМ становила 0,83 (CI 0,74-0,92), $p < 0,001$ (Рис. 3.8). Граничне значення концентрації vWF 22,2 нг/мл характеризувалося 82,5% чутливістю та 70% специфічністю при визначенні ймовірності зростання товщини КІМ понад 0,9 мм.

При виконанні бінарної логістичної регресії вдалось підтвердити наявність зв'язку між наростанням концентрації ICAM-1 та показників товщини КІМ [OR 1,1 (1,01-1,3), $p < 0,001$] (Табл. 3.22).

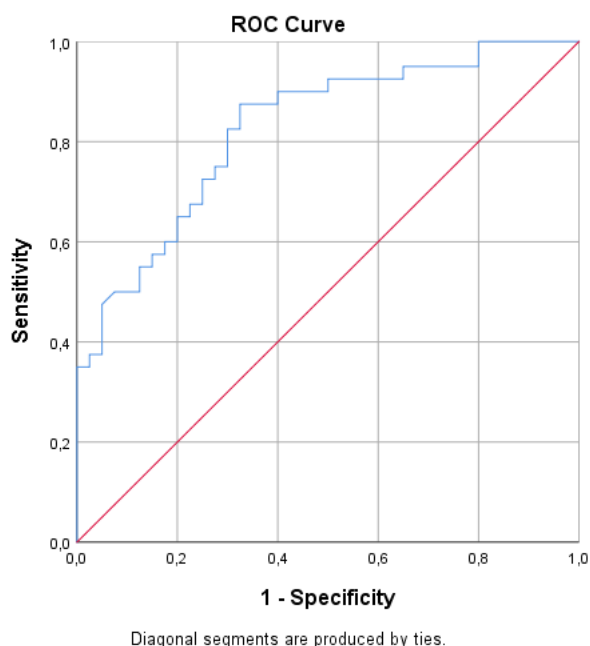


Рисунок 3.8. Крива ROC для фактора фон Віллебранда як предиктора зростання показників товщини комплексу інтима-медіа

Таблиця 3.22

Показники бінарної логістичної регресії для міжклітинної молекули адгезії-1 та для комплексу інтима-медіа

	B коефіцієнт	S.E.	Exp (B) CI (95%)	P
ICAM-1	0,085	0,036	1,1 (1,01-1,3)	<0,001
<i>(з поправкою на вік і стать)</i>				

Площа під кривою робочої характеристики приймача (AUC-ROC) ICAM-1 при предикції зростання товщини КІМ становила 0,797 (CI 0,69-0,90), $p < 0,001$ (Рис.3.9). При визначенні ймовірності зростання товщини КІМ понад 0,9 мм, граничне значення концентрації ICAM-1 289,5 нг/мл характеризувалося 85% чутливістю та 65% специфічністю.

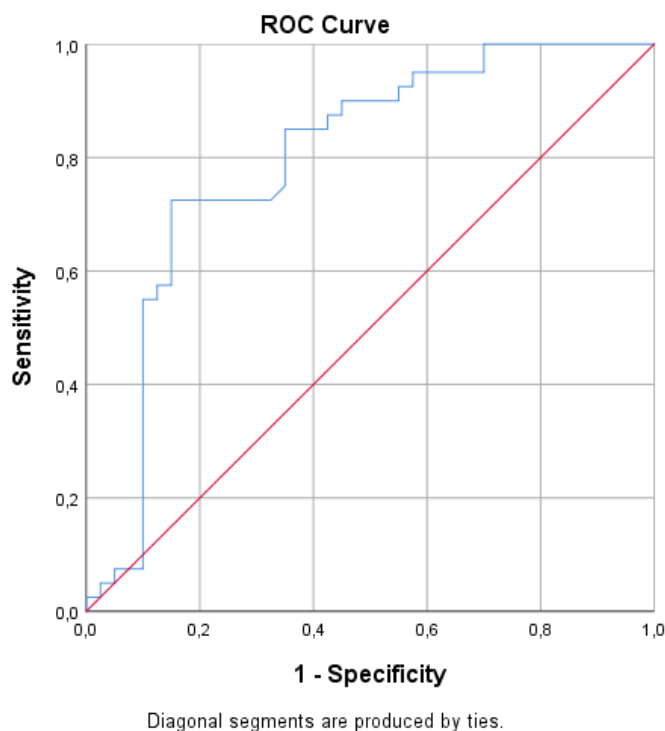


Рисунок 3.9. Крива ROC для міжклітинної молекули адгезії-1 як предиктора зростання показників товщини комплексу інтима-медіа

Підсумовуючи результати розділу, варто відзначити, що КА у пацієнтів із РА був значно вищим порівняно із контрольною групою. Найвищий його рівень виявлено в пацієнтів ≥ 60 років ($4,6 \pm 0,3$, $p < 0,05$). Встановлена обернена кореляційна залежність між ЛПВІЩ та тривалістю перебігу РА ($r = -0,48$, $p < 0,05$). Також визначено сильний кореляційний зв'язок між КА та активністю і тривалістю захворювання ($r = -0,65$, $p < 0,05$ та $r = 0,62$, $p < 0,05$ відповідно).

Досліджено, що MPV та PDW були нижчими в пацієнтів із РА, особливо серед тих, хто мав високу активність захворювання ($9,37 \pm 0,05$ та $18,33 \pm 0,06$, $p < 0,05$ відповідно). Водночас параметри PCT та PLR показали зворотні тенденції. Підтверджено наявність кореляції між ТІ та показниками запального процесу, а також зі значеннями шкали mSCORE.

Встановлено, що показник рівня IL-8 у осіб контрольної групи був достовірно нижчим, ніж його рівень у пацієнтів із низькою активністю РА [$190,8$

(175,4-245,7), $p < 0,001$], а пацієнти з підгрупи $DAS28 > 5,1$ мали найвищі показники згаданого цитокіна [279,8 (245,4-302,6), $p < 0,05$]. Значення концентрації vWF у плазмі крові пацієнтів із РА також було вищим порівняно з представниками контрольної групи. Проте важливо зазначити, що найвищі показники vWF було визначено в підгрупі осіб з середньою активністю захворювання [43,3 (21,2-56,9), $p < 0,05$]. Натомість рівень ICAM-1 характеризувався тенденцією до зростання показників із підвищенням активності РА. Показник концентрації ICAM-1 у осіб контрольної групи був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів із РА різної активності [173,5 (113,5-196,7), $p < 0,001$].

Під час дослідження встановлено кореляцію між факторами vWF і ICAM-1 та активністю РА, а також їхній зв'язок з показниками запалення та морфометричними характеристиками КІМ. Найсильніша кореляція виявлена між vWF та значеннями ШОЕ та DAS28. Збільшення рівня vWF пов'язано зі збільшенням товщини КІМ більше 0,9 мм (OR 1,1, $p < 0,001$). Порогова концентрація vWF 22,2 нг/мл характеризується чутливістю 82,5% та специфічністю 70%. Для ICAM-1 пороговий показник становив 289,5 пг/мл та характеризувався параметрами чутливості та специфічності на рівні 85% та 65% відповідно.

За матеріалами, викладеними у цьому розділі опубліковано:

1. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначення серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022;89-90(3-4):48-54. [14]
2. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021;86(4):52-6. [15]
3. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Фактор фон віллебранда у фокусі атеросклеротичного ураження судин серед пацієнтів з ревматоїдним артритом. У:

Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю; 26 – 28 жовт 2022; Київ. Український ревматологічний журнал 2022; 89(3):12. [16]

4. Федорович ХМ, Яцишин РІ, Доскалюк БВ. Інтерпретація тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ревматоїдним артритом. У: VIII Національний конгрес ревматологів України, що проводиться спільно з Європейським альянсом асоціацій ревматологів (EULAR); 26 – 29 жовт 2021; Київ. Український ревматологічний журнал 2021; 85(3):88-9. [17]

5. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Galician Medical Journal. 2021;30(1):E202311. [87]

РОЗДІЛ 4

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНУ ПАТОЛОГІЮ

Основоположна концепція менеджменту РА спрямована на досягнення стійкої ремісії захворювання або принаймні сповільнення прогресії цієї автоімунної патології. Отже, зниження активності прояву ключових симптомів та, як наслідок, покращення якості життя є головною вимогою при виборі терапевтичної тактики ведення пацієнтів. Окрім лікування основного захворювання, вартим уваги залишається також менеджмент супутніх патологій, які можуть суттєво погіршувати стан хворих. Таким чином, одним із завдань цієї наукової роботи було обґрунтувати доцільність комплексної терапії пацієнтів із РА при наявності кардіоваскулярного ризику. Для менеджменту пацієнтів було обрано базову терапію з використанням МТ та додатково препаратів вітаміну ДЗ та аторвастатину в рамках комплексної терапії.

4.1. Оцінка ефективності традиційних засобів базової терапії у хворих на ревматоїдний артрит та кардіоваскулярну патологію

Пацієнтів із діагнозом РА було розподілено на три підгрупи з урахуванням активності захворювання і вивчено динаміку їхніх показників для кожної підгрупи окремо. Оцінку ефективності проведеної терапії здійснювали після трьох місяців лікування. Насамперед буде проаналізовано результати базової терапії, а згодом наведено порівняння ефективності базової та комплексної терапії.

Під час аналізу гострофазових показників запалення та, власне, активності захворювання загалом, було визначено наявність позитивної лабораторної та клінічної динаміки серед всіх трьох підгруп пацієнтів із РА (Табл. 4.1). Показники ШОЕ та СРП повернулись до нормальних значень у групі з низькою активністю РА, проте пацієнти з підгруп $3,2 > DAS28 \leq 5,1$ та $DAS28 > 5,1$ все ще характеризувались дещо підвищеними значеннями згаданих індексів. Значення

КБС та КНС знизилось приблизно на 35-50% серед усіх підгруп пацієнтів із РА. Досягти клінічної ремісії загалом вдалося здебільшого пацієнтам із підгрупи низької активності РА.

Таблиця 4.1

Характеристика динаміки гострофазових показників запалення та параметрів активності ревматоїдного артриту до та після проведення базової терапії

Показник	2,6<DAS28 ≤3,2 (до)	2,6<DAS28 ≤3,2 (після)	3,2>DAS28 ≤5,1 (до)	3,2>DAS28 ≤5,1 (після)	DAS28> 5,1 (до)	DAS28> 5,1 (після)
ШОЕ, мм/год	22,8±4,7	10,4±4,2*	23,5 (16-34)	14,2±3,5*	36,7±5,4	18,1±4,6*
СРП, мг/л	21,8±3,1	4,2±1,3**	29,3±3,9	7,6±0,9*	37,7 (19,2-241,5)	10,7±2,1*
КНС	8,6±1,8	5,1±1,2*	10,5±2,3	6,4±1,1*	13,5±2,4	7,1±2,8*
КБС	7,8±1,6	5,0±1,0*	9,8±1,5	6,0±1,0*	12,7±1,6	7,5±2,2*
DAS28	2,9±0,1	1,6±0,4*	4,5±0,3	2,6±0,8*	8,2±0,7	3,2±1,1*

Примітки:

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,005$.

Таблиця 4.2

Огляд змін параметрів ліпідограми у пацієнтів з ревматоїдним артритом до та після проведення базової терапії з урахуванням активності захворювання

Показник	2,6<DAS2 8≤3,2 (до)	2,6<DAS2 8≤3,2 (після)	3,2>DAS2 8≤5,1 (до)	3,2>DAS2 8≤5,1 (після)	DAS28 >5,1 (до)	DAS28 >5,1 (після)
ЗХС, ммоль /л	5,64±0,08	5,79±0,06*	5,41±0,04	5,93±0,18*	5,32± 0,11	6,41± 0,38**
ЛПВ Щ, ммоль /л	1,23±0,12	1,19±0,18	1,25±0,13	1,27±0,11	1,24±0, 09	1,20± 0,05
ЛПН Щ, ммоль /л	3,34±0,09	3,37±0,05	3,57±0,04	3,64± 0,02*	2,96± 0,11	3,71± 0,24**
ТГ, ммоль /л	2,04±0,18	2,27±0,04*	1,71±0,12	1,98± 0,11**	1,62± 0,11	2,1± 0,26**
КА	3,61±0,22	3,96±0,12*	3,58±0,16	3,87±0,06*	3,06± 0,21	4,34± 0,63**

Примітки:

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,005$.

Головним спостереженням при аналізі динаміки показників ліпідограми в пацієнтів до та після проведення базової терапії є достовірне погіршення деяких параметрів після трьох місяців лікування (Табл. 4.2). Рівень ЗХС в плазмі крові достовірно зріс у осіб у всіх трьох підгрупах активності РА. Найбільш виразне зростання спостерігалось у пацієнтів із високою активністю захворювання (до

лікування $5,32 \pm 0,11$; після лікування $6,41 \pm 0,38$, $p < 0,005$). Показники ЛПВЩ залишились стабільними після проведеного лікування, а їхня різниця з вихідним рівнем була статистично недостовірною. Концентрація ЛПНЩ та ТГ також зросла порівняно з вихідними значеннями, різниця була статистично достовірною у всіх трьох підгрупах для ТГ та у підгрупах із середньою та високою активністю для ЛПНЩ. Найвище зростання відмічалось у підгрупі $\text{DAS28} > 5,1$ як для ЛПНЩ, так і для ТГ ($3,71 \pm 0,24$ та $2,1 \pm 0,26$ відповідно, $p < 0,005$). КА зріс у всіх підгрупах, досягнувши максимуму в підгрупі високої активності РА ($4,34 \pm 0,63$, $p < 0,005$).

Таблиця 4.3

Динаміка тромбоцитарних індексів у пацієнтів із ревматоїдним артритом, що проходили базову терапію впродовж трьох місяців

	2,6<DAS2 8≤3,2 (до)	2,6<DAS28 ≤3,2 (після)	3,2<DAS28 ≤5,1 (до)	3,2<DAS28 ≤5,1 (після)	DAS28 > 5,1 (до)	DAS28 >5,1 (після)
MPV, ф/л	$9,62 \pm 0,11$	$9,66 \pm 0,43$	$9,69 \pm 0,06$	$9,75 \pm 0,08$	$9,37 \pm 0,05$	$9,62 \pm 0,15^*$
PDW, %	$18,68 \pm 0,13$	$18,79 \pm 0,74$	$18,46 \pm 0,07$	$18,94 \pm 0,26^*$	$18,33 \pm 0,06$	$18,68 \pm 0,13^*$
PCT, од.	$0,30 \pm 0,06$	$0,30 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,08$	$0,39 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,09$
PLR, од.	$178,43 \pm 15,20$	$155,51 \pm 6,32^*$	$207,64 \pm 13,40$	$144,72 \pm 16,76^{**}$	$232,86 \pm 9,54$	$168,16 \pm 17,32^{**}$

Примітки:

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,005$.

ТІ здебільшого залишались стабільними після проведення базового лікування (Табл 4.3). Проте варто зазначити, що для підгрупи пацієнтів із високою активністю РА спостерігалась позитивна динаміка показників для MPV,

PDW та PLR ($9,62 \pm 0,15$, $p < 0,05$; $18,68 \pm 0,13$, $p < 0,05$ та $168,16 \pm 17,32$, $p < 0,005$ відповідно). Окрім цього, параметри PDW та PLR серед хворих із середньою активністю РА після проведеного лікування також достовірно покращились. Натомість значення PCT залишились без змін після трьохмісячного періоду терапії.

Таблиця 4.4

Окремі лабораторні параметри пацієнтів із ревматоїдним артритом до та після проведеного базового лікування, розподілені за групами активності

Показник	2,6<DAS2 8≤3,2 (до)	2,6<DAS2 8≤3,2 (після)	3,2>DAS2 8≤5,1 (до)	3,2>DAS2 8≤5,1 (після)	DAS28 >5,1 (до)	DAS28 >5,1 (після)
IL-8, пг/мл	190,8 (175,4 – 245,7)	45,8 (32,4 – 125,7)**	235,7 (202,5– 278,9)	85,9 (72,6 – 145,7)**	279,8 (245,4 – 302,6)	90,4 (67,5 – 175,9)* *
vWF, нг/мл	23,1 (11,1– 27,9)	14,1 (9,5– 20,4)*	43,3 (21,2– 56,9)	35,8 (19,5– 43,4)*	35,3 (30,4– 47,1)	30,1 (28,9– 42,3)*
ICAM-1, нг/мл	349,3 (294,7– 415,3)	232,6 (115,4– 275,3)**	361,5 (303,6– 427,1)	255,5 (126,6 – 292,5)**	394,8 (341,2 – 468,3)	295,4 (166,8 – 354,1)* *

Примітки:

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,005$.

Показник IL-8 достовірно знизився в результаті проведеної базової терапії у всіх трьох підгрупах активності РА (Табл. 4.4). Щоправда, варто зазначити, що показників контрольної групи пацієнтам жодній із підгруп досягти не вдалось. vWF теж знизився в плазмі крові хворих на РА з усіх підгруп, проте його зниження було не настільки виразним, як у IL-8. Значення ICAM-1 теж

демонструвало позитивну лабораторну динаміку в результаті проведеного лікування.

Таблиця 4.5

Морфометричні параметри судинної стінки в пацієнтів із ревматоїдним артритом до та після базової терапії

	2,6< DAS28≤ 3,2 (до)	2,6< DAS28 ≤ 3,2 (після)	3,2> DAS28 ≤5,1 (до)	3,2> DAS28 ≤5,1 (після)	DAS28 >5,1 (до)	DAS28 >5,1 (після)
Товщина КІМ						
≤ 0,9 мм, n (%)	13 (65,0)	13 (65,0)	5 (25,0)	4 (20,0)*	3 (15,0)	2 (10,0)*
> 0,9 мм, n (%)	7 (35,0)	7 (35,0)	15 (75,0)	16 (80,0)*	17 (85,0)	18 (90,0)*
Наявність АБ, n (%)	4 (20,0)	4 (20,0)	9 (45,0)	9 (45,0)	7 (35,0)	7 (35,0)
Фіброз КІМ, n (%)	9 (45,0)	9 (45,0)	15 (75,0)	15 (75,0)	17 (85,0)	17 (85,0)
Диференціація на шари і ехогенність						
Наявні, n (%)	8 (40,0)	8 (40,0)	17 (85,0)	17 (85,0)	18 (90,0)	18 (90,0)
Відсутні, n (%)	12 (60,0)	12 (60,0)	3 (15,0)	3 (15,0)	2 (10,0)	2 (10,0)
Фрагментація КІМ, n (%)	8 (40,0)	8 (40,0)	17 (85,0)	17 (85,0)	18 (90,0)	18 (90,0)
Склерозування КІМ, n (%)	8 (40,0)	8 (40,0)	17 (85,0)	17 (85,0)	18 (90,0)	18 (90,0)

Примітка:

* - $p < 0,05$.

Параметри стану судинної стінки відрізнялись від свої вихідних значень після проведеної терапії незначно (Табл. 4.5). Варто зазначити, що одна особа з групи середньої та одна особа з групи високої активності РА погіршили свої показники. Їм було діагностовано субклінічне ушкодження судинної стінки, адже товщина КІМ для цих пацієнтів зросла і становила $>0,9$ мм. Інші показники морфометрії судин залишились без змін.

Згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматологів для об'єктивної та наочної оцінки результатів проведеного лікування було визначено індекси ACR20, ACR50 та ACR70. Ці індекси відображають наявність позитивної динаміки та покращення показників пацієнтів на 20%, 50% та 70% відповідно.

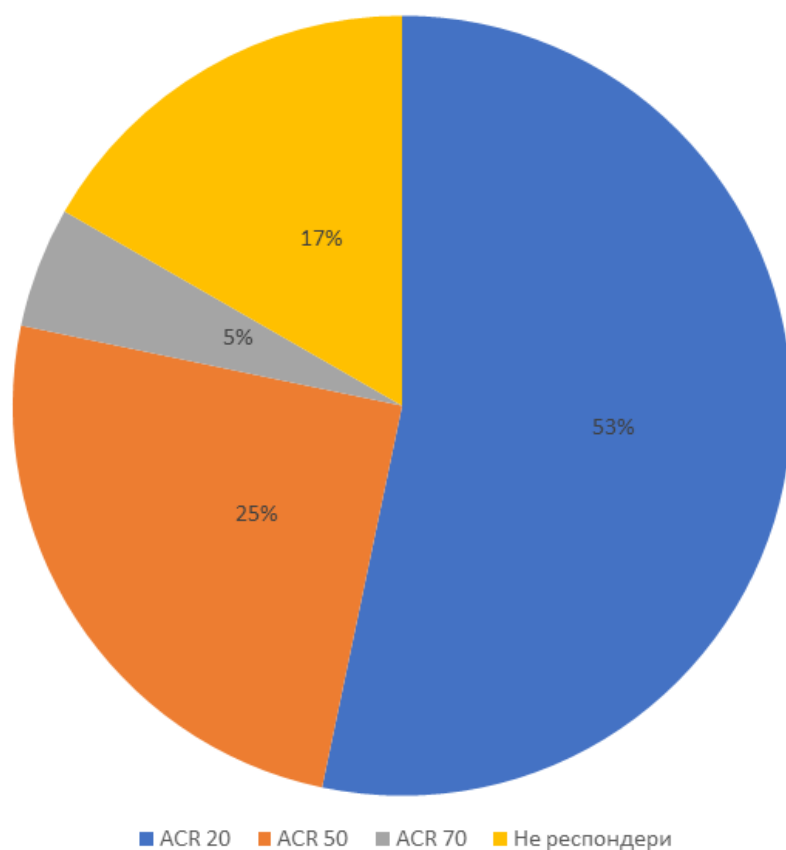


Рисунок 4.1. Розподіл пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від їхньої відповіді на проведене базове лікування згідно з ACR20, ACR50 та ACR70

При аналізі динаміки показників КНС, КБС, лабораторних параметрів запалення (ШОЕ, СРП), ЗОАЗП, ЗОАЗЛ, індексу функціонального стану пацієнтів згідно з НАQ та індексу активності больового синдрому за ВАШ було отримано такі результати. Близько половини пацієнтів ($n=32$, 53,3%), яким проводили базову терапію були класифіковані до когорти ACR20. Кількість хворих, що досягла покращення згідно з ACR50 становила 15 осіб. Найменша кількість пацієнтів ($n=3$, 5%) змогла відповідати критеріям ACR70 після 90 днів проведеного лікування. Варто також зазначити, що певна частка хворих не відповіли на проведене лікування достатньою позитивною динамікою. Частка пацієнтів нереспондерів становила 16,7% ($n=10$).

4.2. Оцінка ефективності базової терапії в комбінації з аторвастатином та вітаміном Д3 у хворих на ревматоїдний артрит та кардіоваскулярну патологію

При порівнянні вихідних параметрів пацієнтів, що потрапили до різних підгруп за характером терапії (використання базової чи комплексної терапії), статистично достовірної різниці знайдено не було.

Для порівняння ефективності базової та комплексної терапії з огляду на менеджмент кардіоваскулярного ризику у осіб із РА було використано динаміку показників шкали mSCORE до та після проведення вказаних терапевтичних втручань.

Як проілюстровано на Рис. 4.2, комплексна терапія характеризувалась значно кращими показниками розподілу категорій кардіоваскулярного ризику. Лише один пацієнт (1,67%) відповідав категорії дуже високого ризику після комплексної терапії на противагу 5-ти (8,3%) хворим з групи базової терапії. Найбільш разюча різниця спостерігалась між двома терапевтичними тактиками серед категорії низького ризику розвитку ССЗ. Вона становила більше 40%, а саме $n=9$ (15%) серед групи базової терапії та $n=34$ (56,7%), $p<0,001$.

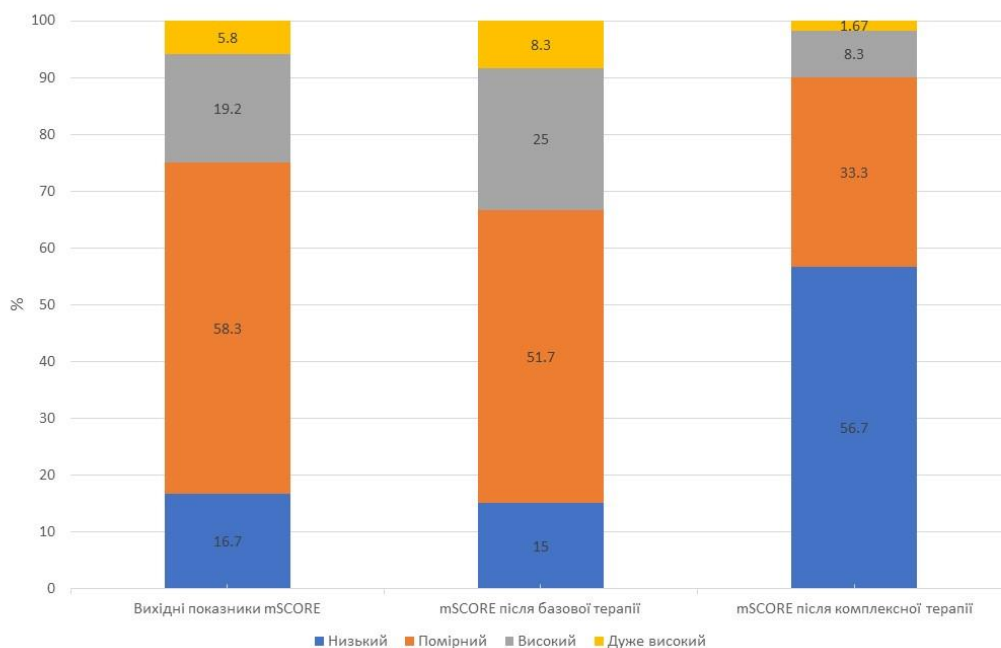


Рисунок 4.2. Оцінка кардіоваскулярного ризику пацієнтів із ревматоїдним артритом до та після проведеного лікування

При застосуванні комплексної терапії у пацієнтів із РА відзначалась позитивна динаміка клініко-лабораторних показників. У хворих із низькою активністю РА рівень ШОЕ після застосування комплексної терапії (КТ) знизився більше, ніж вдвічі та був статистично нижчим при порівнянні з результатом базової терапії (БТ) (Табл. 4.6). Натомість показники СРП не відрізнялися між БТ та КТ. КНС та КБС зменшились після застосування КТ на 47,1% та 36,8% відповідно та були достовірно нижчі, ніж у пацієнтів із підгрупи БТ. Показники DAS28 свідчили, що після застосування КТ вдалось досягти ремісії захворювання.

При аналізі значень гострофазових показників запалення можна простежити зниження активності запалення як після застосування базової, так і після КТ. Однак, показники пацієнтів, які отримували КТ, продемонстрували кращу позитивну динаміку, що було підтверджено статистично (Табл. 4.6). Таку ж тенденцію можна спостерігати й для параметрів КНС, КБС та DAS28.

Таблиця 4.6

Порівняльна характеристика гострофазових показників запалення та параметрів активності ревматоїдного артриту після проведення базової та комплексної терапії

Показник	Вихідний рівень	Після базової терапії	Після комплексної терапії	p
ШОЕ, мм/год	22,6 (16-38)	15,6±4,1	12,6 (8-18)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
СРП, мг/л	27,9±3,6	7,2±0,5	6,2±0,4	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
КНС	10,7±1,6	6,6±0,7	5,1±0,6	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
КБС	9,6±1,7	6,1±0,8	4,8±0,5	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
DAS-28	4,6±0,4	2,7±0,2	2,1±0,1	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005

Примітки:

p₁ – статистична різниця між базовою та комплексною терапією;

p₂ – статистична різниця між вихідним рівнем параметра та його значенням після проведення комплексної терапії.

Таблиця 4.7

Порівняння значень гострофазових показників запалення та параметрів активності ревматоїдного артриту після проведення базової та комплексної терапії з урахуванням груп активності захворювання

	Показник	Вихідний рівень	Після базової терапії	Після комплексної терапії	p
--	----------	-----------------	-----------------------	---------------------------	---

Продовження таблиці 4.7

2,6< DAS28 ≤3,2	ШОЕ, мм/год	21,7±4,1	10,4±3,2	8,5 ±2,6	p ₁ >0,05 p ₂ <0,005
	СРП, мг/л	25,4±10,2	4,2±1,3	4,2±1,4	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
	КНС	8,6±1,8	5,1±1,2	4,6±0,8	p ₁ >0,05 p ₂ <0,005
	КБС	7,8±1,6	5,0±1,0	4,8±0,6	p ₁ >0,05 p ₂ <0,005
	DAS-28	2,9±0,1	1,6±0,4	1,5±0,1	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
3,2<DAS28≤5,1	ШОЕ, мм/год	24,5 (17-35)	14,2±3,5	11,5 (9-17)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	СРП, мг/л	28,3±12,3	7,6±0,9	5,8±0,7	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	КНС	10,5±2,3	6,4±1,1	3,9±0,8	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	КБС	9,8±1,5	6,0±1,0	3,1±1,0	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	DAS-28	4,5±0,3	2,6±0,8	1,2±0,2	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
DAS 28 >5,1	ШОЕ, мм/год	37,4± 12,4	18,1± 4,6	12,8± 0,4	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	СРП, мг/л	38,4 (18,7-245,3)	10,7± 2,1	9,1 (6,2-11,5)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	КНС	13,5± 2,4	7,1± 2,8	3,8± 0,4	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	КБС	12,7± 3,4	7,5± 2,2	4,0± 1,1	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005

Продовження таблиці 4.7

	DAS-28	8,2±0,7	3,2± 1,1	1,7± 0,3	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
--	--------	---------	----------	----------	---

Примітки:

p₁ – статистична різниця між базовою та комплексною терапією;p₂ – статистична різниця між вихідним рівнем параметра та його значенням після проведення комплексної терапії.

Пацієнти з середньою активністю РА після проведення КТ характеризувались достовірно нижчими показниками СРП, ШОЕ, КНС, КБС та DAS28 порівняно з хворими, що приймали БТ. Схожа тенденція спостерігалась і в групі з високою активністю захворювання. Варто також зазначити, що КНС та КБС були знижені більш як вдвічі порівняно з вихідними показниками хворих.

Таблиця 4.8

Параметри ліпідограми в пацієнтів із ревматоїдним артритом після проведення базової та комплексної терапії

	Показник	Вихідний рівень	Після базової терапії	Після комплексної терапії	p
2,6 < DAS28 ≤ 3,2	ЗХС, ммоль/л	5,64±0,08	5,79±0,06	3,51± 0,32	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,12	1,19±0,18	1,43±0,04	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
	ЛПНЩ, ммоль/л	3,34±0,09	3,37±0,05	1,34± 0,29	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ТГ, ммоль/л	2,04±0,18	2,27±0,04	1,54±0,18	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	КА	3,61±0,22	3,96±0,12	1,72± 0,34	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005

Продовження таблиці 4.8

3,2<DAS28≤5,1	ЗХС, ммоль/л	5,41±0,04	5,93±0,18	3,67± 0,54	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ЛПВЩ, ммоль/л	1,25±0,13	1,27±0,11	1,49±0,09	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ЛПНЩ, ммоль/л	3,57±0,04	3,64± 0,02	1,47± 0,14	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ТГ, ммоль/л	1,71±0,12	1,98± 0,11	1,51±0,16	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	КА	3,58±0,16	3,87±0,06	1,53± 0,26	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
DAS 28 >5,1	ЗХС, ммоль/л	5,32± 0,18	6,41± 0,38	3,72± 0,48	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ЛПВЩ, ммоль/л	1,24± 0,09	1,20± 0,05	1,34± 0,04	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ЛПНЩ, ммоль/л	2,96± 0,11	3,71± 0,24	1,37± 0,42	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	ТГ, ммоль/л	1,62± 0,11	2,1± 0,26	1,52± 0,15	p ₁ <0,005 p ₂ <0,005
	КА	3,06± 0,21	4,34± 0,63	1,78± 0,23	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітки:

p₁ – статистична різниця між БА та КТ;

p₂ – статистична різниця між вихідним рівнем параметра та його значенням після проведення КТ.

Параметри ліпідограми разюче відрізнялись між пацієнтами, що отримували БТ та КТ (Табл. 4.7). Наприклад, у осіб з підгрупи низької активності РА та КТ вдалось нормалізувати рівень ЗХС, під час БТ, він був дещо вищим порівняно з вихідними показниками (3,51±0,32 та 5,79±0,06, p<0,005 відповідно).

Рівень ЛПНЩ та ТГ нормалізувався під час КТ, а КА був більш як вдвічі нижчий порівняно з результатами БТ ($1,78 \pm 0,23$ та $4,34 \pm 0,63$, $p < 0,005$ відповідно). Рівень ЛПВЩ зріс незначно порівняно з вихідними показниками ($1,43 \pm 0,04$, $p < 0,05$). У підгрупі з середньою активністю РА тенденція зберігалась. Усі параметри ліпідограми у пацієнтів після КТ були в межах референтних значень, а різниця з показниками осіб після БТ була статистично достовірною (Табл. 4.7). При порівнянні значень ліпідограми в пацієнтів з високою активністю захворювання, варто зазначити, що показник ЗХС був на 42% нижчим у підгрупі КТ, ніж у БТ; рівень ЛПНЩ був нижчим у 2,7 раза, а КА – у 2,4 раза.

Таблиця 4.9

Тромбоцитарні індекси в пацієнтів із ревматоїдним артритом різної активності після проведення базової та комплексної терапії

	Показник	Вихідний рівень	Після базової терапії	Після комплексної терапії	p
2,6 < DAS28 ≤ 3,2	MPV, ф/л	9,56±0,11	9,66±0,43	9,73±0,05	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
	PDW, %	18,68±0,18	18,79±0,79	19,32±0,23	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
	PCT, од.	0,30±0,06	0,30±0,02	0,30±0,04	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	PLR, од.	178,43±14,54	155,51± 6,32	154,56±15,28	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
3,2 < DAS28 ≤ 5,	MPV, ф/л	9,74±0,06	9,75±0,08	9,83±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
	PDW, %	18,46±0,07	18,94± 0,26	18,92±0,24	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Продовження таблиці 4.9

	PCT, од.	0,35±0,01	0,30±0,08	0,30±0,02	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	PLR, од.	207,64± 13,40	144,72± 16,76	153,34± 23,75	p ₁ >0,05 p ₂ <0,005
DAS 28 >5,1	MPV, ф/л	9,37± 0,05	9,62± 0,15	9,59± 0,14	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	PDW, %	18,33± 0,06	18,68± 0,13	18,70± 0,18	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	PCT, од.	0,39± 0,02	0,33± 0,09	0,30± 0,05	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	PLR, од.	232,86± 9,54	168,16± 17,32	160,8± 29,44	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005

Примітки:

p₁ – статистична різниця між БТ а КТ;

p₂ – статистична різниця між вихідним рівнем параметра та його значенням після проведення КТ.

Значення ТІ здебільшого не відрізнялись між пацієнтами, що отримували БТ та КТ. Проте слід зазначити, що в підгрупі хворих з високою активністю РА спостерігалась достовірна різниця між показниками PCT та PLR на користь пацієнтів з підгрупи КТ (Табл. 4.8). Окрім цього, варто наголосити, що в ході КТ вдалось досягти позитивної динаміки серед усіх ТІ.

Таблиця 4.10

Параметри окремих лабораторних показників у пацієнтів із ревматоїдним артритом після проведення базової та комплексної терапії

Показник	Вихідний рівень	Після базової терапії	Після комплексної терапії	p
ІЛ-8, пг/мл	231,8 (197,6-280,8)	86,8 (71,5 – 148,9)	81,8 (70,9-140,8)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

Продовження таблиці 4.10

vWF, нг/мл	44,9 (21,5- 58,1)	37,6 (20,7- 44,8)	32,8 (21,4- 45,5)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,005$
ICAM-1, нг/мл	366,4 (310,7– 434,5)	257,8 (124,3 – 294,8)	225,7 (105,3– 259,6)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,005$

Примітки:

p_1 – статистична різниця між БТ та КТ;

p_2 – статистична різниця між вихідним рівнем параметра та його значенням після проведення КТ.

Показники IL-8, vWF та ICAM-1 продемонстрували зниження після проведення терапевтичного втручання. Результати КТ характеризуються вищою ефективністю і статистично достовірно відрізняються від показників пацієнтів, яким було призначено БТ (Табл. 4.10).

Таблиця 4.11

Параметри окремих лабораторних показників у пацієнтів із ревматоїдним артритом різної активності після проведення базової та комплексної терапії

	Показник	Вихідний рівень	Після базової терапії	Після комплексної терапії	p
2,6 < DAS28 ≤ 3,2	IL-8, пг/мл	191,6 (168,2 – 252,3)	45,8 (32,4 – 125,7)	40,8 (30,2 – 127,4)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
	vWF, нг/мл	23,8 (12,4- 28,5)	14,1 (9,5- 20,4)	11,4 (8,7- 18,3)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,005$
	ICAM-1, нг/мл	348,6 (288,2– 420,6)	232,6 (115,4- 275,3)	226,3 (104,7– 265,2)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,005$

Продовження таблиці 4.11

3,2<DAS28≤5,1	IL-8, пг/мл	234,6 (200,5- 279,3)	85,9 (72,6 – 145,7)	82,8 (71,3- 138,6)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
	vWF, нг/мл	44,2 (20,4- 57,6)	35,8 (19,5- 43,4)	33,2 (20,1- 46,2)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
	ICAM-1, нг/мл	364,2 (312,6– 436,3)	255,5 (126,6 – 292,5)	224,5 (107,6– 257,1)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005
DAS 28 >5,1	IL-8, пг/мл	278,4 (238,7 – 305,8)	90,4 (67,5 – 175,9)	88,9 (65,4 – 178,6)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
	vWF, нг/мл	35,6 (31,5- 47,6)	30,1 (28,9- 42,3)	30,3 (27,4- 40,7)	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	ICAM-1, нг/мл	396,7 (340,4 – 475,1)	295,4 (166,8 – 354,1)	238,8 (152,2 – 268,9)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,005

Примітки:

p₁ – статистична різниця між БТ та КТ;

p₂ – статистична різниця між вихідним рівнем параметра та його значенням після проведення КТ.

Беручи до уваги результати КТ, слід зауважити, що незважаючи на достовірно нижчі показники IL-8, vWF та ICAM-1 порівняно з БТ, жоден із згаданих параметрів не повернувся до меж референтних значень під час проведеної терапії (Табл. 4.9). Окрім цього, у пацієнтів з високою активністю РА різниця концентрації vWF в підгрупі БТ і КТ не підтвердила свою статистичну значущість.

При аналізі морфометричних показників пацієнтів до та після проведення КТ, виявлено зниження кількості осіб із субклінічним ураженням судинної стінки на 15% у групі з низькою активністю РА та на 10% у групі з високою активністю. У осіб із середньою активністю захворювання змін не відбулось (Табл. 4.10). Окрім цього, у одного з пацієнтів групи низької активності РА не

візуалізувались диференціація на шари, ехогенність та фрагментація КІМ після проведення КТ.

Таблиця 4.12

Морфометричні показники стану судин у пацієнтів з ревматоїдним артритом, з урахуванням активності захворювання, після проведення комплексної терапії

	2,6<DAS28 ≤3,2 (до)	2,6<DAS28 ≤3,2 (після)	3,2<DAS 28≤5,1 (до)	3,2<DAS 28≤5,1 (після)	DAS28 > 5,1 (до)	DAS28 > 5,1 (після)
Товщина КІМ						
≤ 0,9 мм, n (%)	13 (65,0)	16 (80,0)**	5 (25,0)	5 (25,0)	3 (10,0)	4 (20,0)*
> 0,9 мм, n (%)	7 (35,0)	4 (20,0)**	15 (75,0)	15 (75,0)	17 (90,0)	16 (80,0)*
Наявність АБ, n (%)	4 (20,0)	4 (20,0)	9 (45,0)	9 (45,0)	7 (35,0)	7 (35,0)
Фіброз КІМ, n (%)	9 (45,0)	9 (45,0)	15 (75,0)	15 (75,0)	17 (85,0)	17 (85,0)
Диференціація на шари і ехогенність						
Наявні, n (%)	8 (40,0)	7 (35,0)*	17 (85,0)	17 (85,0)	18 (90,0)	18 (90,0)
Відсутні, n (%)	12 (60,0)	13 (65,0)*	3 (15,0)	3 (15,0)	2 (10,0)	2 (10,0)
Фрагмента ція КІМ, n (%)	8 (40,0)	7 (35,0)*	17 (85,0)	17 (85,0)	18 (90,0)	18 (90,0)
Склерозув ання КІМ, n (%)	8 (40,0)	7 (35,0)*	17 (85,0)	17 (85,0)	18 (90,0)	18 (90,0)

Примітки:

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,005$.

Для об'єктивної оцінки ефективності проведеної КТ пацієнтів із РА було застосовано оцінку за ACR20, ACR50 та ACR70. Варто зазначити, що переважна більшість пацієнтів відповідала на проведене лікування позитивною клініко-

лабораторною динамікою (Рис. 4.3).

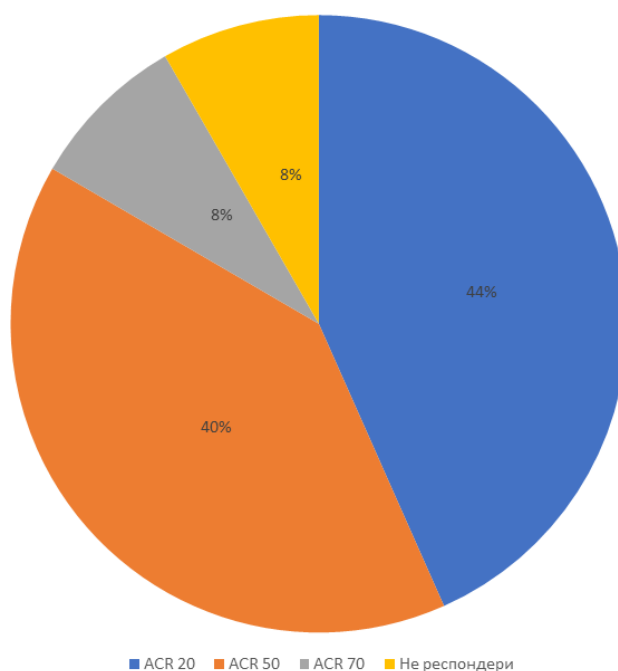


Рисунок 4.3. Розподіл пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від їхньої відповіді на проведене комплексне лікування згідно з ACR20, ACR50 та ACR70

Згідно із проведеною оцінкою, приблизно кожен десятий пацієнт ($n=5$, 8,3%) продемонстрував виражене покращення свого стану й відповідав критеріям ACR70. Найбільша частка хворих характеризувалась незначним покращенням клінічної картини захворювання. Ця група пацієнтів налічувала 26 пацієнтів (43,3%) і була зарахована до категорії ACR20. Значна частина хворих продемонструвала покращення своїх показників на щонайменше 50% і увійшла до когорти ACR50 ($n=24$, 40%). Однак у групі пацієнтів, яким проводили КТ, теж спостерігались особи, що не відповіли на проведене лікування і покращили свої показники менш, ніж на 20%.

Підсумовуючи результати цього розділу, слід зауважити наступне: під час аналізу гострофазових показників запалення та, власне, активності захворювання загалом, було визначено наявність позитивної лабораторної та клінічної динаміки серед усіх трьох підгруп пацієнтів із РА, що отримували БТ. Щоправда, при аналізі динаміки показників ліпідограми в пацієнтів до та після

проведення БТ спостерігали достовірне погіршення деяких параметрів після трьох місяців лікування. Рівень ЗХС в плазмі крові достовірно зріс у осіб у всіх трьох підгрупах активності РА. Найбільш виразне зростання спостерігалось у пацієнтів із високою активністю захворювання (до лікування $5,32 \pm 0,11$; після лікування $6,41 \pm 0,38$, $p < 0,005$). ТГ здебільшого залишались стабільними після проведення базового лікування.

Параметри ліпідограми різночасно відрізнялись між пацієнтами, що отримували БТ та КТ. Наприклад, у осіб з підгрупи низької активності РА, яким було призначено КТ вдалось нормалізувати рівень ЗХС, водночас під час базового лікування він був дещо вищим порівняно з вихідними показниками ($3,51 \pm 0,32$ та $5,79 \pm 0,06$, $p < 0,005$ відповідно). Рівень ЛПНЩ та ТГ нормалізувався під час комплексної терапії, а КА був більш як вдвічі нижчий порівняно з результатами базового лікування ($1,78 \pm 0,23$ та $4,34 \pm 0,63$, $p < 0,005$ відповідно). Рівень ЛПВЩ зріс незначно порівняно з вихідними показниками ($1,43 \pm 0,04$, $p < 0,05$). У підгрупі з середньою активністю РА тенденція зберігалась. Усі параметри ліпідограми у пацієнтів після КТ були в межах референтних значень, а різниця з показниками осіб після базового лікування була статистично достовірною. При порівнянні значень ліпідограми в пацієнтів із високою активністю захворювання, варто зазначити, що показник ЗХС був на 42% нижчим у підгрупі комплексного лікування, ніж при базовій терапії; рівень ЛПНЩ був нижчим у 2,7 раза, а КА – у 2,4 рази.

Параметри IL-8, vWF та ICAM-1 характеризувались покращенням у процесі проведення базового терапевтичного втручання (IL-8 до $231,8$ ($197,6-280,8$) пг/мл, після $86,8$ ($71,5-148,9$) пг/мл, $p < 0,001$; vWF до $44,9$ ($21,5-58,1$) нг/мл, після $37,6$ ($20,7-44,8$) нг/мл, $p < 0,005$; ICAM-1 до $366,4$ ($310,7-434,5$) нг/мл після $257,8$ ($124,3-294,8$) нг/мл, $p < 0,005$). Проте комплексне лікування показало достовірно кращі результати при порівнянні з БТ (IL-8 $81,8$ ($70,9-140,8$) пг/мл, $p < 0,05$; vWF $32,8$ ($21,4-45,5$) нг/мл, $p < 0,05$; ICAM-1 $225,7$ ($105,3-259,6$) нг/мл, $p < 0,05$).

Параметри стану судинної стінки відрізнялись від своїх вихідних значень

після проведеної терапії незначно. Варто зазначити, що одна особа з групи середньої та одна особа з групи високої активності РА погіршили свої показники. Їм було діагностовано субклінічне ушкодження судинної стінки, адже товщина КІМ для цих пацієнтів зросла і становила $>0,9$ мм. Інші показники морфометрії судин залишились без змін.

Морфологічні параметри стану судинної стінки, а саме товщина КІМ у пацієнтів з низькою та високою активністю захворювання, що приймали комплексну терапію, продемонстрували покращення морфометричних показників стану судинної стінки. КІМ $>0,9$ мм спостерігалась у 7 осіб (35,0%) до та у 4 (20,0%) після комплексного лікування ($p<0,005$) у пацієнтів із низькою активністю РА; а серед групи з високою активністю захворювання у 17 (90%) до терапії та у 16 (80%) після КТ ($p<0,05$).

Під час цього дослідження було проаналізовано відмінності в ефективності базової та комплексної терапії РА. КТ із застосуванням вітаміну Д3 та аторвастатину показала кращі результати лікування за ACR50 та ACR70 порівняно з базовою. У групі пацієнтів, які отримували БТ, спостерігалась 17% частка тих, які не відповідали на лікування, тоді як при КТ цей показник склав 8%, що є вдвічі менше. Найвиразніший терапевтичний ефект за критерієм ACR70 зафіксовано у 3 осіб (5%), які отримували БТ, та у 5 пацієнтів (8%), які брали участь у комплексному лікуванні. Щодо ефективності за критерієм ACR50, вона становила 25% серед тих, хто отримував базове лікування, та 40% серед тих, кому призначили КТ.

За матеріалами викладеними у цьому розділі опубліковано:

1. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022;88(2):55-9. [13]
2. Fedorovych K, Yatsyshyn R. Lipid-lowering therapy in the treatment profile of the rheumatoid arthritis PATIENTS. Ann Rheum Dis. 2022;81:1331. [87]

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ССЗ є найчастішою причиною смерті в усьому світі. Дослідження глобального тягаря захворювань у 2017 році показало, що 17,8 мільйонів людей померли від ССЗ у всьому світі, що становить 21% усіх смертей [92]. Добре встановлені, традиційні фактори ризику ССЗ включають вік, стать, расу, гіпертонію, діабет, куріння та гіперліпідемію, усі вони включені в різні моделі прогнозування. Однак за останні 20 років кілька нетрадиційних факторів ризику, таких як хронічне запалення, з'явилися як підсилювачі ризику ССЗ [230].

РА є найпоширенішим аутоімунним артритом із поширеністю до 1% [230] і характеризується симетричним поліартритом з можливими системними проявами. Підвищений ризик ССЗ та смертності при РА стає все більше обговорюваним упродовж останніх десятиліть, завдяки накопиченню доказів того, що РА є незалежним серцево-судинним фактором ризику. РА є незалежним фактором ризику ССЗ, обумовленим хронічним запальним процесом, що лежить в основі вказаних патологій. Після визнання того, що системне запалення відіграє важливу причинну роль у ССЗ, очікувалось, що протизапальна терапія знизить навантаження на серцево-судинну систему пацієнтів [3]. На жаль, твердження, що протизапальна терапія має постійний сприятливий вплив на серцево-судинні наслідки в пацієнтів із РА, є суперечливим. Саме тому у цій науковій роботі було розглянуто можливість покращення ефективності менеджменту РА як комплексної патології за допомогою призначення додаткових препаратів вітаміну Д3 та аторвастатину до БТ. Однак не варто також забувати і про традиційні серцево-судинні фактори ризику, які залишаються релевантними.

Дисліпідемія є важливим фактором ризику ССЗ. Гіперліпідемія є одним із кількох типів дисліпідемії, і вона вважається основним модифікованим фактором ризику, однак половина всіх коронарних подій відбувається без явної

гіперліпідемії [131].

Кілька досліджень аналізували рівні ліпідів у сироватці крові при РА, і вони показали, що ліпідний паттерн у пацієнтів з РА узгоджується з показниками інших запальних захворювань [194], а саме: низького рівня ЗХС, ЛПВЩ і високого рівня ТГ. Рівні ЛПНЩ є суперечливими, вони є високими в деяких дослідженнях [130] та низькими в інших [84]. Егум та ін. [78] продемонстрували низький ЗХС у пацієнтів з РА як при лікуванні сХМПП, так і без них із зворотним зв'язком між реакцією гострої фази та рівнями ліпідів. Більшість даних вказує на високий рівень ТГ у пацієнтів із РА [185], порівнюючи з контрольною групою.

На відміну від розглянутих попередньо даних, це дослідження зафіксувало вищі рівні ЗХС, ЛПНЩ та ТГ у пацієнтів із РА порівняно з групою контролю. Натомість показники ЛПВЩ були нижчими у групі пацієнтів із РА. Більше половини пацієнтів характеризувались показниками ЗХС вищими, ніж 5 ммоль/л, а рівень ЛПНЩ вище 3 ммоль/л спостерігався серед 60% хворих з РА. Проте варто звернути увагу на залежність між показниками ліпідограми та активності захворювання. Так, для СРП та ШОЕ було визначено наявність оберненого, кореляційного зв'язку середньої сили з усіма індексами ліпідного профілю окрім ЛПВЩ. Параметри активності РА DAS28 також обернено корелювали із ЗХС, ЛПНЩ та ТГ. Це підтверджує наявність парадоксального ефекту активації запального процесу на ліпідний гомеостаз пацієнтів із РА. Незважаючи на описаний «ліпідний парадокс», з часом показники ліпідного профілю починають прогресивно наростати. Доказом цього може служити тенденція до зростання атерогенних фракцій ліпопротеїнів із зростанням тривалості анамнезу захворювання пацієнтів із групи РА.

Структурні та функціональні зміни в ліпопротеїнах можуть пояснити можливий зв'язок між запаленням і атеросклерозом. Хоча циркулюючі рівні ЗХС і ЛПНЩ знижуються, це зниження рівня ЛПНЩ пов'язане зі збільшенням щільних ЛПНЩ невеликого розміру. Hurt-Camejio та ін. [109] розглядали підкласи ЛПНЩ у пацієнтів із РА. Вони виявили більш високі рівні малих

ЛПНЩ, що супроводжуються низькими рівнями великих ЛПНЩ у пацієнтів із РА, і ця аномалія була виявлена в поєднанні з високими рівнями секреторної групи II-A фосфоліпази-A2 (sPLA2-IIA) [109]. Білок sPLA2-IIA класифікується як незалежний фактор ризику та предиктор ІХС [24]. Повідомлялося, що рівень цього білка гострої фази корелює з рівнем СРП у РА [20]. Він може гідролізувати поверхневі фосфоліпіди ЛПНЩ, зменшуючи його розмір і збільшуючи щільність. Маленькі, щільні ЛПНЩ, які містять менше фосфоліпідів і неестерифікованого ХС, мають більшу спорідненість зв'язувати протеоглікани артеріального позаклітинного матриксу в стінці судин, з більшою чутливістю до окисних змін, що призводить до більш швидкого поглинання та накопичення в макрофагах. Крім того, Білок sPLA2-IIA має нижчу афінність зв'язування з рецепторами ЛПНЩ, що призводить до порушення кліренсу. Усі ці характеристики малих щільних ЛПНЩ роблять їх більш проатерогенними та збільшують утворення атеросклерозу, незважаючи на зниження загального рівня ЛПНЩ серед РА.

Під час запалення рівень ЛПВЩ помітно знижується, і цей низький рівень має проатерогенні властивості. Внаслідок порушення його антиатерогенної функції циркулюючий ЛПВЩ під час запалення відомий як ЛПВЩ гострої фази. Він містить менше ефіру ХС та багатий на вільний ХС [113] Behl та ін. [40] продемонстрували зворотний зв'язок між значеннями СРП та ЛПВЩ у пацієнтів із РА, які не отримували лікування. В одному з досліджень пацієнти з раннім РА продемонстрували подібний зв'язок між рівнями ЛПВЩ і СРП на початку захворювання [200]. На тваринній моделі було виявлено, що запалення знижує рівень холестерину ЛПВЩ та аполіпопротеїну А-1 (apoA1) під час відповіді в гострій фазі [220]. Це підтверджує гіпотезу, що зв'язки аномалії ліпідів із запаленням.

У нашій роботі не вдалось відстежити залежності ЛПВЩ та активності РА. Різниця між підгрупами порівняння не мала статистичної достовірності. Кореляційна залежність між показниками ШОЕ, СРП та ЛПВЩ характеризувалась слабкою взаємодією і, до того ж, не була статистично

достовірною. Щоправда, слід зазначити тенденцію до зниження ЛПВЩ зі зростанням тривалості перебігу РА, яку спостерігали у пацієнтів, залучених до дослідження. Це також може свідчити на користь твердження про вплив перебігу РА на рівень ЛПВЩ у пацієнтів.

Варто також виділити ліпопротеїн а (Lp[a]), багату на холестерин модифікованої форми ЛПНЩ (особливий ліпопротеїн, що складається з частинки ЛПНЩ, приєднаної до apo[a]) молекулу. Високий рівень цього ліпопротеїну вважається незалежним фактором серцево-судинного ризику. Його виявляли як у пацієнтів з активним РА, так і в тих, хто отримував лікування [127]. Таке підвищення може бути вторинним стосовно запальної активності при РА, особливо тому, що Lp[a] має структурну схожість з плазміногеном і може розглядатися як реактант гострої фази [127]. Крім того, цей ліпопротеїн може сприяти зв'язуванню ЛПНЩ з протеогліканами позаклітинного матриксу. Під час нашої наукової роботи цей тип ліпопротеїнів не визначався. Проте Lp[a] може бути використаний у подальших дослідженнях, адже доповнює картину особливого ліпідного гомеостазу при РА та його роль у кардіоваскулярних проявах цього автоімунного захворювання.

У рамках цього дослідження було встановлено та проаналізовано відмінності між параметрами розширеного загального аналізу крові у пацієнтів з РА різної активності та осіб із групи контролю. Вся увага була зосереджена на опрацюванні даних тромбоцитарних показників плазми крові, а саме – PCT, MPV, PDW та PLR. Одержані під час аналізу результати, достовірно вказують на те, що розглянуті ТІ відіграють роль не лише пов'язану з функціонуванням тромбоцитів. Вони можуть бути розглянуті як додаткові гематологічні параметри активності запального процесу при РА.

ТІ– це гетерогенна група гематологічних показників, які ілюструють процеси активації тромбоцитів. Бувши параметром розміру тромбоцитів, MPV характеризується прямою залежністю від кількості мегакаріоцитів. Водночас PDW є індикатором анізоцитозу тромбоцитів і відображає процес активації тромбоцитів. Завдяки своїм характеристикам PDW першим привернув увагу

науковців як можливий предиктор цілої низки патологій. PCT позначає об'єм крові, яку займають тромбоцити, надаючи оцінку стану тромбоцитокриту [155, 174].

Тромбоцити як активні гравці у патогенезі РА розглядалися і в попередніх дослідженнях. ТІ як імовірні маркери запалення при автоімунних захворюваннях були досліджені різними незалежними групами вчених [113, 120, 169]. Так, Işık M та ін. виявили, що показники MPV, PTC і PDW були статистично різними між групами порівняння, що складались із пацієнтів з активною формою захворювання і хворих в ремісії [112]. Згідно з їхніми результатами, PTC був позитивним гострофазовим реагентом і його концентрація була вищою при зростанні активності РА. Інші ж ТІ характеризувались оберненою залежністю. Peng Y.F. та ін. у своїй роботі підтвердили, що значення PLR значно вищі у пацієнтів із РА порівняно зі здоровими особами [169]. Проведений науковцями аналіз кривих робочих характеристик приймача (ROC) показав, що значення PLR, вищі за $>115,7$ оцінювали РА з чутливістю 82,5%, специфічністю 74,8%. Результати Peng YF. та ін. показують, що PLR може бути вірогідним показником, що вказує на хронічне субклінічне запалення в пацієнтів із РА [169].

Результати нашої наукової роботи не суперечать даним, оприлюдненим у розглянутих вище дослідженнях. Різні ТІ проявили відмінні кореляційні співвідношення між їхньою концентрацією в плазмі крові та активністю запалення. Вони підтвердили свою здатність бути включеними до схеми оцінки активності запального процесу у пацієнтів із РА. Проте варто також наголосити, що згідно з проведенням літературним аналізом, це наукове дослідження є першим, де розглядається саме набір із чотирьох ТІ, а саме MPV, PDW, PCT та PLR.

За даними цієї наукової роботи MPV та PDW характеризувались тенденцією до зниження при підвищенні активності РА та були достовірно нижчими у осіб з РА порівняно з контрольною групою. Отже, два дані показники можна зарахувати до групи негативних гострофазових ТІ. Натомість параметри PCT та PLR демонстрували протилежну ситуацію і наростали зі збільшенням

активності автоімунного процесу. При визначенні кореляційної взаємодії з показниками активності запалення PDW та PLR відзначались сильною оберненою та прямою залежністю відповідно. Ці дані підтверджують не лише зв'язок ТІ із наявністю чи відсутністю РА, а також їхню безпосередню залежність від інтенсивності запального процесу в організмі.

При проведенні аналізу літературних джерел за цією тематикою, було також відмічено наявність публікацій, які описували тромбоцити не лише як маркери активності РА, а й зазначали їхню активну роль у розвитку суглобового ремоделювання при РА. Boilard та ін. [47] довели, що тромбоцити вносять свою лепту у прогресію синовіального запалення через виділення прозапального простацикліну. За допомогою моделі індукції запального артриту, вдалось довести, що для формування активного синовіїту достаньо буде наявності експресії тромбоцитарного Cox-1. Boilard E. та ін. [47] описали процес утворення та продукції тромбоцитарного простацикліну внаслідок активації міжклітинної комунікації між тромбоцитами та активованими синовієцитами фібробластного походження. Наведені експериментальні дані підтверджують гіпотетичний механізм, за допомогою якого тромбоцити відіграють важливу роль у патогенезі РА, сприяючи розвитку запалення синовіальних оболонок суглоба. Окрім цього, існує припущення, сформульоване Nabets та співавторами [96], яке стверджує, що активація тромбоцитів може бути спричинена наявністю АЦЦП навіть упродовж ранніх стадій РА. Серія їхніх лабораторних експериментів підтвердила активацію тромбоцитів у плазмі здорових добровольців при їх інкубації з плазмою хворих на РА осіб. Варто також зазначити, що ця активація тромбоцитів характеризувалась наявністю кореляційного зв'язку з активністю захворювання та співвідношенням АЦЦП серед загальних IgG.

ТІ видаються перспективними параметрами для проведення поглибленого аналізу активності захворювання завдяки своїй широкій доступності, простоті автоматизованого обчислення та відносній дешевизні. Окрім цього, важливим є також незначне відхилення референтних значень ТІ при їх визначенні за допомогою різних комерційних автоматичних аналізаторів крові [49]. Цей факт

спрощує уніфікацію референтних значень ТІ. Традиційні методи збору необхідних клінічних даних у пацієнтів із РА, зокрема фізикальне обстеження, дослідження показників гострої фази запалення та рентгенологічна характеристика морфологічних змін суглобових структур, безсумнівно залишаються в пріоритеті. Проте Hobbs KF та ін [104] та Bykerk VP та ін. [53] переконують, що застосування ТІ як додаткових діагностичних параметрів здатне покращити процес прийняття клінічних рішень при менеджменті РА. Оскільки окремі тромбоцитарні показники корелюють із параметрами активності РА, а також відіграють вагомую роль у патогенезі ССЗ, вони можуть бути розглянуті як потенційні предиктори кардіоваскулярної патології та смертності при РА.

У рамках цього наукового дослідження було проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків значень ТІ та рівня КВР за визначенням чотирьох основних шкал. При визначенні кореляційних залежностей було виявлено, що ТІ характеризуються слабшим зв'язком із КВР при порівнянні з параметрами активності запального процесу. А втім, кореляційний аналіз все одно продемонстрував результати в межах середньої та сильної залежності. Варто зазначити, що найвищий рівень кореляційних співвідношень був визначений саме для шкали-калькулятора mSCORE (MPV: $r=-0,64$, $p<0,05$; PLR: $r=0,74$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,75$, $p<0,05$; PCT $r=0,58$, $p<0,05$).

Отже, зміна перспективи наукових досліджень у сфері процесів функціонування тромбоцитів та розгляд ТІ крізь призму кардіоваскулярної патології, асоційованої із РА, може стати вельми релевантною при пошуку моделей ефективного менеджменту пацієнтів цієї когорти.

Характерною ознакою атерогенезу на ранній стадії є порушення нормальної функції ендотелію, що включає прямий вплив ендотелію на регулювання адгезії тромбоцитів. У цьому дослідженні було також проаналізовано потенційну роль vWF як одного із передбачуваних маркерів ендотеліальної дисфункції та розвитку атеросклерозу в пацієнтів із РА.

Фактор фон Віллебранда (vWF) — це великий мультимерний глікопротеїн,

який синтезується переважно ендотеліальними клітинами і мегакаріоцитами й опосередковує агрегацію і адгезію тромбоцитів. Зберігається vWF в тільцях Вейбеля-Паладе у формі мультимеризованих гомодимерів, а його посилене вивільнення відбувається в умовах, коли клітини ендотеліального шару судин зазнають пошкодження [248]. Вимірювання рівня сироваткового vWF є стандартизованим і доступне в більшості лабораторій. Спочатку гіпотезу про вагому роль vWF у патогенезі атеросклеротичного ураження судин було підтверджено за допомогою експериментальних досліджень. Вони передбачали використання vWF^{-/-}LDLR^{-/-} (рецептор ліпопротеїнів низької щільності) або vWF^{-/-}Apoe^{-/-} нокаутних мишей [144, 90]. Результати згаданих досліджень свідчили про захисний ефект повного дефіциту VWF в рамках розвитку атеросклеротичного ураження. Окрім цього, кілька досліджень із залученням пацієнтів повідомили про позитивний кореляційний зв'язок між рівнями VWF та ризиком ІХС [205, 244]

У пацієнтів із РА vWF досліджувався здебільшого як маркер ендотеліальної активності, а також вивчалась його роль в адгезії тромбоцитів. Foster та ін. [85] порівнювали рівні маркерів активації ендотелію (плазматичний vWF і розчинний Е-селектин) у пацієнтів із нещодавно діагностованим запальним артритом та здорових осіб. Вони виявили, що рівень vWF був значно вищим у пацієнтів із артритом, що вказувало на дисфункцію та пошкодження ендотелію. Інше дослідження, яке оцінювало взаємозв'язок між маркерами ендотеліальної активності та параметрами запалення у пацієнтів із РА, показало, що маркери запалення, такі як IL-8, СРП, РФ і vWF, позитивно корелюють. Таким чином, можна стверджувати, що підвищена активність РА свідчить про пошкодження ендотелію [95].

Результати цього дослідження є порівнюваними з розглянутими попередньо. Під час роботи було отримано вірогідну позитивну кореляцію активності vWF з ШОЕ та СРП. На підтримку запального компонента в процесі активації vWF свідчить також, що кілька запальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин (TNF- α), інтерлейкін (IL-8 та IL-6), стимулюють

вивільнення vWF з ендотеліальних клітин [165]. Як відомо, TNF- α та IL-6 є ключовими запальними цитокінами при РА, що може пояснити кореляцію між активністю vWF та РА. Через зв'язок із запаленням vWF можна умовно долучити до групи білків гострої фази та підтвердити патофізіологічний зв'язок між активністю РА та пошкодженням ендотелію [165, 1].

У рамках проведеного аналізу вдалось також виявити позитивну кореляцію між vWF, як маркером ендотеліальної дисфункції, та активністю захворювання у пацієнтів із РА. Описані результати не суперечать даним інших досліджень, проведених в цій сфері [100, 165]. Veselinovic та інші [235] припустили, що в пацієнтів із РА спостерігається значно підвищений рівень vWF у сироватці порівняно з контрольною групою, пов'язаний із розвитком прискореного атеросклерозу, і що це можна використовувати для оцінки серцево-судинного ризику. de Groot та інші [71] повідомили, що значно підвищені рівні vWF, а також кінцевих продуктів глікації (AGEs) пов'язані з підвищеною активацією ендотелію та дисфункцією в пацієнтів із РА.

Однак використання vWf як маркера активації ендотелію має кілька обмежень. Варіабельність істотна навіть серед здорових осіб. На концентрацію vWf можуть впливати адгезійні властивості молекули та зміна її кліренсу [236]. Крім того, повідомляється, що концентрація цього білка в плазмі підвищується після фізичного навантаження у здорових людей, що можна вважати реакцією на стрес за адренергічним типом [202]. Основні підводні камені в інтерпретації впливу активності vWF на ризик ССЗ виникають також і через те, що на його рівні впливає вік. Погана податливість артерій, пов'язана зі старінням спричиняє підвищену ендотеліальну секрецію vWF, що надалі сприяє підвищенню серцево-судинного ризику [236].

ICAM-1 належить до групи глікопротеїнів клітинної мембрани і забезпечує щільну адгезію лейкоцитів у процесі трансендотеліальної міграції у відповідь на хемотаксичні стимули [122]. Саме адгезію та трансендотеліальну міграцію моноцитів вважають одним з ключових елементів у ініціації атеросклерозу. Виходячи з гіпотези «відповіді на пошкодження», атеросклероз відбувається

паралельно із запальним процесом, і однією з найбільш ранніх подій для обох патологій є адгезія циркулюючих моноцитів до інтактних ендотеліальних клітин [57]. У координації цих процесів бере участь низка молекул, а саме молекула адгезії ендотеліоцитів (VCAM-1), ICAM-1, Е-селектин та відповідні ліганди на моноцитах [86]. Місцеве накопичення лейкоцитів у судинній стінці включає початкову маргіналізацію та кочення лейкоцитів уздовж ендотелію, процес, опосередкований селектинами. Опісля прикріплення до ендотеліальних клітин і трансміграція в субендотеліальний простір – процес, опосередкований адгезивними молекулами, які експресуються активованим ендотелієм [251]. Наявність VCAM-1, Е-селектину і ICAM-1 постійно спостерігалися серед структур атеросклеротичної бляшки. Хоча наявність ICAM-1 спостерігалася на нормальному артеріальному ендотелії, постійна і сильна експресія ICAM-1 була пов'язана з атеросклеротичними ураженнями [238]. Існує також велика кількість літературних джерел, що засвідчують зв'язок між рівнями циркулюючих адгезивних молекул у плазмі та виникненням хронічних запальних захворювань [251].

Дослідження ARIC підтвердило значний зв'язок рівнів циркулюючого Е-селектину та ICAM-1 із тягарем атеросклерозу та ІХС. Результати цього дослідження вказують на корисність циркулюючих молекул адгезії як індикаторів субклінічного атеросклерозу. Проте, очевидно, що необхідні додаткові дані щодо достовірності використання ICAM-1 як молекулярного маркера атеросклерозу та порівняння з іншими інвазивними та неінвазивними тестами.

У своїй роботі Ganjali та інші [91] засвідчили зниження експресії VCAM-1, Е-селектину та ICAM-1 на культурах ендотеліальних клітин, які контактували з ізольованими частинками ЛПВЩ *in vitro*. Одне з досліджень також виявило зв'язок між зростанням концентрації розчинного ICAM-1 у осіб із вираженим підвищенням рівня ТГ і низькою концентрацією ЛПВЩ [28]. Автори дослідження ARIC спостерігали значно вищі рівні ICAM-1 у курців, ніж у некурців, а також значну кореляцію між ICAM-1 і кількістю пачко-років для

курців. Poussin et al [55] повідомили про індукцію експресії ICAM-1, що піддавали впливу конденсату сигаретного диму. Це дало змогу припустити виражений вплив фактору куріння на посилення експресії ICAM-1. У дослідженні ARIC визначили зв'язок між ICAM-1 і випадками ІХС та атеросклерозу коронарних судин у моделях багатофакторної логістичної регресії та показали, що зв'язок між рівнем ICAM-1 і ІХС та коронарним атеросклерозом не залежить від загальноприйнятих факторів ризику. Одним із можливих пояснень цих даних є те, що рівні циркулюючого ICAM-1 більш тісно пов'язані з активністю атеросклерозу. Підвищення рівня ICAM-1 може бути важливим для міграції підвищеної кількості Т-лімфоцитів в активні ураження [110]. Інша можливість полягає в тому, що пацієнти з більш високим рівнем ICAM-1 в крові мають підвищену кількість бляшок, схильних до розриву, тромбів або інших подій, що призводить до клінічної ІХС.

На підтримку цього дослідження, Blann і McCollum [145] теж підтверджували наявність зростання концентрації ICAM-1 у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин та ІХС порівнюючи зі здоровими особами. Дослідження Shen та ін. [199] демонструвало дані про значно вищий рівень ICAM-1 та Е-селектину у хворих з гострим інфарктом міокарда, ніж у контрольних та осіб із хронічною стабільною стенокардією. Rubio-Guerra та ін. вдалося довести, що параметри товщини КІМ характеризувались позитивним кореляційним взаємозв'язком із рівнем циркулюючих ICAM-1 [190]. Зазначені дані відповідають результатам цієї наукової роботи. В цей же час свідченням зв'язку між ICAM-1 та процесами тромбозу/ішемії можуть служити результати дослідження взаємодії між фібриногеном та ICAM-1 *in vitro* [124].

Враховуючи аналіз літератури, можна стверджувати, що в рамках цього дослідження вперше було встановлено значення ICAM-1 як предиктора потовщення КІМ сонних артерій у осіб з РА. Параметри чутливості (85%) та специфічності (65%) дають змогу використовувати ICAM-1 як можливий предиктор збільшення товщини КІМ. Варто також зазначити, що AUC-ROC становив 0,797 (СІ 0,69-0,90), що є статистично добрим показником. Отже, є

підстави сподіватись, що ICAM-1 стане додатковим елементом у моделях предикції КВР для пацієнтів із РА.

Деякі джерела вважають КІМ досить суперечливим інструментом оцінювання атеросклеротичних уражень стінки судин [207]. Проте цей показник володіє вагомим значенням як предиктор КВР для молодих, а також безсимптомних осіб, зважаючи на те, що зміну товщини судинної стінки можна виявити на ранніх стадіях атеросклерозу [5, 7, 83]. Одне з досліджень демонструвало наявність взаємозв'язку між товщиною каротидного КІМ та ІМ, який за силою не відрізнявся від традиційних факторів ризику [70].

У кількох проспективних подальших дослідженнях із використанням параметрів каротидного КІМ використовувалися як детермінанта прогресування аномалій судинної стінки [115]. Товщина КІМ каротидних артерій може бути використана в клінічних дослідженнях для вивчення ефективності немедикаментозних і фармакологічних втручань на прогресування або регресію атеросклеротичного процесу [115].

В одному з проведених метааналізів, який включав 22 досліджень, 17-показали значне збільшення товщини КІМ у пацієнтів із РА [233]. У згаданих роботах було підкреслено підвищений серцево-судинний ризик пацієнтів із РА, а також те, що параметри КІМ використовувались як потенційний маркер [8, 233]. У цьому дослідженні показник КІМ були значно вищими в осіб із РА порівняно з групою контролю і значно корелювали з віком. Натомість за даними іншої роботи, суттєва кореляція згаданих показників не спостерігалась [153]. Тривалість захворювання значно корелювала з показником товщини КІМ. Park та ін. повідомили, що ранній РА (тривалість ≤ 1 року) був пов'язаний із нижчими значеннями КІМ, ніж РА більшої тривалості [167]. В іншому дослідженні було виявлено, що параметр КІМ був вищим у пацієнтів із тривалим РА (>20 років), ніж у пацієнтів із меншою тривалістю захворювання (<7 років) [234]. Збільшення товщини КІМ асоціювалося з високими ШОЕ та СРП, і було підкреслено, що системне запалення відіграє важливу роль в атеросклерозі [153]. У деяких дослідженнях повідомляли також про наявність достовірної кореляції між КІМ і

титрами РФ і АЦЦП [73, 170]. Згідно з даними цієї наукової роботи, показники КІМ були вищими у пацієнтів із РА порівняно з контрольними особами. Субклінічний атеросклероз визначили у більш, ніж половини учасників дослідної групи (64,2%). Окрім цього, варто зазначити наявну тенденцію до зростання значень товщини КІМ із підвищенням активності захворювання та тривалості перебігу РА.

Основними цілями лікування РА є полегшення болю, зменшення запалення, збереження функції суглобів, запобігання системному ураженню та покращення якості життя пацієнтів. БТ не завжди здатна повною мірою задовільнити вимоги корекції системного впливу автоімунної патології на організм пацієнтів. Саме тому для оптимального менеджменту РА доцільним є призначення КТ з урахуванням патогенетичних особливостей перебігу захворювання.

Серед широкого кола властивостей вітаміну Д3, низка досліджень довела наявність модулюючого впливу на імунну систему [143]. Вченим вдалось також підтвердити, що вітамін Д3 може бути залученим до патогенезу РА. Дослідження виявили, що вітамін Д3 може запобігати експресії антигену [215] і підвищувати та регулювати активність Т-клітин [137]. Higgins та ін. [102] дослідили, що вітамін Д3 контролює вроджену та адаптивну імунну систему головним чином через Toll-подібні рецептори (TLR) і диференціацію Т-клітин. Переважно вітамін Д3 впливає саме на клітини Th17, що відіграють вирішальну роль у патології РА. Aslam та ін. [29] виявили, що вітамін Д3 є важливим регулятором різних генів, залучених до імунної системи. Вітамін Д3 головним чином запобігає виникненню та розвитку РА шляхом інгібування рівня цитокінів [93]. У клінічній практиці все частіше можна зустріти використання вітаміну Д3 як доповнення до лікування РА. Така терапевтична тактика певним чином впливає на покращення симптомів, лабораторних показників або прогнозу пацієнтів із РА. Водночас дослідження потенційної ролі вітаміну Д3 у лікуванні РА демонструють суперечливі результати.

Lee та ін. провели метааналіз співвідношення рівня вітаміну Д3 до

активності РА та змогли визначити негативну кореляцію між параметром вітаміну Д3 у плазмі крові та активністю РА [127]. Існують також дослідження, які свідчать про те, що активний вітамін Д3 можна використовувати як параметр для регулювання запалення, що вітамін Д3 має потенціал бути терапевтичним біомаркером і навіть може використовуватися для відстежування прогресування захворювання та ефекту лікування РА [119]. У нещодавньому метааналізі за допомогою кількісного синтезу було виявлено, що порівняно з контрольною групою пацієнти із РА, які отримували вітамін Д3 як додаткову терапію, мали більш сприятливі результати у фокусі DAS28, КБС та ШОЕ. Натомість, динаміка показників ВАШ, КНС, СРП не показали переваг при додатковому призначенні пацієнтам вітаміну Д3. Біль є симптомом, який пацієнтам із РА необхідно терміново зменшити. Попередні дослідження показали, що майже 90% пацієнтів із РА вважають біль першим симптомом, який вимагає поліпшення [99]. Грунтуючись на результатах згаданого метааналізу, було виявлено, що додавання до базової терапії вітаміну Д3, суттєво не зменшує показники ВАШ у пацієнтів із РА. Однак під час аналізу підгруп було виявлено, що при тривалості терапії препаратами вітаміну Д3 > 12 тижнів і кумуляційній дозі вітаміну Д3 > 50000 МО в групі застосування вітаміну Д3 ВАШ значно зменшився. Деякі експериментальні дослідження показали, що він значно покращує ноцицептивні пороги та показники аллодінії, підтверджуючи знеболювальну дію вітаміну Д3 на пацієнтів із РА [175]. Оцінка DAS28 має важливе значення як індикатор оцінки активності захворювання пацієнтів із РА і ефективності вітаміну Д3 після медикаментозного лікування [232]. Аналіз досліджень засвідчив, що показник DAS28 пацієнтів із РА був ефективно знижений після прийому вітаміну Д3. Навпаки, коли доза вітаміну Д3 становила $\leq 50\,000$ МО або тривалість була ≤ 12 тижнів, не було різниці між групою вітаміну Д3 та контрольною групою. Це може бути пояснено тим, що великі дози та довгострокова суплементация вітаміну Д3 можуть зменшити активацію факторів запалення [215]. Переважно це відбувається через диференціювання Toll-подібних рецепторів і Т-клітин (переважно клітин Th17) для контролю вродженої та адаптивної імунної

системи. Вітамін Д3 можна також зарахувати до низки важливих регуляторів різних генів асоційованих із імунною відповіддю. Такі параметри як КНС, КБС і ШОЕ тісно пов'язані з оцінкою DAS28 [177]. Завдяки всебічному аналізу було виявлено, що КБС і ШОЕ були значно знижені в групі застосування вітаміну Д3, що узгоджується з дослідженням, яке показало, що показник DAS28 був знижений.

У рамках даної наукової роботи було визначено достовірне зниження показників ШОЕ та СРП у групі пацієнтів, яким проводили КТ із застосуванням вітаміну Д3, порівнюючи з групою контролю та групою хворих, яким призначили БТ. Результати цього дослідження також відповідають даним інших літературних джерел у рамках корекції параметрів КНС, КБС та DAS28. Варто зазначити, що достовірно кращі показники в групі КТ спостерігались як серед підгрупи пацієнтів із легким та помірним перебігом РА, так і серед хворих із високою активністю захворювання. Натомість значення ТІ здебільшого не характеризувались подібною тенденцією. Показники MPV, PDW, PCT та PLR не продемонстрували статистично достовірної різниці між групами, де застосовували базову та КТ у пацієнтів із низькою та середньою активністю РА. Проте у підгрупі з високою активністю захворювання PCT та PLR були достовірно нижчими серед хворих, яким призначали КТ порівнюючи з особами, що отримували базове лікування. А втім, всі ТІ продемонстрували позитивну динаміку під час проведеної терапії при порівнянні з вихідними показниками. Уперше в рамках цього дослідження вивчено рівень IL-8, vWF та ICAM-1 у пацієнтів із РА до та після призначення терапії. Згідно з результатами цієї роботи ці показники характеризувались позитивною динамікою в процесі проведення терапевтичного втручання. Окрім цього, слід звернути увагу, що для цих параметрів КТ знову показала достовірно кращі результати порівняно з базовим лікуванням. Що стосувалось ефекту на морфологічні параметри стану судинної стінки, то по одному пацієнту з підгрупи помірної та високої активності РА, яким було призначено БТ, погіршили свої показники. Товщина КІМ у цих пацієнтів перевищила 0,9 мм і їм було ідентифіковано субклінічний атеросклероз. Особи з

низькою та високою активністю захворювання, що приймали КТ, навпаки, продемонстрували покращення морфометричних показників стану судинної стінки. Такі результати можна пояснити застосуванням комбінації вітаміну Д3 та аторвастатину. Адже вітамін Д3 здатен чинити протизапальний та імуномодуючий ефект, а аторвастатин ще й активно корегує ліпідний обмін в організмі пацієнтів.

Окрім цього, варто зазначити, що додаткове призначення комплексу з препаратів вітаміну Д3 та аторвастатину дозволило покращити результати проведеного лікування згідно з критеріями ACR50 та ACR70. Синергічний позитивний вплив на патогенетичні аспекти прогресії запалення при РА дозволив знизити число пацієнтів, що не відповідали належною мірою на стандартну терапевтичну тактику, а також покращити ефективність хворобомодифікуючого лікування.

Статини – гіполіпідемічні препарати, що запобігають продукції холестерину в печінці шляхом інгібування ГМГ-КоА-редуктази [239]. Ця група препаратів знижує рівень ЗХС та ЛПНЩ, що сприяє зниженню ССЗ та смертності [21]. Проте постає все більше доказів того, що сприятливий ефект статинів пов'язаний не лише з їхнім впливом на ліпідний гомеостаз [221]. Низка досліджень повідомляє, що статини мають протизапальний ефект [114, 125, 133, 150, 186]. Протизапальні властивості статинів і, зокрема, аторвастатину привернули увагу до його ймовірних переваг у рутинній терапії РА [4, 148, 206]. Застосування цього препарату також є бажаним через його профіль безпеки з низьким рівнем ризику [166]. На сьогодні були проведені численні дослідження, які мали на меті вивчити протизапальну дію статинів на пацієнтів із РА. Проте результати таких робіт все ще залишаються неоднорідними та суперечливими.

Для систематизації даних, був проведений метааналіз, дані якого переконливо свідчать про те, що статини знижують рівень DAS28 і покращують симптоми РА, пригнічуючи запальну реакцію разом із гіполіпідемічним ефектом [250]. Крім того, інші дослідження, не включені до цього метааналізу, також повідомляли про покращення перебігу захворювання після лікування статинами

[128]. Sandooghi та ін. [193] порівнювали вплив аторвастатину та МТ на пацієнтів із активним РА. Їхнє дослідження показало, що в обох групах після 12-тижневого лікування спостерігалось значне зниження показника активності захворювання та інших змінних (включно з КНС, КБС і ШОЕ). Однак Lodi та ін. [135] досліджували, чи існує протизапальний ефект статинів при РА. За допомогою зібраної бази даних вони дійшли протилежного висновку. За їхніми даними статини не виявляли жодного сприятливого ефекту щодо зменшення запалення у пацієнтів із РА.

Проте результати цієї наукової роботи переконливо свідчать про те, що статини можуть пригнічувати запальну відповідь у пацієнтів із активним РА. Tang та ін. у своєму дослідженні зробили спробу підтвердити гіпотезу про те, що регуляторні Т-клітини (Treg) беруть участь в імуномодуючій дії статинів на пацієнтів із РА [218]. Когорта 12-тижневого дослідження складалася з 55 пацієнтів із РА і 42 контрольних осіб, розподілених до групи, яка отримувала аторвастатин (20 мг/день), або групи без призначення аторвастатину. У рамках згаданого дослідження було оцінено число Treg, їхня супресивна функція, сироваткові маркери запалення та активність захворювання до та після проведеної терапії. Крім того, вплив аторвастатину на частоту та супресивну функцію Treg визначали *in vitro*. Результати дослідження показали, що аторвастатин значно знижує ШОЕ, СРП і активність захворювання загалом. Окрім цього, аторвастатин значно покращив показники Treg і їх супресивні функції. Відповідно до експериментів *in vivo*, аторвастатин сприяв утворенню Treg з первинних Т-клітин і посилював існуючу функцію Treg *in vitro*. Крім того, було показано, що сигнальні шляхи PI3K-Akt-mTOR і ERK були залучені в індукцію Treg при призначенні аторвастатину. На завершення, він значно збільшив кількість Treg і відновив їх супресивну функцію в пацієнтів із РА. Саме цей вплив може мати вирішальне значення для модуляції неконтрольованого запалення при цьому автоімунному захворюванні.

Ключові підсумки нашого дослідження візуально сформульовані на Рисунках 5.1 та 5.2.

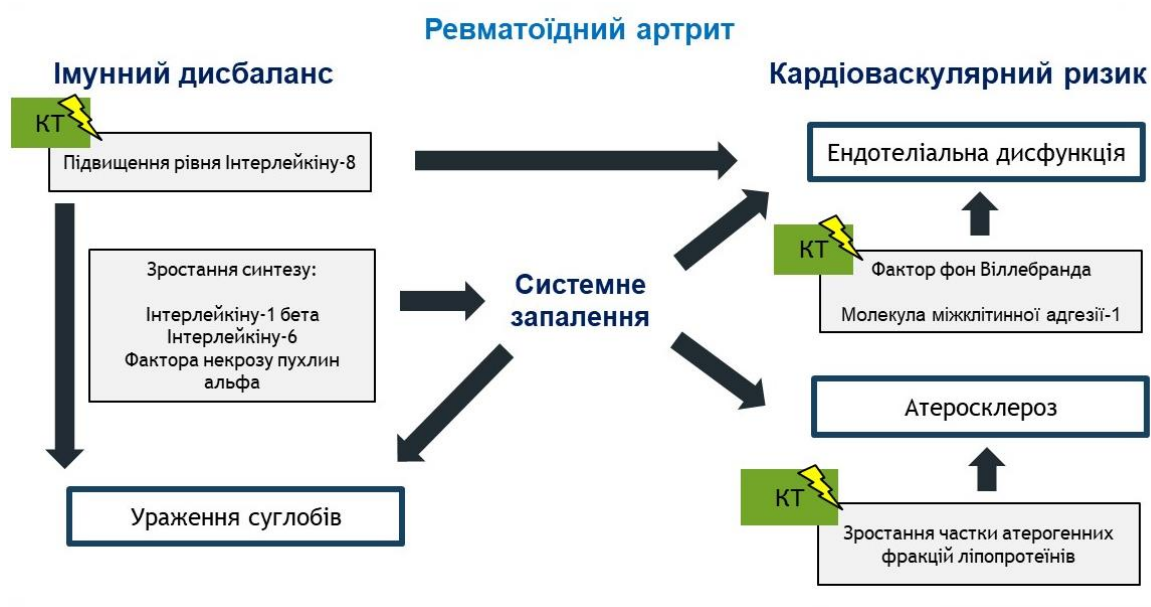


Рисунок 5.1. Резюме впливу комплексної терапії (КТ) на ключові ланки патогенезу ревматоїдного артрити



Рисунок 5.2. Рекомендації використання комплексної терапії залежно від кардіоваскулярного ризику пацієнтів із ревматоїдним артритом

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання ревматології, а саме підвищення ефективності менеджменту пацієнтів із ревматоїдним артритом та кардіоваскулярним ризиком шляхом вдосконалення діагностики та лікування цих коморбідних станів. У науковій роботі представлено варіант комплексної терапії ревматоїдного артриту та проаналізовано його ефективність порівняно з базовою методикою лікування.

1. Перебіг ревматоїдного артриту характеризувався зростанням ризику небажаних кардіоваскулярних подій як серед молодих пацієнтів, де переважає низький/помірний ризик (92,3%), так і серед когорти пацієнтів віком 60 років і старше, де переважає високий та дуже високий ризик (72,0%). Серцево-судинний ризик корелює зі ступенем тяжкості перебігу ревматоїдного артриту.

2. У хворих на ревматоїдний артрит спостерігалися зміни показників ліпідограми, які залежать від тривалості недуги (коефіцієнт атерогенності $r=0,62$, $p<0,05$; ліпопротеїди високої щільності $r=-0,48$, $p<0,05$), проявів запалення та ступеня деградації сполучної тканини (антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду та показниками загального холестерину плазми крові $r=0,42$ $p<0,05$; антитіла до цитрулінового віментину та коефіцієнт атерогенності $r=0,45$ $p<0,05$).

3. Фіксувалася залежність тромбоцитарних індексів від рівнів С-реактивного протеїну (середній об'єм тромбоцитів: $r=-0,59$, $p<0,05$; співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів: $r=0,72$, $p<0,05$; ширина розподілу тромбоцитів: $r=-0,73$, $p<0,05$; тромбоцитокрит $r=0,69$, $p<0,05$) та ризику небажаних кардіоваскулярних подій за значеннями шкали-калькулятора mSCORE (середній об'єм тромбоцитів: $r=-0,64$, $p<0,05$; співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів: $r=0,74$, $p<0,05$; ширина розподілу тромбоцитів: $r=-0,75$, $p<0,05$; тромбоцитокрит: $r=0,58$, $p<0,05$).

4. У хворих на ревматоїдний артрит спостерігалось посилення явищ ендотеліальної дисфункції, свідченням чого є взаємозв'язок фактора фон Віллебранда з активністю ревматоїдного артриту, його кореляція із показниками запалення та морфометричними параметрами комплексу інтима-медіа.

Відмічено, що зростання рівня фактора фон Віллебранда прямо пов'язане з потовщенням комплексу інтима-медіа більше 0,9 мм [OR 1,1 (1,06-1,2), $p < 0,001$].

Підвищення рівня міжклітинної молекули адгезії-1 було також пов'язане з потовщенням комплексу інтима-медіа більше 0,9 мм [OR 1,1 (1,01-1,3), $p < 0,001$].

5. Комплексна терапія із застосуванням вітаміну Д3 та аторвастатину продемонструвала кращі результати лікування за ACR50 та ACR70. Частка пацієнтів нереспондерів у групі базової терапії становила 17%, тоді як при застосуванні комплексної терапії була вдвічі меншою (8%). Найвиразніший терапевтичний ефект згідно з ACR70 спостерігали у 3 осіб (5%), що отримували базову терапію та у 5 пацієнтів (8%) під час комплексного лікування. Ефективність лікування ACR50 спостерігали у 25% хворих після базового лікування та у 40% осіб, яким призначали комплексну терапію. У процесі проведення базового терапевтичного втручання динаміка лабораторних показників інтерлейкіну-8, фактора фон Віллебранда та міжклітинної молекули адгезії-1 у пацієнтів із ревматоїдним артритом була позитивною (показник інтерлейкіну-8 зменшився на 62,6%, $p < 0,001$; фактору фон Віллебранда на 16,3%, $p < 0,005$; міжклітинної молекули адгезії-1 на 29,6%, $p < 0,005$). Проте комплексне лікування показало кращі результати при порівнянні з базовою терапією (показник інтерлейкіну-8 зменшився на 64,7%, $p < 0,05$; фактору фон Віллебранда на 26,9%, $p < 0,05$; міжклітинної молекули адгезії-1 на 38,4%, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою додаткової оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання у пацієнтів із ревматоїдним артритом доцільним пропонується використання таких тромбоцитарних індексів: середній об'єм тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів, тромбоцитокрит та співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів, які продемонстрували кореляцію середньої сили зі шкалою-калькулятором mSCORE та показниками інтенсивності запалення.

2. З метою прогнозування ймовірного розвитку субклінічного потовщення комплексу інтима-медіа в осіб із ревматоїдним артритом доцільно використовувати показники рівня фактора фон Віллебранда та молекули міжклітинної адгезії-1 у плазмі крові. При зростанні концентрації фактора фон Віллебранда вище встановленого порогу в 22,2 нг/мл імовірність збільшення товщини комплексу інтима-медіа понад 0,9 мм характеризувалась 82,5% чутливістю та 70% специфічністю. Чутливість на рівні 85% та специфічність на рівні 65% визначена для молекули міжклітинної адгезії-1 як предиктора субклінічного атеросклерозу при зростанні показника понад 289,5 нг/мл.

3. Для покращення ефективності медикаментозної терапії хворих на ревматоїдний артрит до терапії, відповідної настановам, слід додати вітамін ДЗ у дозі 4 тис МО/добу та аторвастатин 40 мг/добу. Підтвердженням цього слугують краща динаміка клініко-лабораторних показників порівняно з базовою терапією та результати об'єктивної оцінки за ACR50 та ACR70 серед зазначеної когорти пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Галютіна ОЮ. Функція ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з метаболічним синдромом та перебігом захворювання. Буковинський медичний вісник. 2017;1(81):39-43 http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2017_21_1_10
2. Гарміш ОО, Левченко ВГ. Інформативність шкал-калькуляторів оцінки 10-річного ризику серцево-судинних захворювань у жінок, хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал. 2018;1(71):30-4.
<https://www.rheumatology.kiev.ua/article/10803/informativnist-shkal-kalkulyatoriv-ocinki-10-richnogo-riziku-sercevo-sudinnix-zaxvoryuvan-u-zhinok-xvorix-na-revmatoidnij-artrit>
3. Гарміш ОО, Левченко ВГ, Сиренко ЮМ, Ікоркін МР. Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом. Український кардіологічний журнал. 2016;6:104-10 http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2016_6_14
4. Закритов ДО. Комбінована терапія статином та інгібітором ангіотензин-перетворювального ферменту у хворих на артеріальну гіпертензію і ревматоїдний артрит. Досягнення біології та медицини. 2016;1:42-5 <https://biomed.odmu.edu.ua/xmlui/?p=4598>
5. Закритов ДО. Неінвазивне дослідження комплексу інтими-медіа сонних артерій у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал. 2015;60(2):60
<https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wpcontent/uploads/2015/07/933.pdf?upload=>
6. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. Київ. ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска»; 2019. 224 с.
<https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2022/12/book-2022-07062022-color.pdf>
7. Курята ОВ, Сіренко ОЮ. Субклінічні прояви атеросклерозу, функціональний стан ендотелію та жорсткість судин у хворих на артеріальну

гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2014;14(3):89-96 <https://oa.mg/work/2762401494>

8. Левченко ВГ, Гарміш ОО, Ікоркін МР. Інформативність різних діагностичних методик у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматоїдним артритом молодого віку. Український ревматологічний журнал. 2015;4(62):39-42 <https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2016/01/973.pdf?upload=>

9. Мітченко ОІ, Лутай МІ, Свіщенко ЄП. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Практична ангіологія. 2012;5-6(54-55):6-17 https://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/guidelines_dyslipid_2011_new.pdf

10. Наказ МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті». Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Ревматоїдний артрит. Електронний документ. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14>

11. Нейко ЄМ, Яцишин РІ, Штефюк ОВ. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему. Укр. ревматол. журн. 2009;2(36):35-9 <https://core.ac.uk/download/pdf/229326538.pdf>

12. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в частині профілактики серцево-судинних захворювань. Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016 [цитовано 2022 Сер 16]. Доступно: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160613_0564.html

13. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022;88(2):55-9 DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17186

14. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з

ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022;89-90(3-4):48-54 DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17436

15. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021;86(4):52-6 DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499

16. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Фактор фон віллебранда у фокусі атеросклеротичного ураження судин серед пацієнтів з ревматоїдним артритом. У: Всеукраїнський ревматологічний форум–2022 з міжнародною участю; 26–28 жовт 2022; Київ. Український ревматологічний журнал 2022; 89(3):12 <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/17332/tezi-naukovo-praktichno%dl%97-konferenczi%dl%97-vseukra%dl%97nskij-revmatologichnij-forum-2022%e2%80%afz-mizhnarodnoyu-uchastyu-26-28%e2%80%afzhovtnya-2022%e2%80%afr>

17. Федорович ХМ, Яцишин РІ, Доскалюк БВ. Інтерпретація тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ревматоїдним артритом. У: VIII Національний конгрес ревматологів України, що проводиться спільно з Європейським альянсом асоціацій ревматологів (EULAR); 26–29 жовт 2021; Київ. Український ревматологічний журнал 2021; 85(3):88-9

18. Хіміон ЛВ, Яценко ОБ, Данилюк СВ. Тактика ведення хворих на ревматоїдний артрит лікарем загальної практики–сімейним лікарем. Семейная медицина 2016;2(64):6-15 http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2016_2_3

19. Шуба НМ. Сучасний погляд на механізм дії та застосування глюкокортикоїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичним захворюваннями. Укр. ревматол. журн. 2004;1(15):7-11

20. AbouAssi H, Connelly MA, Bateman LA, KNoelle Tune, Janet LHuebner, Virginia BKraus, et al. Does a lack of physical activity explain the rheumatoid arthritis lipid profile? Lipids Health Dis. 2017;16(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0427-4>

21. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Atorvastatin for lowering lipids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(3):CD008226 DOI: 10.1002/14651858.CD008226.pub3
22. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17–28 DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
23. Aggarwal BB. Signaling pathways of the TNF superfamily: A double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:745–56 DOI: 10.1038/nri1184
24. Akinkuolie AO, Lawler PR, Chu AY, Caulfield M, Mu J, Ding B, Nyberg F, et al. Group IIA Secretory Phospholipase A2, Vascular Inflammation, and Incident Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(6):1182-90 DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311894
25. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:182–8 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.006
26. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):68. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1266-4>
27. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3rd CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8 DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
28. Amran AA, Zakaria Z, Othman F, Das S, Al-Mekhlafi HM, Nordin NA. Changes in the vascular cell adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1 and c-reactive protein following administration of aqueous extract of piper sarmentosum on experimental rabbits fed with cholesterol diet. *Lipids Health Dis*. 2011;10:2 DOI: 10.1186/1476-511X-10-2.

29. Aslam MM, John P, Bhatti A, Jahangir S, Kamboh MI. Vitamin D as a principal factor in mediating rheumatoid arthritis-derived immune response. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3494937 DOI: 10.1155/2019/3494937
30. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa C, Nurmohamed MT, Szücs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:270–90 DOI: 10.1155/2019/3494937
31. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson SC, Edwards WD, Gabriel SE, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:937–42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17361987/>
32. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2021> (accessed on 9 December 2021)
33. Available online: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-co-primary-endpoint-results-post-marketing> (accessed on 9 December 2021)
34. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1524–9 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
35. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GDRC. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a High-Risk population: A prospective Community-Based clinical study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005038 DOI: 10.1161/JAHA.116.005038
36. Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, Libby P, De Caterina R. The JAK–STAT pathway: An emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. *Eur Heart J.* 2021;42:4389–400 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab447
37. Banal F, Dougados M, Combescore C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid

arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1184e91 DOI: 10.1136/ard.2008.093187.

38. Barber CE, Smith A, Esdaile JM, Barnabe C, Martin LO, Faris P, et al. Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: A systematic review of guideline recommendations and quality indicators. *Arthritis Care Res.* 2015;67:169–79 DOI: 10.1002/acr.22419.

39. Batko B, Stajszczyk M, Swierkot J, Urbanski K, Raciborski F, Jedrzejewski M, et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Arch Med Sci.* 2019;15:134e40 DOI: 10.5114/aoms.2017.71371

40. Behl T, Kaur I, Sehgal A, Zengin G, Brisc C, Brisc MC, et al. The Lipid Paradox as a Metabolic Checkpoint and Its Therapeutic Significance in Ameliorating the Associated Cardiovascular Risks in Rheumatoid Arthritis Patients. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 14;21(24):9505 DOI: 10.3390/ijms21249505.

41. Bell C, Rowe IF. The recognition and assessment of cardiovascular risk in people with rheumatoid arthritis in primary care: A questionnaire-based study of general practitioners. *Musculoskelet Care.* 2011;9:69–74 DOI: 10.1002/msc.196

42. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth. Heart J.* 2017; 25: 231–42 DOI: 10.1007/s12471-017-0959-2.

43. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 677–80 DOI: 10.1093/rheumatology/keh610.

44. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–79 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9

45. Bilgin E, Duran E, Ünalı E, Kalyoncu U, Kiraz S, Ertenli İ. Comparison of cardiovascular, cancer and herpes zoster risk of tofacitinib versus etanercept: Single Centre Observational Study. *Rheumatology* 2022; keac226. DOI: 10.1093/rheumatology/keac226

46. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok M, Pereira da Silva, et al. Favorable Balance of Benefit and Harm of Long-Term, Low Dose Prednisolone Added to Standard Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients Aged 65+: The Pragmatic, Multicenter, Placebo-Controlled GLORIA Trial. *Arthr. Rheumatol.* 2021; 73 <https://acrabstracts.org/abstract/favorable-balance-of-benefit-and-harm-of-long-term-low-dose-prednisolone-added-to-standard-treatment-in-rheumatoid-arthritis-patients-aged-65-the-pragmatic-multicenter-placebo-controlled-gloria-t/>

47. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GF, Coblyn JS, Weinblatt ME, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science* 2010; 327: 580-83 DOI: 10.1126/science.1181928.

48. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Jt Bone Spine* 2011;78:179e83 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016

49. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *International journal of laboratory hematology.* 2009; 31(3): 277-97 DOI: 10.1111/j.1751-553x.2009.01160.x.

50. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):731-42 DOI: 10.1038/nrrheum.2016.175

51. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2003; 1:20 DOI: 10.1186/1477-7525-1-20

52. Burgers LE, van Nies JA, Ho LY, de Rooy DPC, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):428e32 <https://www.lacohorteespoir.fr/pages/articles/ESPOIR%2086.pdf>

53. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 6: vi 16-20 DOI: 10.1093/rheumatology/kes281.

54. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, Pablo P, Buckley CD, Karim Raza. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):949e55 DOI: 10.1136/ard.2010.143560.

55. Carine Poussin, Alexandra Laurent, Manuel C. Peitsch, Julia Hoeng, Hector De Leon. Systems Biology Reveals Cigarette Smoke-Induced Concentration-Dependent Direct and Indirect Mechanisms That Promote Monocyte–Endothelial Cell Adhesion, *Toxicological Sciences* 2015; 147(2): 370–85 DOI: 10.1093/toxsci/kfv137

56. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Group ES. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040e5 DOI: 10.1093/toxsci/kfv137

57. Čejková S, Králová-Lesná I, Poledne, R. Monocyte adhesion to the endothelium is an initial stage of atherosclerosis development. *Cor et Vasa* 2016; 58(4), e419-25 <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.08.002>

58. Chen Y-J, Liu S-C, Lai K-L, Tang K-T, Lin C-H, Chen Y-M, et al. Factors associated with the risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide, population-based, case-control study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13 DOI: 10.1177/1759720X211030809

59. Ciobanu DA, Poenariu IS, Crînguș L-I, Vreju FA, Turcu-Stiolica A, Tica AA, et al. JAK/STAT pathway in the pathology of rheumatoid arthritis (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20:3498–503 DOI: 10.3892/etm.2020.8982.

60. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, Zerbini CAF, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: Integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis.* 2020;80:304–11 DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218510.

61. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica.* 2010;5:286–91 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152850/>

62. Collaboration ERF, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Gordon Lowe, Mark B Pepys, Simon G Thompson, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary

heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–40 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.

63. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1316–22 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204627.

64. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PL, Karpouzas G, Dessein PH, et al. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: A validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatology*. 2017;56:1102–10 DOI: 10.1093/rheumatology/kex038.

65. Crowson CS, Myasoedova E, Roger VL, Thorneau TM, Sherine EG. Does the Framingham Score underestimate cardiovascular risk in rheumatoid arthritis? [Abstract]. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):S264 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.044

66. D'Agostino RBSr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–53 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.

67. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine*. 2013;80:29–33 DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005.

68. Daïen CI, Duny Y, Barnetche T, Daurès J-P, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: A systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:862–68 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201148.

69. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, Tefft BJ, Cicci JD, Reed BN. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2015;35:520–35 DOI: 10.1002/phar.1584

70. De Blois J, Strandén E, Jogestränd T, Henareh L, Agewall S. Echogenicity of the carotid intima-media complex and cardiovascular risk factors. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(5):400-3 DOI: 10.1111/j.1475-097X.2012.01134.x.

71. De Groot L, Hinkema H, Westra J, Smit AJ, Kallenberg CG, Bijl M, et al. Advanced glycation end products are increased in rheumatoid arthritis patients with controlled disease. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R205 DOI: 10.1186/ar3538
72. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1020–4 DOI: 10.1136/ard.2010.142455
73. Del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O’Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3413–23 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.21397>
74. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *JAAOS Glob Res Rev.* 2018;2(3):e088 DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088
75. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Res Int.* 2014;2014:406960 DOI: 10.1155/2014/406960.
76. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:62–8 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
77. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:348–53 DOI: 10.1136/ard.2005.037978
78. Erum U, Ahsan T, Khowaja D. Lipid abnormalities in patients with Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):227-30 DOI: 10.12669/pjms.331.11699
79. Faria APD, Ritter A, Santa-Catharina A, Souza DP, Naseri EP, Bertolo MB, et al. Effects of Anti-TNF alpha Therapy on Blood Pressure in Resistant Hypertensive

Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116:443–51 <https://doi.org/10.36660/abc.202190703>

80. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry.* 2016;81:1358–70 DOI: 10.1134/S0006297916110134

81. Fedorovych K, Yatsyshyn R. Lipid-lowering therapy in the treatment profile of the rheumatoid arthritis PATIENTS. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1331 DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3076

82. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Galician Medical Journal.* 2021;30(1):E202311 <https://doi.org/10.21802/gmj.2023.1.1>

83. Fernández-Alvarez V, Linares Sánchez M, López Alvarez F, Suárez Nieto C, Mäkitie AA, Olsen KD, et al. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiol Ther.* 2022;11(2):231–47 DOI: 10.1007/s40119-022-00261-x.

84. Fernández-Ortiz AM, Ortiz AM, Pérez S, Toledano E, Abásolo L, González-Gay MA, et al. Effects of disease activity on lipoprotein levels in patients with early arthritis: can oxidized LDL cholesterol explain the lipid paradox theory? *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1-12 DOI: 10.1186/s13075-020-02307-8

85. Foster W, Lip GYH, Raza K, Carruthers D, Blann AD. An observational study of endothelial function in early arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(5):510–6 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02607.x

86. Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, Pantopoulou A, Margoni A, Kostaki M, et al. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model. *In vivo.* 2012;26(2):243-50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22351665/>

87. Fransen J, Welsing PM, de Keijzer RM, van Riel PL. Disease activity scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:151 https://www.researchgate.net/publication/291893932_Disease_activity_scores_using

_C-

reactive_protein_CRP_may_replace_ESR_in_the_assessment_of_RA_disease_activit
y

88. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Thera*. 2009;11:229 DOI: 10.1186/ar2669

89. Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165–97 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620

90. Gandhi C, Ahmad A, Wilson KM, Chauhan AK. ADAMTS13 modulates atherosclerotic plaque progression in mice via a VWF-dependent mechanism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(2):255–60 DOI: 10.1111/jth.12456.

91. Ganjali S; Banach M; Sahebkar A. Effect of high-density lipoproteins of patients with in-stent restenosis on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2021, 331: e59-e60 DOI: 10.1097/00041433-200206000-00008

92. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–88 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.

93. Gopal K, Thevarajah M, Ng CM, Raja J. Effects of vitamin D on disease activity and serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:834–41 DOI: 10.1111/1756-185X.13484.

94. Gossec L, Salejan F, Nataf H, Nguyen M, Gaud-Listrat V, Hudry S, et al. RHEVER Rheumatology Network. The challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology outpatient setting. An observational study of 110 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2013;65:712–7 DOI: 10.1007/s40744-019-00189-0

95. Gurol G, Ciftci IH, Harman H, Karakece E, Kamanli A, Tekeoglu I. Roles of claudin-5 and von Willebrand factor in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1979–84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973092/>

96. Habets KL, Trouw LA, Levarht EW, Korpelaar SJ, Habets PA, de Groot P, et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:209 DOI: 10.1186/s13075-015-0665-7
97. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J. Intern. Med*. 2015;278:483–93 DOI: 10.1111/joim.12406.
98. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: An evidence-based review on the emerging clinical data. *J. Inflamm. Res*. 2020;13:519 DOI: 10.2147/JIR.S219586
99. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has the highest priority. *Arthritis Rheum*. 2002;47:391–7 DOI: 10.1002/art.10515.
100. Hermans MPJ, van der Velden D, Montero Cabezas JM, Putter H, Huizinga TWJ, Kuiper J, et al. Long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction is associated with anti-citrullinated protein antibodies. *Int. J. Cardiol*. 2017;240:20–4 DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.046.
101. Heslinga M, Van Den Oever I, Jonker D, Griep E, Griep-Wentink H, Smulders Y, et al. Suboptimal cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients despite an explicit cardiovascular risk screening program. *Scand. J. Rheumatol*. 2019;48:345–52 DOI: 10.1080/03009742.2019.1600718.
102. Higgins MJ, Mackie SL, Thalayasingam N, Bingham SJ, Hamilton J, Kelly CA. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:863–7 DOI: 10.1007/s10067-013-2174-x
103. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475–82 DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25.
104. Hobbs KF, Cohen MD. Rheumatoid arthritis disease measurement: a new old idea. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;6:vi21–7 DOI: 10.1093/rheumatology/kes282

105. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med*. 2011;59(6):872-80 DOI: 10.2310/JIM.0b013e318214ea2d.
106. Hsieh MJ, Lee CH, Tsai ML, Kao CF, Lan WC, Huang YT, et al. Biologic Agents Reduce Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Not Responsive to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A National Cohort Study. *Can. J. Cardiol*. 2020;36:1739–46 DOI: 10.1016/j.cjca.2020.01.003.
107. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J, Wu Y, Del Puerto G, et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3:e001267 DOI: 10.1161/JAHA.114.001267.
108. Humphreys JH, Verstappen SM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshal T, Symmons DPM. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1315–20 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201960.
109. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, Camejo G, Sartipy P, Rosengren B, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2761–67 DOI: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2761::aid-art463>3.0.co;2-5.
110. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;96(12):4219-25 DOI: 10.1161/01.cir.96.12.4219.
111. Innala L, Moller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Sodergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R131 DOI: 10.1186/ar3442

112. Işık M, Şahin H, Hüseyin E. New platelet indices as inflammatory parameters for patients with rheumatoid arthritis. *European journal of rheumatology*. 2014;1(4):144 DOI: 10.5152/eurjrheumatol.2014.140023
113. Jahangiri A. High-density lipoprotein and the acute phase response. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Apr;17(2):156-60 DOI: 10.1097/MED.0b013e328337278b.
114. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(12):977 DOI: 10.1038/nrd1901.
115. Kablak-Ziembicka A, Przewłocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med*. 2021;10(20):4628 DOI: 10.3390/jcm10204628.
116. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Patorno E, Desai RJ, et al. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factors Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis with and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2018;7:e007393 DOI: 10.1161/JAHA.117.007393.
117. Kasturi S, Goldstein BL, Malspeis S, Karlson EW, Costenbader KH. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for classification of rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study cohorts. *Rheumatol Int*. 2014;34:407–11 DOI: 10.1007/s00296-013-2865-2
118. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. 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;332:1302–08 DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
119. Khajoei S, Hassaninevisi M, Kianmehr N, Seif F, Khoshmirsafa M, Shekarabi M, et al. Serum levels of adiponectin and vitamin D correlate with activity of rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep*. 2019; 46:2505–12 DOI: 10.1007/s11033-019-04682-1.

120. Khaled S, NasrEldin E, Makarem YS, Mahmoud H. Value of Platelet Distribution Width and Mean Platelet Volume in Disease Activity Score of Rheumatoid Arthritis. *Journal of inflammation research* 2020; 13: 595–606 DOI: 10.2147/JIR.S265811
121. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:1154–64 DOI: 10.1002/art.40084.
122. Kong DH, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1057 DOI: 10.3390/ijms19041057.
123. Kremers HM, Crowson CS, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2268 – 74 DOI: 10.1002/art.23650.
124. Kucukal E, Man Y, Quinn E, Tewari N, An R, Ilich A, et al. Red blood cell adhesion to ICAM-1 is mediated by fibrinogen and is associated with right-to-left shunts in sickle cell disease. *Blood Adv.* 2020 Aug 11;4(15):3688–98 DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001656
125. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immuno- modulator. *Nat Med* 2000;6(12):1399 DOI: 10.1038/82219
126. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 827–33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049238/>
127. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19(4):324-5. doi: 10.1007/pl00011174.
128. Li GM, Zhao J, Li B, Zhang XF, Ma JX, Ma XL, et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: a systemic review

and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmunity reviews* 2018;17(3): 215-25 DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.013.

129. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, Snyder MR, Thorneau TM, Roger VL, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol* 2009;36:2462 – 9 DOI: 10.3899/jrheum.090188

130. Liao KP, Diogo D, Cui J, Cai T, Okada Y, Gainer VS, et al. Association between low density lipoprotein and rheumatoid arthritis genetic factors with low density lipoprotein levels in rheumatoid arthritis and non-rheumatoid arthritis controls. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1170-5 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203202.

131. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J. Am. Heart Assoc*. 2015; 4: e001588. DOI: 10.1161/JAHA.114.001588.

132. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27: 136–40 DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006

133. Libby P. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *Acc Curr J Rev* 2001;10(6):1959–65 DOI: 10.1056/NEJM200106283442601

134. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:929–34 DOI: 10.1136/ard.2010.143396

135. Lodi S, Evans SJW, Egger P, Carpenter J. Is there an anti-inflammatory effect of statins in rheumatoid arthritis? Analysis of a large routinely collected claims database. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(1):85–94 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03560.x.

136. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, de Rabago EGD, Sanches-Ramon S, Rodriguez-Mahou M, et al. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 419–24 DOI: 10.1002/art.24390.

137. Luo J, Wen H, Guo H, Cai Q, Li S, Li X. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits the RANKL pathway and impacts on the production of pathway-associated cytokines in early rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:101805. DOI: 10.1155/2013/101805.
138. Mahmoudi M, Aslani S, Fadaei R, Jamshidi R. New insights into the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:287-97 DOI: 10.1111/1756-185X.12999.
139. Malesud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10:117-27 DOI: 10.1177/1759720X18776224
140. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESC/ESH Guideline for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of ESH and ESC members. *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357 DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
141. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:76-80 DOI: 10.1136/ard.2006.053710
142. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *European Heart Journal.* 2016;37(29):2315-81 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
143. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2663 DOI: 10.3390/ijms19092663

144. Methia N, André P, Denis C V, Economopoulos M, Wagner DD. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor–deficient mice. *Blood*. 2001;98(5):1424-28 DOI: 10.1182/blood.v98.5.1424.
145. Milošević N, Rütter M, David A. Endothelial Cell Adhesion Molecules-(un)Attainable Targets for Nanomedicines. *Front Med Technol*. 2022;4:846065 <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.846065>
146. Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, Kubo S, Inoue Y, Fujino Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib versus baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1130-36 DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219699.
147. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:709-21 DOI: 10.1038/nri3520.
148. Moreland L. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7(5):379-80 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16449-0.
149. Mori S, Ogata F, Tsunoda R. Risk of venous thromboembolism associated with Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis: Case presentation and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40:4457-71 DOI: 10.1007/s10067-021-05911-4.
150. Mowla K, Rajai E, Ghorbani A, Dargahi-Malamir M, Bahadoram M, Mohammadi S. Effect of Atorvastatin on the Disease Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis: Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(5):OC32-6 DOI: 10.7860/JCDR/2016/16538.7814.
151. Müller FS, Aherrahrou Z, Grasshoff H, Heidorn MW, Humrich JY, Johanson L, et al. Autoantibodies against the chemokine receptor 3 predict cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2023;44(47):4935-49 DOI: 10.1093/eurheartj/ehad666.
152. Müller N, Schulte DM, Türk K, Freitag-Wolf S, Hampe J, Zeuner R, et al. IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein(a) expression and lipoprotein(a) synthesis in humans. *J Lipid Res*. 2015;56:1034-42 DOI: 10.1194/jlr.P052209.

153. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, Kumeda Y, Furumitsu Y, Inui K, et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3061-67 DOI: 10.1002/art.11327
154. Nagornev VA, Pigarevsky PV. Cellular-molecular mechanisms of atherosclerosis development (Scientific legacy of academician RAMS V. A. Nagornev). *MAJ.* 2009;9:9-17 <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/9388>
155. Negash M, Tsegaye A, Medhin G A. Diagnostic predictive value of platelet indices for discriminating hypoproliferative versus immune thrombocytopenia purpura in patients attending a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Hematol.* 2016;16:18 DOI: 10.1186/s12878-016-0057-5
156. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:2519-29 DOI: 10.1056/NEJMoa1611593
157. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, Luchikhina EL, Karateev DE, Volkov AV, et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2016;31:202-7 DOI: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
158. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, Trahey A, Mulani P, Furst D.E. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015;1:e000080 DOI:10.1136/rmdopen-2015-000080
159. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:693-704 DOI: 10.1038/nrrheum.2015.112
160. Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, Curtis JR, Kremer JM. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80:1522 DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220577

161. Ortiz EC, Shinada S. Evolution of classification criteria for rheumatoid arthritis: how do the 2010 criteria perform?. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(2):345-53 DOI: 10.1016/j.rdc.2012.05.004.
162. Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis, and malignancies. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2017;12:31-7 DOI: 10.1007/s11789-017-0084-1
163. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2021;48:648-55 DOI: 10.3899/jrheum.200265
164. Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, Lampl K, Reed GW, Horne L, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2018;37:2331-40 DOI: 10.1007/s10067-018-4113-3
165. Páramo JA, Beloqui O, Colina I, Diez J, Orbe J. Independent association of von Willebrand factor with surrogate markers of atherosclerosis in middle-aged asymptomatic subjects. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):662-4 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01305.x
166. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol.* 2008;27(3):281-7 DOI: 10.1007/s10067-007-0806-8
167. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et al.. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1714-9 DOI: 10.1002/art.10359
168. Pelaez-Ballesteros I, Granados Y, Quintana R, Loyola-Sanchez A, Julian-Santiago F, Rosillo C, et al. Epidemiology and socioeconomic impact of the rheumatic diseases on indigenous people: an invisible syndemic public health problem *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1397-404 DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213625
169. Peng YF, Cao L, Zeng YH, Zhang ZX, Chen D, Zhang Q, et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Medicine.* 2015;10(1): 249-53 DOI: 10.1515/med-2015-0037

170. Pereira IA, Laurindo IM, Zimmermann AF, Werner Castro GR, Mello F, Borba EF. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *Acta Reumatol Port.* 2009;34:58-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19449480/>

171. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31 DOI: 10.1136/ard.2009.113696.

172. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1571-9 DOI: 10.1002/art.24836

173. Peters MJL, van Sijl AM, Voskuyl AE, Sattar N, Smulders YM, Nurmohamed MT. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr. Pharm. Des.* 2012;18:1502-11 DOI: 10.2174/138161212799504786

174. Pogorzelska K, Krętowska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Żukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical conditions: a systematic review. *Adv Med Sci.* 2020;65(2):310-15 DOI: 10.1016/j.advms.2020.05.002.

175. Poisbeau P, Aouad M, Gazzo G, Lacaud A, Kemmel V, Landel V, et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) reduces rat neuropathic pain by modulating opioid signaling. *Mol Neurobiol.* 2019; 56:7208-21 DOI: 10.1007/s12035-019-1582-6

176. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, Van Riel PL, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:303-5 DOI: 10.1136/ard.2004.023119

177. Prevoo ML, van t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with

rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:44-8 DOI: 10.1002/art.1780380107

178. Pusztai A, Hamar A, Czókolyová M, Gulyas K, Horvath A, Vegh E, et al. Associations of vascular and bone status in arthritis patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):19504 DOI: 10.1038/s41598-021-99071-9

179. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douadi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes. *Int. J. Prev. Med.* 2014;5:927-46 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258672/>

180. Reddy V, Cohen S. Role of Janus Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33:300-6 DOI: 10.1097/BOR.0000000000000792

181. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, Rao S, Edelman SD, Zhang H, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthr. Rheum. Off. J. Am. Coll. Rheumatol.* 2008;58:3675-83 DOI: 10.1002/art.24040

182. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1580-5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828265/>

183. Ridker PM. Canakinumab for Residual Inflammatory Risk. *Eur. Heart J.* 2017;38:3545-8 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx723

184. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López P, López-Mejías R, Alonso-Castro S, Abal F, et al. High triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol lipid profile in rheumatoid arthritis: A potential link among inflammation, oxidative status, and dysfunctional high-density lipoprotein. *J Clin Lipidol.* 2017;11(4):1043-54.e2 DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.009

185. Ronsein GE, Vaisar T. Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017;28(1):52-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567787/>

186. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353(9157):983-

4 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05917-0

187. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int* 2014;34:659-64 DOI: 10.1007/s00296-014-2974-6

188. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumor 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. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:480 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206624

189. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol* 2007;34:117-22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17117490/>

190. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopes L, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in type-2 diabetic normotensive patients: Circulating adhesion molecules and atherosclerosis. *Cell Adh Migr.* 2009;3(4):369-72 DOI:10.2174/187152811794352024

191. Ruppert K, Roberts MS, Orchard TJ, Zgibor JC. Cardiovascular disease risk prediction in type 1 diabetes: accounting for the differences. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:234-7 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.03.008

192. Salman S, Jawad HM, Shukur S. Atorvastatin in treatment of rheumatoid arthritis. *Blackwell Publ* 2014;44(17):58 https://www.researchgate.net/publication/321096969_THE_USE_OF_ATOMARVASTATIN_IN_THE_TREATMENT_OF_RHEUMATOID_ARTHRITIS_AND_ITS_EFFECTS_ON_THE_DISEASE_ACTIVITY_AND_ACUTE_PHASE_REACTANTS

193. Sandooghi M, Zakeri Z, Almasy S, Dashipour AR. A comparative study on atorvastatin versus methotrexate in rheumatoid arthritis in a double-blind placebo-controlled trial. *Shiraz E Med J* 2011;12(4):189-95 <https://brieflands.com/articles/semj-73101>

194. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63 <https://brieflands.com/articles/semj-73101>
195. Scott DL. Early rheumatoid arthritis. *Br Med Bull.* 2007;81-82(1):97-114 DOI: 10.1093/bmb/ldm011
196. Seoane-Mato DS-PC, Díaz-Gonzalez F, Bustabad S, Sivera F, Blanco FJ, Ruiz FP, et al. EPISER 2016 working group. THU0684 Prevalence of rheumatic diseases in the adult population in Spain. EPISER 2016 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:535-6 DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.009
197. Sharif K, Watad A, Bragazzi N, Asher E, Abu Much A, Horowitz Y, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017;42:356-62 DOI: 10.1111/jcpt.12522
198. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e002867 DOI: 10.1161/JAHA.115.002867
199. Shen M, Wang Y, Hu F, Lv L, Chen K, Xing G. Thrombolytic Agents: Nanocarriers in Targeted Release. *Molecules.* 2021;26(22):6776 DOI: 10.3390/molecules26226776
200. Singh HV, Shrivastava AK, Raizada A, Singh SK, Pandey A, Singh N, et al. Atherogenic lipid profile and high sensitive C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 2013;46(12):1007-12 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.023
201. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation?. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):390-400 DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40
202. Skouras AZ, Antonakis-Karamintzas D, Tsantes AG, Triantafyllou A, Papagiannis G, Tsolakis C, et al. The Acute and Chronic Effects of Resistance and

Aerobic Exercise in Hemostatic Balance: A Brief Review. *Sports (Basel)*. 2023;11(4):74 <https://doi.org/10.3390/sports11040074>

203. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2003-08 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19026144/>

204. Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, Lii J, Chen L, Harrold LR, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Comparing TNF- α blockade with nonbiologic DMARDs. *Am. J. Med.* 2013;126:730.e9-730.e17 DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024157

205. Sonneveld MAH, de Maat MPM, Leebeek FWG. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood Rev.* 2014 Jul;28(4):167-78 DOI: 10.1016/j.blre.2014.04.003

206. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T, Kitas GD. The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:24 DOI: 10.3389/fmed.2018.00024

207. Spence JD. IMT is not atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020 Nov;312:117–8 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.016

208. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, Chrysoshoou E, Kyrkou K, Georgiopoulos G, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1702–8 DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190108

209. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(3):450–62 DOI: 10.1093/rheumatology/keq266

210. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. 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 Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-

111 DOI: 10.1016/j.echo.2007.11.011

211. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med* 2005;7:1-24 DOI: 10.1017/S1462399405009154

212. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthr. Care Res.* 2006;55:531–6 DOI: 10.1002/art.22094

213. Summary Of Product Characteristics. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_en.pdf (accessed on 18 March 2022)

214. Sun KJ, Liu LL, Hu JH, Chen YY, Xu DY. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Medicine* 2021;100:e24579 DOI: 10.1097/MD.00000000000024579

215. Székely JI, Pataki Á. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD, and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:683–704 DOI: 10.1586/ers.12.57

216. Tabatabaeizadeh SA, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaeili H, Ferns GA, et al. High dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in high sensitivity C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. *J Cell Biochem.* 2017;118:4317–22 DOI: 10.1002/jcb.26084

217. Tang CH, Yu F, Huang CY, Chen DY. Potential benefits of biologics on stroke and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Int J Rheum Dis* 2019; 22:1544–52 DOI: 10.1111/1756-185X.13611

218. Tang TT, Song Y, Ding YJ, Liao YH, Yu X, Du R, et al. Atorvastatin upregulates regulatory T cells and reduces clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of lipid research* 2011;52(5):1023-32 DOI: 10.1194/jlr.M010876

219. Tejera-Segura B, Macía-Díaz M, Machado JD, de Vera-González A, García-Dopico JA, Olmos JM, et al. HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid

arthritis patients: Contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Arthritis Res. Ther.* 2017;19:113 DOI: 10.1186/s13075-017-1311-3

220. Terkeltaub R. Apolipoprotein a-I at the interface of vascular inflammation and arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):474-6 https://www.medchemexpress.com/recombinant-proteins/apolipoprotein-a-i-apoal-protein-mouse-hek293-his.html?utm_source=google&utm_medium=CPC&utm_campaign=Europe&utm_term=HY-P75503&utm_content=Apolipoprotein%20A-I&gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAzoeuBhDqARIsAMdH14FIDO9Su-OdRuwK-9bZuxSAoV1gqYHy2s_jMc-fSMwaLl3PM_YCLVYaArZAEALw_wcB

221. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(7):517–26 DOI: 10.1038/nrd1112

222. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1649–54 DOI: 10.1038/nrd1112

223. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Anarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th, and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290-6 DOI: 10.1159/000343145

224. Ursini F, Russo E, Ruscitti P, Giacomelli R, De Sarro G. The effect of non-TNF-targeted biologics and small molecules on insulin resistance in inflammatory arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2018;17:399–404 DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.030

225. Van Beers-Tas MH, Turk SA, van Schaardenburg D. How does established rheumatoid arthritis develop, and are there possibilities for prevention? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:527e42 DOI: 10.1016/j.berh.2015.09.001

226. Van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, van de Geijn G-JM, Janssen HJ, van der Meulen N, et al. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*

2016;55:1210–16 DOI: 10.1093/rheumatology/kew039

227. Van Delft ETAM, Jamal M, den Braanker H, Kuijper TM, Hazes JMW, Lopes Barreto D, et al. A systematic review on time trend incidence of rheumatoid arthritis in outpatient rheumatology clinics. *Front Med.* 2022;9:933884. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.933884>

228. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American college of rheumatology criteria and the 2010 American college of rheumatology/European league against rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):37e42 DOI: 10.1002/art.30100

229. Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:174–87 DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.005

230. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002 Apr;46(4):862–73 DOI: 10.1002/art.10089

231. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. 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;8:R151 DOI: 10.1186/ar2045

232. Van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(Suppl. 101):S40–4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27762189/>

233. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:389–97 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.006

234. Veldhuijzen van Zanten JJ, Kitas GD. Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*

2008;10(1):102 DOI: 10.1186/ar2345

235. Veselinovic M, Jakovljevic V, Jurisic-Skevin A, Toncev S, Djuric DM. Carotid enlargement and serum levels of von Willebrand factor in rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2012 Dec 9;31(12):1727–32 DOI: 10.1007/s10067-012-2079-0

236. Vischer UM, Herrmann FR, Peyrard T, Nzietchueng R, Benetos A. Plasma von Willebrand factor and arterial aging. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):794–5 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01242.x

237. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J*. 2021;42:3227–337 DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

238. Wang J, Chen X. Junctional Adhesion Molecules: Potential Proteins in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:888818 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.888818>

239. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. *Circulation research* 2019;124(2):328-50 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782

240. Wasko MC, Dasgupta A, Sears GI, Fries JF, Ward MM. Prednisone use and risk of mortality in patients with rheumatoid arthritis: moderation by use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res* 2016;68:706–10 DOI: 10.1002/acr.22722

241. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007;298:187–93 DOI: 10.1001/jama.298.2.187

242. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:217-24 DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.037

243. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011;50:518e31 DOI: 10.1093/rheumatology/keq316
244. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G, et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses. *PLoS One* 2013;8(2):e55175 doi: 10.1371/journal.pone.0055175
245. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: The theory of relativity. *Nat. Rev. Rheumatol* 2022;8:301–4 DOI: 10.1038/s41584-022-00767-7
246. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(2):315-27 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
247. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2612–21 DOI: 10.1002/art.23811
248. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood* 2017;129(11):1415–9 doi: 10.1182/blood-2016-07-692673
249. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the risk of cardiovascular disease: direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2019. 71:1004–18 DOI: 10.1002/acr.23737
250. Xing B, Yin YF, Zhao LD, Wang L, Zheng WJ, Chen H, et al. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitor on disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(8):e572 DOI: 10.1097/MD.0000000000000572
251. Yin M, Li C, Le J, Luo B, Yang F, Fang Y, et al. Cell adhesion molecule-mediated therapeutic strategies in atherosclerosis: From a biological basis and molecular mechanism to drug delivery nanosystems. *Biochemical Pharmacology*

2021.186:114471 DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114471

252. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2022. 386:316–26 DOI: 10.1056/NEJMoa2109927

253. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, S-G SB, Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia; *Rheumatol Int* 2014.34:649e58 DOI: 10.1007/s00296-013-2897-7

Додатки

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал. 2022;88 (2): 55-9. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.8817186 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).
2. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2022; 89-90 (3-4): 48-54/ DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17436 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).
3. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2021; 86 (4): 52-6. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).
4. Fedorovych K, Yatsyshyn R. Von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal. 2023;30(1):E202311 DOI: 10.21802/gmj.2023.1.1 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Фактор фон Віллебранда у фокусі атеросклеротичного ураження судин серед пацієнтів з ревматоїдним артритом. Тези науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум—

2022 з міжнародною участю», 26–28 жовтня 2022 р.-публікація (Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез. Професор Яцишин РІ брав участь в корекції та написанні тез)

2.Федорович ХМ, Яцишин РІ, Доскалюк БВ. Інтерпретація тромбоцитарних індексів у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Тези VIII Національного конгресу ревматологів України, що проводиться спільно з Європейським альянсом асоціацій ревматологів (EULAR) 26–29 жовтня 2021 р.-публікація (Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, співучасть у написанні та оформленні тез. Професор Яцишин РІ та Доскалюк БВ брали участь в корекції та написанні тез)

3.Fedorovych K, Yatsyshyn R, Doskaliuk B. AB0406 Lipid-lowering therapy in the treatment profile of the rheumatoid arthritis patients. Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:1331-публікація (Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, співучасть у написанні та оформленні тез. Професор Яцишин РІ та Доскалюк БВ брали участь у корекції та написанні тез).

Апробація матеріалів дисертації:

1. Науково-практична конференція «Всеукраїнський ревматологічний форум–2022 з міжнародною участю», 26–28 жовтня 2022 р.-публікація тез.
2. VIII Національний конгрес ревматологів України, що проводиться спільно з Європейським альянсом асоціацій ревматологів (EULAR) 26–29 жовтня 2021 р.-публікація -публікація тез.
3. AB0406 Lipid-lowering therapy in the treatment profile of the rheumatoid arthritis patients. Annals of the Rheumatic Diseases 2022;81:1331-публікація тез.

Додаток Б1

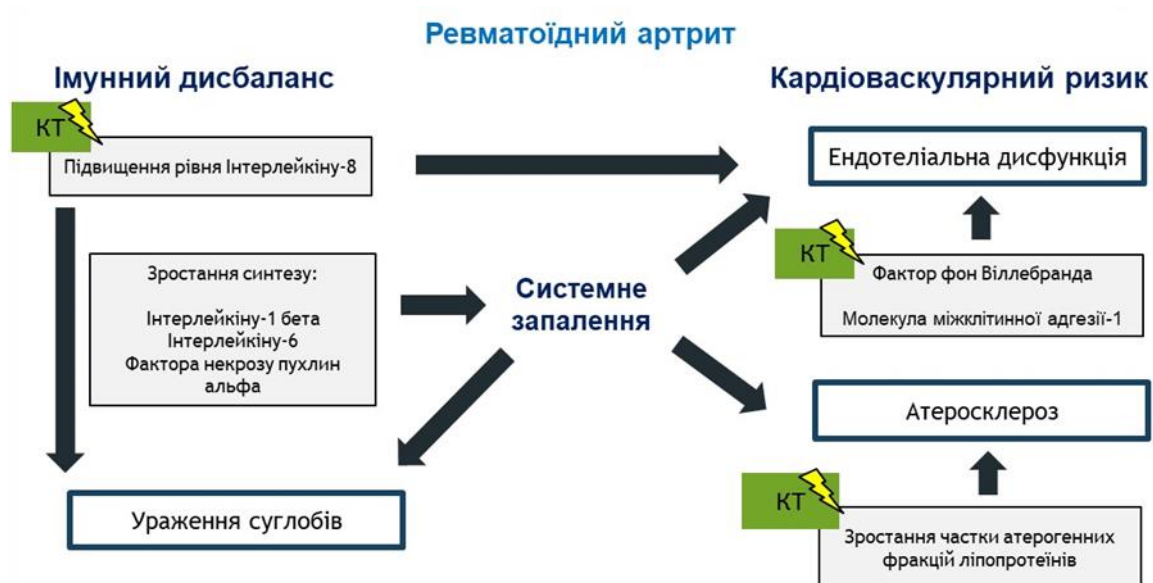


Рисунок 5.1. Резюме впливу комплексної терапії (КТ) на ключові ланки патогенезу ревматоїдного артриту

Додаток Б2



Рисунок 5.2. Рекомендації використання комплексної терапії (КТ) в залежності від кардіоваскулярного ризику пацієнтів із ревматоїдним артритом

Додаток В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП “Центральна міська клінічна
лікарня Івано-Франківської міської
ради”,

Заслужений лікар України

Тарас Масляк

“ 28 ” 2023 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення показників рівня фактора фон Віллебранда (vWF) та міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) у плазмі крові з метою прогнозування імовірного розвитку субклінічного потовщення комплексу інтима-медіа у осіб із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal, 30(1): E202311.

2. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022; №89-90 (3-4): 48-54

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу ревматологічного відділення КНП “Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради” у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо визначення ранніх змін комплексу інтима-медіа судин з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка ревматологічного відділення
КНП “Центральна міська клінічна
лікарня Івано-Франківської міської ради”



Зоряна МИСЛІБОРСЬКА

Додаток В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Центральна міська клінічна
лікарня Івано-Франківської міської
ради»,
Заслужений лікар України
Тарас МАСЛЯК



2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення тромбоцитарних індексів в плазмі крові з метою оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021; №86 (4): 52-56

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу ревматологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М.Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом. Це сприяє підвищенню ефективності діагностики, оцінки стану здоров'я та вибору лікувальної тактики для розглянутої когорти пацієнтів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка ревматологічного відділення
КНП «Центральна міська клінічна
лікарня Івано-Франківської міської ради»



Зоряна МИСЛІБОРСЬКА

Додаток В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Центральна міська клінічна
лікарня Івано-Франківської міської
ради»

Заслужений лікар України

Тарас Мисліборський



2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: покращення ефективності медикаментозної терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом шляхом додавання до базової схеми терапії препарат аторвастатин (40 мг/добу).

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022; №88 (2): 55-59

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу ревматологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо покращення ефективності лікування згідно з результатами об'єктивної оцінки за ACR 50 та ACR 70 та поліпшення динаміки клініко-лабораторних показників у порівнянні з базовою терапією шляхом додавання аторвастатину в добовій дозі 40 мг.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка ревматологічного відділення
КНП «Центральна міська клінічна
лікарня Івано-Франківської міської ради»



Зоряна МИСЛІБОРСЬКА

Додаток В4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП "Богородчанська центральна
лікарня" Богородчанської селищної
ради,
Іван КОЛЯДЖИН



2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** визначення показників рівня фактора фон Віллебранда (vWF) та міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) у плазмі крові з метою прогнозування імовірного розвитку субклінічного потовщення комплексу інтима-медіа у осіб із ревматоїдним артритом.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистентка Федорович Христина Миколаївна
3. **Джерела інформації:**
 1. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal, 30(1): E202311.
 2. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022; №89-90 (3-4): 48-54
4. **Де і коли впроваджено:** в лікувальну роботу терапевтичного відділення КНП "Богородчанська центральна лікарня" Богородчанської селищної ради у 2023 році.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо визначення ранніх змін комплексу інтима-медіа судин з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення
КНП "Богородчанська центральна
лікарня" Богородчанської селищної ради

Оксана СРЕМЕНКО

Додаток В5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП "Богородчанська центральна
лікарня" Богородчанської селищної
ради

Іван КОЛЯДЖИЧ



2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення тромбоцитарних індексів в плазмі крові з метою оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистентка Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021; №86 (4): 52-56

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу терапевтичного відділення КНП "Богородчанська центральна лікарня" Богородчанської селищної ради у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М.Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом. Це сприятиме підвищенню ефективності діагностики, оцінки стану здоров'я та вибору лікувальної тактики для розглянутої когорти пацієнтів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення
КНП "Богородчанська центральна
лікарня" Богородчанської селищної ради

Оксана СРЕМЕНКО

Додаток В6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП "Богородчанська центральна
лікарня" Богородчанської селищної
ради

Іван КОЛЯДЖИН



06 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: покращення ефективності медикаментозної терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом шляхом додавання до базової схеми терапії препарат аторвастатин (40 мг/добу).

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистентка Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022; №88 (2): 55-59

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу терапевтичного відділення КНП "Богородчанська центральна лікарня" Богородчанської селищної ради у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо покращення ефективності лікування згідно з результатами об'єктивної оцінки за ACR 50 та ACR 70 та поліпшення динаміки клініко-лабораторних показників у порівнянні з базовою терапією шляхом додавання аторвастатину в добовій дозі 40 мг.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення
КНП "Богородчанська центральна
лікарня" Богородчанської селищної ради

Оксана СРЕМЕНКО

Додаток В7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Калуська міська лікарня
 Калуської міської ради»
 Микола ГУДИМ

“05” 09 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** визначення показників рівня фактора фон Віллебранда (vWF) та міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) у плазмі крові з метою прогнозування імовірного розвитку субклінічного потовщення комплексу інтима-медіа у осіб із ревматоїдним артритом.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистентка Федорович Христина Миколаївна
3. **Джерела інформації:**
 1. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal, 30(1): E202311.
 2. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022; №89-90 (3-4): 48-54
4. **Де і коли впроваджено:** в лікувальну роботу терапевтичного відділення КНП «Калуська міська лікарня Калуської міської ради» у 2023 році.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо визначення ранніх змін комплексу інтима-медіа судин з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:
 Завідувачка терапевтичного відділення
 КНП «Калуська міська лікарня
 Калуської міської ради»



Любов БРУСАК

Додаток В8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Калуська міська лікарня
Калуської міської ради»
Микола ГУДИМ

“05”

09

2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення тромбоцитарних індексів в плазмі крові з метою оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистентка Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021; №86 (4): 52-56

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу терапевтичного відділення КНП «Калуська міська лікарня Калуської міської ради» у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М.Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом. Це сприяє підвищенню ефективності діагностики, оцінки стану здоров'я та вибору лікувальної тактики для розглянутої когорти пацієнтів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення

КНП «Калуська міська лікарня

Калуської міської ради»



Любов БРУСАК

Додаток В9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Калуська міська лікарня
Калуської міської ради»,
Микола ГУДИМ

“05”

2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: покращення ефективності медикаментозної терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом шляхом додавання до базової схеми терапії препарат аторвастатин (40 мг/добу).

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистентка Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022; №88 (2): 55-59

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу терапевтичного відділення КНП «Калуська міська лікарня Калуської міської ради» у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович у лікувальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стажистів, лікарів-ревматологів щодо покращення ефективності лікування згідно з результатами об'єктивної оцінки за ACR 50 та ACR 70 та поліпшення динаміки клініко-лабораторних показників у порівнянні з базовою терапією шляхом додавання аторвастатину в добовій дозі 40 мг.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка терапевтичного відділення
КНП «Калуська міська лікарня
Калуської міської ради»



Любов БРУСАК

Додаток В10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Тернопільська
 обласна клінічна лікарня» ТОР
 І. М. Герасимець
 01 " 05 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення показників рівня фактора фон Віллебранда (vWF) та міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) у плазмі крові з метою прогнозування імовірного розвитку субклінічного потовщення комплексу інтима-медіа у осіб із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal, 30(1): E202311.
2. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022; №89-90 (3-4): 48-54

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо визначення ранніх змін комплексу інтима-медіа судин з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка
 ревматологічного відділення
 КНП «Тернопільська
 обласна клінічна лікарня» ТОР

 О.С. Маховська

Додаток В11



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
КНП «Тернопільська
обласна клінічна лікарня» ТОР

І. М. Герасимець

" 05 " 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Визначення тромбоцитарних індексів в плазмі крові з метою оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна
3. **Джерела інформації:**
 1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021; №86 (4): 52-56
4. **Де і коли впроваджено:** в лікувальну роботу ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом. Це сприяє підвищенню ефективності діагностики, оцінки стану здоров'я та вибору лікувальної тактики для розглянутої когорти пацієнтів.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка
ревматологічного відділення
КНП «Тернопільська
обласна клінічна лікарня» ТОР
 О.С. Маховська

Додаток В12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Тернопільська
 обласна клінічна лікарня» ТОР
 І. М. Герасимець
 05 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** покращення ефективності медикаментозної терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом шляхом додавання до базової схеми терапії препарат аторвастатин (40 мг/добу).
- 2. Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна
- 3. Джерела інформації:**
 1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022; №88 (2): 55-59
- 4. Де і коли впроваджено:** в лікувальну роботу ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо покращення ефективності лікування згідно з результатами об'єктивної оцінки за ACR 50 та ACR 70 та поліпшення динаміки клініко-лабораторних показників у порівнянні з базовою терапією шляхом додавання аторвастатину в добовій дозі 40 мг.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка
 ревматологічного відділення
 КНП «Тернопільська
 обласна клінічна лікарня» ТОР

 О.С. Маховська

Додаток В13



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського,
д.мед.н., проф. Михайло КОРДА

“03” 05 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення показників рівня фактора фон Віллебранда (vWF) та міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) у плазмі крові з метою прогнозування імовірного розвитку субклінічного потовщення комплексу інтима-медіа у осіб із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені С.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal, 30(1): E202311.

2. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022; №89-90 (3-4): 48-54

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо визначення ранніх змін комплексу інтима-медіа судин з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри внутрішньої
медицини №2 Тернопільського
національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського,
д.мед.н., професорка

Світлана СМІЯН

Додаток В14



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського,
д.мед.н., проф. Михайло КОРДА

“ 03 ” 05 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення тромбоцитарних індексів в плазмі крові з метою оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021; №86 (4): 52-56

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом. Це сприятиме підвищенню ефективності діагностики, оцінки стану здоров'я та вибору лікувальної тактики для розглянутої когорти пацієнтів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри внутрішньої
медицини №2 Тернопільського
національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського,
д.мед.н., професорка

Світлана СМІЯН

Додаток В15



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського,
д.мед.н., проф. Михайло КОРДА

“03” 05 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: покращення ефективності медикаментозної терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом шляхом додавання до базової схеми терапії препарат аторвастатин (40 мг/добу).

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022; №88 (2): 55-59

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо покращення ефективності лікування згідно з результатами об'єктивної оцінки за ACR 50 та ACR 70 та поліпшення динаміки клініко-лабораторних показників у порівнянні з базовою терапією шляхом додавання аторвастатину в добовій дозі 40 мг.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри внутрішньої
медицини №2 Тернопільського
національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського,
д.мед.н., професорка

Світлана СМІЯН

Додаток В16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. ректора

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. ЗВО Юрій ШЕВЧУК

2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення показників рівня фактора фон Віллебранда (vWF) та міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) у плазмі крові з метою прогнозування імовірного розвитку субклінічного потовщення комплексу інтима-медіа у осіб із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Fedorovych K, Yatsyshyn R. von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal, 30(1): E202311.

2. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2022; №89-90 (3-4): 48-54

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо визначення ранніх змін комплексу інтима-медіа судин з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої
медицини №1 Вінницького
національного медичного університету
імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

Микола СТАНІСЛАВЧУК

Додаток В17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. ректора

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,

д.мед.н., проф. ЗВО Юрій ЦЕВЧУК


 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення тромбоцитарних індексів в плазмі крові з метою оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал 2021; №86 (4): 52-56

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання серед пацієнтів із ревматоїдним артритом. Це сприяє підвищенню ефективності діагностики, оцінці стану здоров'я та вибору лікувальної тактики для розглянутої когорти пацієнтів.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої
медицини №1 Вінницького
національного медичного університету
імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор



Микола СТАНІСЛАВЧУК

Додаток В18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. ректора

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., проф. ЗВО Юрій ПІВЧУК

2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: покращення ефективності медикаментозної терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом шляхом додавання до базової схеми терапії препарат аторвастатин (40 мг/добу).

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, асистент Федорович Христина Миколаївна

3. Джерела інформації:

1. Федорович Х.М., Яцишин Р.І. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2022; №88 (2): 55-59

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Х.М. Федорович в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо покращення ефективності лікування згідно з результатами об'єктивної оцінки за ACR 50 та ACR 70 та поліпшення динаміки клініко-лабораторних показників у порівнянні з базовою терапією шляхом додавання аторвастатину в добовій дозі 40 мг.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої
медицини №1 Вінницького
національного медичного університету
імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

Микола СТАНІСЛАВЧУК