

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГУСАРЧУК АННА ГЕОРГІЇВНА

УДК : 616.12-005.4-06:616.72-002]-071-092.19-08-039.76

ДИСЕРТАЦІЯ

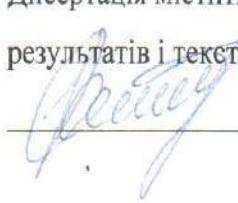
**КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ТА ІМУНО-
ЗАПАЛЬНІ АСПЕКТИ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ
ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ: ОСОБЛИВОСТІ
ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



А.Г. Гусарчук

Науковий керівник:

Ілащук Тетяна Олександрівна
доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2022

АНОТАЦІЯ

Гусарчук А.Г. Клініко-функціональні, ендотеліальні та імунно-запальні аспекти поєднаного перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: особливості лікувальної тактики. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає в удосконаленні діагностики поєднаного перебігу ревматоїдного артриту (РА) та хронічного коронарного синдрому (ХКС), та індивідуалізації лікувальних заходів шляхом вивчення основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, лабораторних, електрокардіографічних показників та якості життя пацієнтів.

У процесі дослідження було обстежено 156 хворих, з них 60 мали встановлені діагнози РА та ХКС, 35 – лише РА без супутньої кардіоваскулярної патології, та 61 – з ХКС. Критерієм включення в дослідження стала наявність цільового захворювання з ізольованим ХКС, РА окремо або у поєднанні з ХКС) у пацієнтів обох статей віком 35-85 років за умови отримання інформованої згоди на участь. Контрольні обстеження виконані в групі практично здорових осіб ($n = 22$), у яких на момент обстеження не було загострень хронічної патології органів дихання, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Особи, що увійшли до групи контролю, були зіставними з пацієнтами інших груп за віком та статтю.

До програми клінічного обстеження пацієнтів входили обов'язкові дослідження, а саме: анамнез (оцінка тривалості симптомів РА, визначення кількості болючих суглобів (КБС) та кількості набряклих суглобів (КНС), родинний анамнез захворювання); фізикальний огляд хворого (оцінка суглобів 66/68 з виявленням болючих та набряклих суглобів); лабораторне біохімічне

дослідження крові (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), вміст РФ, СРБ); інструментальні дослідження (ЕКГ, ехокардіоскопія, рентгенографія суглобів кистей та стоп, рентгенографія органів грудної клітки). Активність РА визначали за допомогою клінічних індексів DAS28 (ШОЕ) та DAS28 (СРБ). За допомогою анкети SF-36 було оцінено наступні кількісні показники: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування (RP), загальний стан здоров'я (GH), інтенсивність болю (BP), соціальне функціонування (SF), життєва активність (VT), рольове функціонування, яке залежить від емоційного стану (RE) та психічне здоров'я (MH).

Лабораторне обстеження передбачало як стандартні, загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з дослідженням рівнів калію, натрію, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності, триацилгліцеринів) так і наукову складову, а саме оцінку ендотеліальної дисфункції шляхом дослідження NO-продукуючої функції ендотелію та кількісної оцінки вмісту у крові хворих судинного ендотеліального фактора росту (VEGF); визначення вмісту VEGF та CD28 у сироватці крові; дослідження рівня VEGF та CD28 у день прибуття й через один місяць лікування.

В роботі доведено, що ранній початок та більша тривалість РА супроводжуються раннім розвитком супутнього ХКС у хворих Буковинської популяції, яка може виявлятися у даного контингенту вже у молодому – до 45 років – віці. З'ясовано, що різна кількість болючих суглобів та підвищена ШОЕ навіть за однакової кількості набряклих суглобів у хворих обох досліджуваних підгруп можуть бути ознакою однакового внеску больового та запального компонентів у вищий індекс активності захворювання DAS28 у хворих із поєднаною патологією.

Виявлено, що серед хворих на РА без супутніх ССЗ і за поєднання РА + ХКС виявляється високий відсоток пацієнтів з гіперліпідеміями, найчастіше діагностується підвищення рівня ХС ЛПНЩ. У хворих на РА з супутнім ХКС достовірно вищі показники вмісту загального холестеролу і ХС ЛПНЩ у крові,

та достовірно менший вміст ХС ЛПВЩ, порівняно з хворими на РА. Дані зміни виражені найбільше у пацієнтів, які хворіють на РА до 10 років, тобто, збільшення тривалості захворювання нівелює дану різницю. Доведено, що зростання індексу атерогенності вище 3.5 у хворих молодого та середнього віку за поєднання РА і ХКС свідчить про вищий ризик розвитку ускладнень ССЗ у даних вікових групах.

Продемонстровано, що у молодому та середньому віці на фоні менш вираженої ендотеліальної дисфункції та меншої тривалості РА вміст метаболітів NO у крові хворих значно зростає, особливо суттєво за рахунок NO_3^- , який утворюється переважно при гострому чи хронічному запаленні. З віком та за супутнього ХКС на фоні тривало існуючого РА поглиблюється ЕД, при якій механізми стимуляції продукції монооксиду азоту виснажуються настільки, що сумарний вміст метаболітів NO починає зменшуватися, порівняно з хворими молодшого віку. По мірі збільшення тривалості захворювання у крові хворих зростає вміст VEGF, який, водночас, не виявив вікової залежності за РА і не змінювався додатково за супутнього ХКС. Рівні sCD28 вищі у хворих із менш тривалим РА, і починають зменшуватися зі збільшенням тривалості захворювання. Водночас, показники дещо вищі у хворих молодого та середнього віку.

Виявлено, що для пацієнтів із коморбідними РА і ХКС характерною є нижча оцінка власного стану здоров'я, яка додатково погіршується з віком та по мірі зростання тривалості основного захворювання. За даними індексу HAQ, у хворих із РА та ХКС суттєвішим є обмеження фізичних функцій, а також у цій популяції вищий відсоток хворих із порушенням функцій, яке розцінене як значне, порівняно з ізольованим РА. Коморбідність РА з ХКС менше позначається на фізичній складовій здоров'я хворих, але суттєво погіршує психічну складову здоров'я, сприяючи соціальній дезадаптації, розвитку тривожності та виникнення схильності до депресій, негативно відображається на сприйнятті хворим перспектив свого лікування.

Показано, що у хворих групи РА та ХКС у порівнянні із пацієнтами групи ХКС, спостерігали достовірно вищі показники ЧСС, так ЧСС_{min} вищою була на 3,1%, ЧСС_{сер} – на 12,73%, ЧСС_{max} - на 11,6% відповідно. Порівняння показників спектрального аналізу ВСР вказує на більш виражене зниження загальної потужності спектру (34,82%, $p < 0,001$), високочастотної складової спектру (15,94%, $p < 0,05$) у пацієнтів з поєднанням РА та ХКС, що корелювало із показниками активності та тривалості РА. Також у цих пацієнтів достовірно частіше було виявлено епізоди як больової (на 23,21%), так і безбольової (на 36,62%) ішемії міокарда. При цьому співвідношення епізодів ББІМ до БІМ у пацієнтів із РА+ХКС було вищим (1,6) за аналогічний показник у групі хворих на ХКС. Те ж саме стосується й тривалості епізодів БІМ та ББІМ, вона була достовірно більшою у пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС.

Доведено, що додаткове призначення L-лізину у складі лікувального комплексу сприяє повнішому регресу клінічної симптоматики у хворих на РА, а дія його краще виражена у групі хворих на РА +ХКС. Модифікація лікування шляхом додавання до терапевтичного комплексу L-лізину есцинату супроводжується проявом помірного гіполіпідемічного ефекту з покращенням рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів у хворих. На тлі лікування шляхом додавання до терапевтичного комплексу L-лізину есцинату спостерігається зменшення рівня прозапального маркера VEGF у обраній категорії пацієнтів. На вміст sCD28 у крові хворих на РА впливає переважно антиревматична терапія, і зменшення показника на 22,0% як у основній, так і в групі порівняння може свідчити про досягнення стабілізації імунної відповіді у пацієнтів обох груп.

Наукова новизна отриманих результатів. Оновлено основні демографічні та клінічно-анамнестичні дані, що характеризують перебіг ревматоїдного артрити окремо та у поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця у пацієнтів Чернівецької області. Вперше досліджено зміни показників ендотеліальної дисфункції та імунологічної відповіді у хворих на РА з та без ХКС з урахуванням NO-продукуючої функції ендотелію, а саме рівень нітритів

та нітратів плазми крові, вміст у крові судинного ендотеліального фактора росту VEGF та CD28.

Вперше проаналізовано загальний стан здоров'я та якість життя хворих на РА за та без супутнього ХКС та показано, що для пацієнтів із коморбідними РА і ХКС характерною є нижча оцінка власного стану здоров'я, яка додатково погіршується з віком та по мірі зростання тривалості основного захворювання. Вперше застосовано індивідуалізована схема призначення терапії та вивчена клінічна ефективність L-лізину есцинату у хворих на РА з та без супутнього ХКС. Вперше проведено порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на біохімічні параметри крові у хворих на РА з та без супутнього ХКС. Вперше оцінено вплив стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на показники ендотеліальної дисфункції, імунологічної відповіді у хворих на РА з та без супутнього ХКС.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано схему лікування пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС за рахунок призначення додатково до базисного лікування L-лізину есцинат у дозі 10 мл (2 ампули) шляхом повільних внутрішньовенних інфузій після розведення разової дози до об'єму 50 мл 0,9% розчином натрію хлориду, тривалістю 10 днів з метою покращення якості життя, стабілізації імунної відповіді у вигляді зменшення рівня прозапального маркера VEGF у обраної категорії пацієнтів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічний коронарний синдром, ревматоїдний артрит, ендотеліальна дисфункція, запалення, якість життя, лікування.

ANNOTATION

Husarchuk A.H. Clinical-Functional, Endothelial and Immune-Inflammatory Aspects of a Comorbid Course of Ischemic Heart Disease and Rheumatoid Arthritis: Peculiarities of Therapeutic Tactics. – Qualification scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 222 - "Medicine" (14.01.02 – internal diseases). – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The thesis presents a theoretical summary and a new solution of current scientific-practical tasks in the treatment of internal diseases. It consists in diagnostic improvement of a comorbid course of rheumatoid arthritis (RA) and chronic coronary syndrome (CCS), an individual approach to therapeutic measures by means of learning the major demographic and clinical-anamnestic data, laboratory findings, electrocardiographic parameters and the quality of life of patients.

156 patients were examined in the course of the research including 60 ones with the confirmed diagnosis of RA and CCS, 35 – with RA only without comorbid cardiovascular pathology, and 61 – with CCS. The criterion to be included into the research was availability of a target disease (isolated CCS, RA separately or in combination with CCS) among the patients of both genders aged of 35 to 85, and an informed consent to participate in the research was obtained. Control studies were carried out in the group of practically healthy individuals ($n = 22$), who at the period of examination did not complain of any exacerbations of chronic pathology of the respiratory, digestive and cardio-vascular systems. Individuals from the control group were comparable with the patients from other groups by their age and gender.

The program of the clinical examination of patients included the following compulsory tests: anamnesis (assessment of the duration of RA signs, determination of the number of painful joints and the number of edematous joints, family anamnesis of the diseases); physical examination of a patient (assessment of joints 66/68 with determination of painful and edematous joints); laboratory biochemical blood examination (ESR, rheumatoid factor, C-reactive protein (CRP)); instrumental examinations (ECG, echocardiography, X-ray of the joints of hands and feet, chest X-ray). RA activity was determined by means of the clinical indices DAS28 (ESR) and DAS28 (CRP). The following quantitative parameters were assessed: physical functioning (PF), role functioning (RP), general health (GH), pain intensity (PI), social

functioning (SF), vital activity (VA), role functioning depending on emotional state (ES) and mental health (MH).

Laboratory examinations included both standard common clinical tests (blood count, urinalysis, biochemical blood test with examination of the levels of potassium, sodium, creatinine, ALT, AST, bilirubin, glucose, general cholesterol, high-density and low-density lipoproteins, triacylglycerines) and a scientific constituent, that is, assessment of endothelial dysfunction by means of examination of NO-producing endothelial function and quantitative assessment of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood of patients; detection of VEGF and CD28 in the blood serum; examination of VEGF and CD28 on the day of admission and a month after treatment.

The work evidences that an early onset and a longer period of RA are connected with an early development of comorbid CCS among the patients in Bukovyna population found in this group of patients at an early age – under 45 years. Even with similar amount of edematous joints in patients from the both experimental subgroups, different amount of painful joints and increased ESR are found to be a sign of an adequate contribution of painful and inflammatory components in a higher index of the activity of DAS 28 diseases in patients with comorbid pathology.

A high percentage of patients with hyperlipidemia is found among the individuals suffering from RA without comorbid cardio-vascular diseases (CVD), as well as with comorbid RA + CCS. An increased level of low-density lipoproteins (LDL) is most often diagnosed. Reliably higher indices of total cholesterol and LDL in the blood and a reliably lower content of high-density lipoproteins (HDL) are found in patients with RA and comorbid CCS in comparison with those suffering from RA. These changes are more pronounced among those patients who suffer from RA about 10 years, that is, a longer period of the disease neutralizes this difference. Atherogenicity index of 3.5 and higher in patients of the young and middle ages with comorbid RA and CCS is proved to be indicative of a higher risk of development of CVD complications among these age groups.

At the young and middle ages the content of NO metabolites in the blood of patients is demonstrated to increase considerably on the ground of less marked endothelial dysfunction and a shorter period of RA. It occurs at the expense of NO_3^- component which is mostly formed in case of acute or chronic inflammation. With age and comorbid CCS on the ground of long existing RA endothelial dysfunction deteriorates, and the mechanisms of stimulation of nitrogen monoxide production become so exhausted that the total NO content begins to reduce in comparison with patients of a young age. The longer the period of the disease is, the higher VEGF content in the blood becomes in the blood of patients, which at the same time, does not demonstrate RA dependence on age and does not change additionally with comorbid CCS. sCD28 levels are higher in patients with a shorter period of RA. They decrease with increasing the period of the disease. At the same time, the indices are higher in patients of the young and middle age.

Lower self-assessment of the state of health is found to be specific for the patients with comorbid RA and CCS, and it deteriorates additionally with age and when the period of the underlying disease becomes longer. According to HAQ index, patients with RA and CCS have more considerable restriction of physical functions. The percentage of patients with substantial functional disorders in this population is higher than in those with isolated RA. Comorbidity of RA with CCS does not affect so much a physical component of patients' lives, but it deteriorates considerably a psychic component of patients' lives promoting their social disadaptation, development of anxiety and susceptibility to depression. It also produces a negative effect on patient's perception of the outcome of his future treatment.

Reliably higher heart rate (HR) is registered in patients with RA and CCS in comparison with those individuals who suffer from CCS only. Reliably higher indices of HR were found in patients from the group with RA and CCS in comparison with the patients from the group with CCS only. Thus, $\text{HR}_{\min}$ was 3,1% higher, HR_{mean} – 12,73% higher, and $\text{HR}_{\max}$ – 11,6% respectively. Comparison of the spectral analysis of the heart rate variability (HRV) indicates more pronounced decrease of the general spectrum power (34,82%, $p < 0,001$), high frequency constituent of the spectrum

(15,94%, $p < 0,05$) in patients with comorbid RA and CCS, which correlates with the indices of activity and duration of RA. The episodes of both painful and painless myocardial ischemia were registered reliably more often among these patients as well – 23.21% and 36.62% respectively. At the same time, the ration of episodes of painless myocardial ischemia and painful myocardial ischemia in RA + CCS patients was higher (1,6) than the similar index in the group of patients with CCS. Duration of episodes of painful and painless myocardial ischemia appeared to be longer in patients with comorbid course of RA and CCS.

Additional administration of L-lysine in the complex of therapy promotes quicker regress of clinical signs in patients suffering from RA, and its action is better manifested in the group of RA + CCS patients. Modification of treatment by means of addition of L-lysine escinate to the therapeutic complex is accompanied by manifestation of a moderate hypolipodemic effect with improvement of levels of general cholesterol, LDL, triglycerides in patients. Additional administration of L-lysine in the complex of therapy decreases the level of the pro-inflammatory marker VEGF in this group of patients. Anti-rheumatic therapy influences on sCD28 content in the blood of patients with RA, and 22.0% decrease of the index both, in the main group and the group of comparison, may be indicative of achievement of stabilization of the immune response in patients from both groups.

Scientific novelty of the results obtained. The main demographic and clinical-anamnestic data characterizing the course of rheumatoid arthritis separately and with comorbid chronic cardiac ischemia in patients from Chernivtsi region have been updated. For the first time, changes of endothelial dysfunction and immune response indices are examined in patients with RA with comorbid CCS and without it considering NO-producing endothelial function, that is, the levels of nitrites in the blood plasma, the level of VEGF and CD28 in the blood. For the first time, general state of health and the quality of life of patients suffering from RA with and without CCS is analyzed, and it is indicated that the patients with comorbid RA and CCS are characterized by lower self-assessment of their state of health, which deteriorates additionally with age and when duration of the underlying disease

becomes longer. For the first time, an individualized plan of therapy administration is applied and clinical effect of L-lysine escinate is studied in patients suffering from RA with and without CCS. For the first time, a comparative analysis is made concerning the effect of the standard therapeutic strategies and additional administration of L-lysine escinate produced on biochemical blood parameters in patients suffering from RA with and without CCS. For the first time, the effect of the standard therapeutic strategies and additional administration of L-lysine escinate is estimated concerning the indices of endothelial dysfunction and immune response in patients suffering from RA with and without CCS.

Practical value of the results obtained. The treatment regimen of patients with comorbid RA and CCS is suggested. It includes additional administration of L-lysine escinate to the basic treatment in the dose of 10 ml (2 ampules) by means of slow intravenous injections. A single dose is diluted to the volume of 50 ml by means of 0,9% sodium chloride solution for 10 days with the aim to improve the quality of life, stabilizing of immune response in the form of decrease of the pro-inflammatory marker VEGF in this group of patients.

Key words: ischemic heart disease, chronic coronary syndrome, rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, inflammation, quality of life, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Husarchuk AG, Ilashchuk TO, Okipniak IV, Vasiuk VL, Mykytiuk OM, Mikulets LV, et al. Parameters of endothelial dysfunction and immune response in patients with rheumatoid arthritis with and without ischemic heart disease. Wiadomości Lekarskie. 2022;75(8 P 2):1985-90. doi: [10.36740/WLek202208208](https://doi.org/10.36740/WLek202208208) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
2. Ілащук ТО, Гусарчук АГ. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ревматоїдним артритом: сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2019;23(1):112-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.17](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.17) *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).*
3. Гусарчук АГ, Ілащук ТО. Показники якості життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(4):33-41. doi: [10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.4](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.4) *(Здобувачка провела відбір, опитування та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
4. Ілащук ТО, Гусарчук АГ. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Український журналу медицини, біології та спорту. 2022;7(1):104-11. doi: [10.26693/jmbs07.01.104](https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.104) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
5. Husarchuk A, Ilashchuk T. Evaluation of Main Parameters of Holter ECG Monitoring in Patients with Combined Rheumatoid Arthritis and Ischemic Heart Disease. Clinical Pathology & Research Journal. 2022;6(1):000147. doi:

10.23880/cpri-16000147 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Гусарчук АГ. Функціональний стан міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією, поєднаною з метаболічним синдромом. Матеріали V Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 04-06; Чернівці. ВІМСО Journal. 2018;2018:167. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).

7. Гусарчук АГ. Особливості поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: попередження серцево-судинних ускладнень. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Превентивна медицина: реалії та перспектива; 2018 Жов 18-19; Чернівці. Чернівці; 2018, с. 145. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).

8. Гусарчук АГ. Особливості ураження серця у хворих з ішемічною хворобою серця на фоні ревматоїдного артриту. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 137. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).

9. Гусарчук АГ. Оцінка ефективності застосування препарату капікор в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит та ішемічну хворобу серця. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2019; 2019 Кві 02-05; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:181. (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).

10. Husarchuk AG. Peculiarities of cardiac injury in patients with ischemic heart disease on rheumatoid arthritis background. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

11. Гусарчук АГ. Частота виявлення порушень ритму у пацієнтів із ревматоїдним артритом за результатами добового моніторування електрокардіограми. Матеріали VII Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених BIMCO 2020; 2020 Кві 07-08; Чернівці. BIMCO Journal. 2020;2020:161. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

12. Husarchuk AG. Frequency of detection of rhythm disturbances in patients with rheumatoid arthritis as a result of 24-h electrocardiographic holter monitoring. Матеріали VIII Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених BIMCO 2021; 2021 Кві 06-09; Чернівці. BIMCO Journal. 2021;2021:95. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

13. Гусарчук АГ. Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на ревматоїдний артрит та ішемічну хворобу серця. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

14. Husarchuk AG. Parameters of endothelial dysfunction and immune response in patients with rheumatoid arthritis with and without ischemic heart disease. В: Матеріали 103-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці:

Медуніверситет; 2022, с. 96. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ КОМОРБІДНОГО З ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ	27
1.1. Епідеміологія ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому: стан проблеми в Світі та Європі.....	27
1.2. Клінічні особливості, механізми розвитку та взаємообтяження при ревматоїдному артриті в поєднанні з хронічним коронарним синдромом.....	31
1.3. Імунологічна реактивність хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з хронічним коронарним синдромом.	40
1.4.Варіабельність серцевого ритму, холтерівське моніторування електрокардіограми у хворих на ревматоїдний артрит та хронічним коронарним синдромом	51
1.5.Особливості медикаментозної терапії хворих на ревматоїдний артрит при коморбідності з хронічним коронарним синдромом	54
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	58
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	58
2.2. Об'єм клінічних та інструментальних досліджень.....	67
РОЗДІЛ 3. ДЕМОГРАФІЧНА, КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ОКРЕМО ТА У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ	76
3.1. Результати основних демографічних та клінічно-анамнестичних даних, що характеризують перебіг ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з хронічним коронарним синдромом	76
3.2. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з хронічним коронарним синдромом	83

3.3. Показники ендотеліальної дисфункції та імунологічної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит з та без хронічного коронарного синдрому.....	92
РОЗДІЛ 4. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПОКАЗНИКИ МОНИТОРУВАННЯ ЕКГ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗА ТА БЕЗ ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ	104
4.1. Загальний стан здоров'я та якість життя хворих на ревматоїдний артрит за та без хронічного коронарного синдрому	104
4.2. Оцінка основних параметрів Холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів з поєднаним перебігом ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому.....	112
РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СТАНДАРТНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СХЕМ ТА ДОДАТКОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З ТА БЕЗ СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ.....	119
5.1. Аналіз клінічної ефективності L-лізину у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього хронічного коронарного синдрому.....	134
5.2. Порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на біохімічні параметри крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього хронічного коронарного синдрому.....	138
5.3. Порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на показники ендотеліальної дисфункції, імунологічної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього хронічного коронарного синдрому.....	143
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	142
ВИСНОВКИ.....	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	162
ДОДАТКИ.....	205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CCS - Canadian Cardiovascular Society

HAQ - анкета оцінки стану здоров'я

Ig - імуноглобулін

NO – монооксид нітрогену

VEGF - судинний ендотеліальний фактор росту

АГ – артеріальна гіпертензія

АлАТ - аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТ - артеріальний тиск

ББІМ – безбольова ішемія міокарда

БІМ - больова ішемія міокарда

БП - базисні препарати

ВАШ - візуальна аналогова шкала

ВСР - варіабельність серцевого ритму

ГКС – глюкокортикостероїди

ДАТ - діастолічний артеріальний тиск

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЖА – життєва активність

ЗСЗ – загальний стан здоров'я

ІБ – інтенсивність болю

ІЛ (ІІ)– інтерлейкіни

ІМТ – індекс маси тіла

ХКС – ішемічна хвороба серця

КБС – кількість болючих суглобів

КНС - кількість набряклих суглобів

ХС ЛПВЩ - ліпопротеїни високої щільності

ХС ЛПНЩ - ліпопротеїни низької щільності

ЛФ - лужна фосфатаза

НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати

ПЗ - психічне здоров'я

РА – ревматоїдний артрит

РФ - ревматоїдний фактор

СА - соціальна активність

САТ – систолічний артеріальний тиск

СРП (CRP, СРБ) – С-реактивний протеїн

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СТ – стандартне лікування

Т-л - Т-лімфоцити

ФА - фізична активність

ФК – функціональний клас

ФНП (TNF)- α - фактор некрозу пухлини - α

ХКС – хронічний коронарний синдром

ХМ ЕКГ - холтерівського моніторування ЕКГ

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД - цукровий діабет

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ревматоїдний артрит (РА) – одна з найбільш поширених форм ураження суглобів запального характеру, що фіксується у більш, ніж 1 % населення нашої планети та становить глобальну проблему для системи охорони здоров'я, особливо в контексті інвалідизації пацієнтів з даною патологією. У глобальному масштабі загальна захворюваність на РА постійно зростає з 1990 року і становить 0,6-1% популяції [213, 260].

Віковий пік захворювання припадає на п'яте десятиліття життя пацієнтів (для жінок – у середньому близько 41 року, для чоловіків – близько 45 років). Жінки хворіють на ревматоїдний артрит у 2–4 рази частіше за чоловіків. Співвідношення жінок і чоловіків серед пацієнтів з діагнозом РА становить у середньому 3:1 [39].

За даними Департаменту медичної статистики МОЗ, у 2010 році в Україні кількість хворих на РА становила 116 492 (з них понад 52 тис. – особи працездатного віку), захворюваність на цю патологію склала 6190. З кожним роком кількість хворих на РА збільшується.

У той же час, виживання хворих на РА, особливо за відсутності клінічної ремісії, можна порівняти з виживанням при таких захворюваннях, як цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу, ХКС. Порівняно з особами, що мають ті ж стать і вік, але не хворіють на РА, смертність у хворих з цією патологією вища в 2,5 рази, а загальна статистика показує, що РА скорочує життя пацієнтів щонайменше на 10-15 років [39, 47].

Незважаючи на появу сучасних лікувальних стратегій, ревматоїдний артрит асоціюється з високим рівнем супутніх захворювань, інфекцій, злоякісних новоутворень та серцево-судинної патології, зокрема ХКС, чи навіть інфаркт міокарда [22, 219, 305].

За останні десятиліття виявлено переконливі аргументи, які підтверджують патогенетичний, клінічний взаємозв'язки між РА та ССЗ, в результаті чого дані стани розглядають, як коморбідні. З одного боку, РА характеризується раннім і швидким розвитком атеросклерозу магістральних судин та суттєво вищим

рівнем смертності від кардіоваскулярних подій. З іншого, РА як автоімунне захворювання характеризується високою активністю системного запального процесу зі збільшенням у крові вмісту білків гострої фази, дисбалансу про- і протизапальних цитокінів, високим рівнем експресії клітинами молекул адгезії з індукуванням атерогенезу, дисліпідемії та інсулінорезистентності навіть за відсутності класичних факторів серцево-судинного ризику.

Згідно з швейцарським дослідженням, ризик серцевого нападу зростає на 60% у пацієнтів, яким протягом останнього року встановили діагноз РА. Численні дослідження показують, що число кардіоваскулярних подій у пацієнтів з РА зростає майже вдвічі, навіть за умов модифікації факторів ризику ССЗ. Цікавим є також той факт, що велика кількість досліджень показують високу частоту “німого” інфаркту міокарда серед пацієнтів з РА, а на коронарографії у даної групи хворих виявляється значно вища ступінь атеросклеротичних змін коронарних артерій, навіть за відсутності вираженої симптоматики стенокардії. Таким чином, поширеність ССЗ, в першу чергу ХКС, у пацієнтів з РА помітно більша, ніж у популяції, що потребує особливої уваги науковців та практикуючих лікарів до даної групи пацієнтів [52, 167, 276].

Збільшений кардіоваскулярний ризик як особливість хворих на РА є мультифакторним і пояснюється збільшеною частотою традиційних факторів ризику у даній популяції лише частково. Хронічне системне запалення та потенційні побічні ефекти терапевтичних засобів, що застосовуються за РА, є вагомими і наразі досліджуються. Окрім того, важливими є особливості регіону проживання хворих, рівень життя, харчові і звички і світосприйняття, спосіб життя, рівень стресостійкості і психологічний мікроклімат у родині та соціумі. В даному аспекті глобальні стратегії можуть носити лише рекомендаційний характер і мають бути адаптованими до безпосередніх умов популяції, в якій перебувають хворі.

Водночас розуміння патогенетичних механізмів, що призводять до такої клінічної картини, залишається недостатнім, як і накопиченні знання про предиктори такої коморбідності, фактори ризику, методи ранньої діагностики та

особливості лікувальної тактики, що і обумовлює актуальність вивчення особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з поєднанням двох захворювань - РА та ХКС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконувалося в рамках планових науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованих способів лікування хворих на артеріальну гіпертензію, дифузні ураження печінки невірусного походження та хронічні дерматози з урахуванням стану ендокринної, імунної систем, кишкового біоценозу та метаболічних процесів» (№ держреєстрації 0115U002763) та «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (№ держреєстрації 0120U101550). Дисертант є співвиконавцем обох зазначених тем.

Мета дослідження: удосконалення діагностики поєданого перебігу ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому: індивідуалізація лікувальних заходів шляхом вивчення основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, лабораторних, електрокардіографічних показників та якості життя пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз основних демографічних та клінічно-анамнестичних даних, що характеризують перебіг ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця .
2. Вивчити зміни основних лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця.
3. Дослідити зміни показників ендотеліальної дисфункції та імунологічної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит з та без хронічного коронарного синдрому.

4. Вивчити загальний стан здоров'я та якість життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутнього хронічного коронарного синдрому.

5. Оцінити зміни основних параметрів Холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів з поєднаним перебігом ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому.

6. Вивчити клінічну ефективність L-лізину та провести порівняльний аналіз впливу на біохімічні параметри крові, показники ендотеліальної дисфункції, а також імунологічної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього хронічного коронарного синдрому.

Об'єкт дослідження: пацієнти з поєднаним перебігом РА та ХКС, пацієнти з ізольованим перебігом РА та ХКС.

Предмет дослідження: демографічні, клінічно-анамнестичні дані, лабораторні, електрокардіографічні показники та якість життя пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС.

Методи дослідження: загальноклінічні, клініко-інструментальні, лабораторні, медико-статистичні. Загальноклінічні: аналіз скарг та анамнез захворювання, фізикальне обстеження пацієнтів, холтерівське моніторування електрокардіограми, дослідження за допомогою опитувальника SF-36 якості життя пацієнтів. Лабораторні дослідження: загальні клінічні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з дослідженням рівнів калію, натрію, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубіну, глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності, триацилгліцеринів та визначення рівня маркерів ендотеліальної дисфункції – NO-продукуючої функції ендотелію (рівень нітритів плазми крові, NO_2^- , ммоль/л; рівень нітратів (NO_3^- , ммоль/л); вміст у крові судинного ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor – VEGF), та визначення рівня CD28.

Наукова новизна одержаних результатів. Оновлено основні демографічні та клінічно-анамнестичні даних, що характеризують перебіг ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з хронічною ішемічною

хворобою серця у пацієнтів Чернівецької області, встановлено, що ранній початок та більша тривалість РА супроводжуються раннім розвитком супутнього ХКС у хворих Буковинської популяції, яка може виявлятися у даного контингенту вже у молодому – до 45 років – віці.

Вперше досліджено зміни показників ендотеліальної дисфункції та імунологічної відповіді у хворих на РА з та без ХКС з урахуванням NO-продукуючої функції ендотелію, а саме рівень нітритів та нітратів плазми крові, вміст у крові судинного ендотеліального фактора росту VEGF та CD28 та доведено, що у молодому та середньому віці на фоні менш вираженої ендотеліальної дисфункції та меншої тривалості РА вміст метаболітів NO у крові хворих значно зростає, особливо суттєво за рахунок компоненти NO_3^- , яка утворюється переважно при гострому чи хронічному запаленні. З віком та за супутнього ХКС на фоні тривало існуючого РА поглиблюється ЕД, при якій механізми стимуляції продукції монооксиду азоту виснажуються настільки, що сумарний вміст метаболітів NO починає зменшуватися, порівняно з хворими молодшого віку. По мірі збільшення тривалості захворювання у крові хворих зростає вміст VEGF, який, водночас, не виявив вікової залежності за РА і не змінювався додатково за супутнього ХКС. Рівні sCD28 вищі у хворих із менш тривалим РА і починають зменшуватися зі збільшенням тривалості захворювання. Водночас показники дещо вищі у хворих молодого та середнього віку, що дає можливість розглядати їх, як потенційні біомаркери активності захворювання.

Вперше проаналізовано загальний стан здоров'я та якість життя хворих на РА з та без супутнього ХКС та показано, що для пацієнтів із коморбідними РА і ХКС характерною є нижча оцінка власного стану здоров'я, яка додатково погіршується з віком та по мірі зростання тривалості основного захворювання. За даними індексу HAQ, у хворих із РА та ХКС суттєвішим є обмеження фізичних функцій, а також у цій популяції вищий відсоток хворих із порушенням функцій, яке розцінене як значне, порівняно з ізольованим РА. Коморбідність РА з ХКС менше позначається на фізичній складовій здоров'я

хворих, але суттєво погіршує психічну складову здоров'я, сприяючи соціальній дезадаптації, розвитку тривожності та виникненні схильності до депресій, негативно відображається на сприйнятті хворим перспектив свого лікування.

Вперше застосовано індивідуалізована схема призначення терапії та вивчена клінічна ефективність L-лізину есцинату у хворих на РА з та без супутнього ХКС. Вперше проведено порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на біохімічні параметри крові у хворих на РА з та без супутнього ХКС. Вперше оцінено вплив стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на показники ендотеліальної дисфункції, імунологічної відповіді у хворих на РА з та без супутнього ХКС.

Практичне значення одержаних результатів полягає у вдосконаленні схеми лікування пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС за рахунок призначення додатково до базисного лікування L-лізину есцинат® у дозі 10 мл (2 ампули) шляхом повільних внутрішньовенних інфузій після розведення разової дози до об'єму 50 мл 0,9% розчином натрію хлориду .тривалістю 10 днів з метою покращення якості життя, стабілізації імунної відповіді у вигляді зменшення рівня прозапального маркера VEGF у обраної категорії пацієнтів.

Впровадження результатів дослідження. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема терапевтичних відділень різних лікарень, як-от: КНП «Глибоцька ЦРЛ», КНП «Герцаївська міська лікарня», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска», в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійно виконаною науковою працею здобувачки. Нею особисто був проведений інформаційно-

патентний пошук та аналіз літератури за темою дисертації. Дисертантом сформовано напрямок дослідження, обрано об'єкт, предмет та методи дослідження, сформульовано мету та завдання роботи. Здійснено самостійний підбір пацієнтів, проведена рандомізація та розподіл на групи, виконані методи клінічно-лабораторного та інструментального дослідження, статистична обробка результатів та проведено науковий аналіз отриманих результатів. Дисертанткою сформульовані ключові положення та висновки роботи, розроблено практичні рекомендації та здійснено впровадження в практичну роботу профільних відділень. У наукових публікаціях, що оприлюднені в співавторстві, участь дисертантки є визначальною. Висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на науково-практичних конференціях. Результати проведених досліджень опубліковано у 14-ти наукових працях.

Сукупність усіх публікацій повною мірою відображає викладені в дисертації результати досліджень.

Публікації. Рівень оприлюднення дисертаційного дослідження складає 14 публікацій, з яких п'ять статей (3 - у наукових фахових виданнях, України, 1 – в іноземних журналах, що належать до міжнародної науково-метричної бази SCOPUS, 1 статтю – у науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу; і 9 статей та тез – у матеріалах наукових конференцій, конгресів, пленумів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 146 сторінках основного тексту, включає в структуру 24 таблиці та 32 рисунки. Дисертація традиційно включає вступ, огляд літератури, клінічну характеристику обстежених пацієнтів, методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації, 12 додатків. Список літератури містить 307 літературних джерел, з яких 52 джерела кирилицею та 255 – латиницею.

РОЗДІЛ 1.

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ КОМОРБІДНОГО З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ревматоїдний артрит (РА) належить до найбільш поширеного запального ревматичного захворювання, що характеризується синовітом дрібних і середніх суглобів, ерозією кісток і, в кінцевому результаті, руйнуванням і втратою функції суглобів. Окрім ураження суглобів, РА може характеризуватись розвитком системних уражень (дихальної системи, серцево-судинної та ін.), часто у разі тривалого прогресування захворювання або неадекватного контролю захворювання [63, 260].

1.1. Епідеміологія ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому: стан проблеми в Світі та Європі

Ревматоїдний артрит вражає близько 0,5-1,0% населення планети. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки (співвідношення жінки/чоловіки 3/1); це захворювання частіше зустрічається на четвертому або п'ятому десятиліттях життя [260].

Пацієнти з РА мають підвищений ризик розвитку ішемічної та неішемічної хвороби серця внаслідок субклінічних патологічних змін серцевого м'яза та коронарних артерій [47, 83, 290]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною 30–40% смертей, що є основною причиною смертності при РА. Традиційні фактори серцево-судинного ризику, такі як артеріальна гіпертензія, куріння, цукровий діабет 2 типу та гіперліпідемія, добре визначені в загальній популяції та у пацієнтів з ревматоїдним артритом, однак інструменти оцінки серцево-судинного ризику, такі як Фремінгемська шкала ризику, шкала ризику Рейнольдса або оцінка системного коронарного ризику значно поступаються при РА [112] Гіперліпідемія, цукровий діабет, сімейний анамнез ССЗ та індекс

маси тіла є факторами ризику, пов'язаними з ризиком розвитку ССЗ у даних пацієнтів [68, 248].

Дослідження показують, що поширеність захворювань серця у пацієнтів з РА є вищою, ніж у загальній популяції [104, 109, 220, 231, 248]. До 70% серцево-судинних подій у пацієнтів з РА можуть бути пов'язані з поєднання класичних факторів ризику серцево-судинних захворювань і характерних для РА клінічних ознак, таких як активність захворювання та позитивний результат сироваткового ревматоїдного фактора (РФ)/антитіл проти цитрулінового білка (АСРА) [93]. У довгостроковому проспективному когортному дослідженні CARRÉ у пацієнтів з РА ризик серцево-судинних подій був навіть вищим, ніж ризик, пов'язаний із цукровим діабетом [56]. Повідомляється про частоту 30-60% ССЗ у пацієнтів із РА, включаючи серцеву недостатність (СН), хронічний коронарний синдром (ХКС), перикардит, міокардит та кардіоміопатію. Ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) становить 68%, а інсульту - 41%, обидва ці значення є вищими порівняно із загальною популяцією [89, 99].

Пацієнти з РА відчують ризик раптової серцевої смерті у два рази вищий у порівнянні зі звичайними суб'єктами (6,7% проти 3,8%) [222]. Порівняно із загальною популяцією, пацієнти з РА мають удвічі більший ризик інфаркту міокарда та до 50% підвищений ризик серцево-судинної смертності. Важка та тривала активність захворювання, генетика та запалення (наприклад, СРР, АСРА, цитокіни, ферменти, що розкладають матрицю) відіграють важливу роль у серцево-судинних захворюваннях та атеросклеротичному пошкодженні.

Другою основною причиною смерті хворих на РА є респіраторні захворювання, які зустрічаються у 30-40% пацієнтів. РА може вражати інтерстицій легень, дихальні шляхи та плевру, тоді як ураження легеневих судин зустрічається рідше [122] і з'являються рано у пацієнтів із РА. Внаслідок цього їх тривалість життя зменшується на 5-15 років [252].

Дослідження, проведене Трансатлантичним серцево-судинним консорціумом з ревматоїдного артрити (АТАСС-РА), виявило, що приблизно 49% серцево-судинних інцидентів при РА були викликані традиційними

факторами ризику ССЗ (особливо курінням і гіпертонією), а 30% — пов'язаними з РА аспектами, такими як підвищений показник DAS 28, позитивний ревматоїдний фактор та/або антитіла до цитрулінового білка, а також підвищена швидкість осідання еритроцитів і С-реактивний білок [6, 104, 268].

Попередні дослідження показали, що традиційні фактори ризику кардіоваскулярних подій не повністю пояснюють підвищений ризик ССЗ у пацієнтів з РА [269]. У ряді досліджень в осіб жіночої статі було виявлено, що у жінок із РА у 2 рази вищий ризик розвитку інфаркту міокарда у порівнянні із жінками без РА, навіть після коригування на серцево-судинні фактори ризику [187,194]. У своєму дослідженні G. Cioffi та ін., незважаючи на нормотензивний статус, допускають, що стабільна частка пацієнтів з РА мають зміни зі сторони серцево-судинної системи, які можна виявити тільки за допомогою додаткових методів дослідження. У проведеному проспективному дослідженні у пацієнтів РА із нормальними показниками АТ та без явних ознак серцево-судинних захворювань (194 суб'єкти з нормальним тиском, середній вік - 54 роки, 63% із них - жінки; тривалість захворювання - 13 років) мали поширеність концентричної геометрії ЛШ та систолічної дисфункції у 5 разів вище, ніж у контрольній групі без РА [101].

Ретроспективне дослідження «випадок-контроль» з використанням великої медичної бази даних Clalit Health Services в Ізраїлі включало 11782 пацієнтів з РА та 57973 особи групи контролю, які були зіставні за віком та статтю.

В даному дослідженні проводилось визначення кількісного зв'язку між РА та ХКС відповідно до певних демографічних даних, а також традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Частка ХКС у пацієнтів із РА була значно вищою в порівнянні з групою контролю (16,6% та 12,8% відповідно, $p < 0,001$). Також спостерігалось значне збільшення куріння, цукрового діабету та гіперліпідемії у пацієнтів з РА. Використання даних дозволили стратифікувати зв'язок між РА та ХКС не тільки з традиційними серцево-судинними факторами ризику, а також за кількома демографічними характеристиками [195].

Підвищений ризик розвитку ХКС та СН у хворих на РА було доведено у когортному дослідженні в Данії. При цьому було виявлено 51859 пацієнтів із РА (з 1995 року по липень 2016 року). Група контролю склали 256653 особи, які були репрезентативні за віком та статтю. Коефіцієнт ризику розвитку СН серед хворих РА у порівнянні із контролем становив 2,28 протягом першого року від початку захворювання, 1,39 впродовж 1-5 років тривалості захворювання та 1,38 при тривалості захворювання 5-10 років. Відмінностей від різних схем лікування виявлено не було. Для ХКС коефіцієнт ризику становив 1,93 протягом першого року від початку захворювання, 1,26 та 1,31 впродовж 1-5 років та 5-10 років від початку захворювання відповідно. Коронарна реваскуляризація також була більше поширена у пацієнтів з РА впродовж першого року після встановлення даного діагнозу [114, 187].

В проспективному популяційному когортному дослідженні кінцевих точок серцево-судинних захворювань, було показано, що пацієнти з РА мали вищі показники коефіцієнта частоти ІМ (IRR: 1,43), незапланованої коронарної смерті (1,60), серцевої недостатності (1,61), зупинки серця (2,26), захворювань периферичних артерій (1,36) і нижчу частоту стабільної стенокардії (коефіцієнт ризику: 0,83) [284].

За даними порівняльного дослідження пацієнтів з РА віком більше 15 років та осіб без РА, рівень смертності серед пацієнтів з РА становив 232 проти 184 у популяції без РА (14% та 9% відповідно). Загалом у пацієнтів з РА спостерігалася підвищена смертність від усіх причин, але коефіцієнти смертності за віком свідчать про підвищену смертність серед пацієнтів молодше 45 років через захворювання органів дихання та кровообігу [297].

В більшості популяційних дослідженнях наводяться дані переважно європейських та північноамериканських когорт. Перехресне дослідження китайських пацієнтів показало приблизно удвічі підвищений ризик ССЗ, ХКС та застійної серцевої недостатності у пацієнтів з РА порівняно з контрольною групою відповідного віку та статі [307].

A. Solomon та ін. проводили дослідження ССЗ пацієнтів з РА, які належали до когорти чорношкірого населення Африки. Вони стверджують, що ССЗ при РА, які виникають у розвинутих когортах населення, не можна екстраполювати на населення країн, що розвиваються. Необхідні подальші дослідження, щоб встановити справжню поширеність захворювання, враховуючи ступінь гетерогенності в етнічній приналежності та географічному розташуванні [274].

1.2 Клінічні особливості, механізми розвитку та взаємообтяження при ревматоїдному артриті в поєднанні з хронічним коронарним синдромом.

Ревматоїдний артрит характеризується хронічним запаленням суглобів, що призводить до швидкої інвалідизації, проте скороченню тривалості життя сприяють супутні захворювання, які пов'язані із даною нозологією. Клінічні дані свідчать про те, що серцево-судинні захворювання є основною супутньою патологією, яка пов'язана із смертністю при РА [261, 284].

РА асоціюється з болем, втому, функціональною непрацездатністю та погіршенням емоційного стану і, якщо не почати лікування вчасно, може призвести до незворотних структурних і функціональних пошкоджень. З цих причин РА являє собою пов'язану зі здоров'ям якість життя та економічний тягар для пацієнтів і суспільства [56, 221].

Деякі фактори, які пов'язані із РА (біль, порушення працездатності та ін.), можуть негативно впливати на психосоціальну адаптацію та призвести до соціальної ізоляції та обмеження можливостей для отримання відповідної освіти та доходів. Це може призвести до стресу, який у свою чергу сприяє ризику розвитку ССЗ через метаболічні зміни (гіперглікемія, резистентність до інсуліну, гіпертонія) та імунну дисрегуляцію, що характеризується прозапальним станом [137, 178].

Одним із поширених, але часто не розпізнаним станом при РА, є депресія. Велике міжнародне популяційне перехресне дослідження COMORA оцінювало поширеність супутніх захворювань у 3920 пацієнтів з РА з 17

країн. Найчастішими супутніми захворюваннями були депресія (15%). Крім того, в ньому було продемонстровано значну різницю між країнами щодо поширеності цих супутніх захворювань, де поширеність депресії становила 2% у Марокко порівняно з 33% у США [75].

Ревматоїдний артрит пов'язаний з негативними змінами психічного здоров'я. Зазвичай це пояснюється симптомами запалення та несприятливим впливом РА на якість життя та функціонування. Між депресією та запаленням існує взаємно посилюючий зв'язок: системне запалення збільшує ризик депресії, тоді як депресія індукує імунну дисрегуляцію з ознаками аутоімунітету та хронічним прозапальним станом (включаючи підвищення TNF, IL-1, IL-6 і Th17 відповідь і посилення проліферації В-клітин). Як запалення, так і інші фактори, які пов'язані з депресією, включаючи гіперкоагуляцію, нездоровий спосіб життя та знижену прихильність до тривалої терапії, можуть сприяти підвищеному ризику ССЗ. Вважають, що депресія відіграє роль як у розвитку атеросклеротичних бляшок, так і в запуску гострих коронарних синдромів (ймовірно, через підвищену тенденцію до дестабілізації бляшок і тромбогенезу). Пацієнти з РА з депресією мають вищий ризик ССЗ і смертність, а також меншу відповідь на протиревматичну терапію [147, 285, 286].

Ураження серця у пацієнтів з РА може поширюватися від субклінічних та безсимптомних змін до клінічних проявів серцевої недостатності.

Хронічний коронарний синдром у хворих РА є недостатньо діагностованою і відповідно, не корегована та не лікована [104, 179, 226]. Причин, якими це можна пояснити, можуть бути декілька. По-перше, пацієнт та/або лікар можуть помилково вважати, що біль у грудях належить до несерцевої, особливо кістково-м'язової, патології якщо є низький індекс ССЗ (особи молодшого віку, жінки). По-друге, внаслідок малорухливого способу життя у пацієнтів рідше виникає стенокардія напруги. У даних хворих, як гострий коронарний синдром, так і стабільні форми ХКС, можуть виникати із нетиповою клінічною картиною, включаючи і відсутність симптомів. Ймовірно, це можна пояснити великою

часткою жінок серед пацієнтів РА, для яких, як вважається, характерний нетиповий перебіг ССЗ.

У пацієнтів із РА, порівнюючи з хворими без РА, може виникати гострий коронарний синдром без продромальних проявів. Ймовірно, це можна пояснити вищою схильністю до нестабільності бляшок і тромбогенезу внаслідок обструктивних атеросклеротичних уражень [49, 224].

Також певну роль відіграють і такі фактори, як запалення судин та звуження їх просвіту. Цим можна пояснити невідповідність між відносно високою частотою гострих коронарних синдромів і відносно низькою частотою стабільної стенокардії при РА, а також підкреслити обмежене використання традиційних методів візуалізації для виявлення субклінічних ССЗ з метою прогнозування серцево-судинних подій [69].

В літературних джерелах наводяться суперечливі дані щодо збільшення частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з РА. В ряді досліджень показано, що крім збільшення частоти серцево-судинних подій спостерігається і тяжчий перебіг гострих коронарних подій з вищими показниками рецидивів та смертності [69, 104, 268, 294]. Можливо, це пов'язано із пізньою та недостатньою діагностикою та/або лікуванням, а також певними різними механізмами захворювання.

У пацієнтів із РА спостерігається підвищена схильність до тромбозу через системне запалення та через наявність антифосфоліпідних антитіл, що також може сприяти підвищенню частоти серцево-судинних подій. Проте роль антифосфоліпідних антитіл при РА потребує ще вивчення.

Перехресне дослідження 1112676 пацієнтів з інфарктом міокарда у Сполучених Штатах виявило, що пацієнти з РА мали на 38% більшу ймовірність проведення тромболізису та на 27% більшу ймовірність проходження черезшкірного коронарного втручання порівняно з іншими пацієнтами [56].

Ревматоїдний васкуліт може мати схожі симптоми, як і атеросклероз. Диференціальна діагностика цих станів є складною, що може призвести до недостатнього лікування васкуліту. Діагностику можуть

оптимізувати нові методи візуалізації та біопсійне дослідження пацієнтів, які перенесли серцево-судинну операцію [209, 237].

У багатьох дослідженнях виявлено чинники несприятливого прогнозу щодо серцево-судинних захворювань, характерних для РА.

Серопозитивність за ревматоїдним фактором, особливо при ранньому РА (тривалістю менше року), в 1,5-2 рази збільшує ризик ХКС. Висока клініко-лабораторна активність захворювання також служить предиктором несприятливого прогнозу. Ризик серцево-судинної смертності у хворих на РА з двома та більше припухлими суглобами дорівнює 2,07 порівняно з пацієнтами, які не мають припухлих суглобів. Високий рівень ШОЕ (>60 мм/год, зареєстрований щонайменше 3 рази) і вихідний рівень СРБ > 5 мг/л - незалежні предиктори смерті від серцево-судинних захворювань у хворих на РА, причому в серопозитивних хворих із високим СРБ відносний ризик становить 7,4. Позасуглобові прояви (ревматоїдний васкуліт і ураження легень) служать предикторами серцево-судинної летальності [177, 284].

Згідно літературних джерел, запалення є основною причиною надмірної кількості ССЗ при РА [58, 70, 104, 108]. Прискореному розвитку атеросклерозу у пацієнтів з РА сприяє посилене системне та судинне запалення [94, 168], а дослідження вказують на тісний кореляційний зв'язок між ХКС, ризиком ССЗ та активністю захворювання [73, 81], з підвищеним ризиком, пов'язаним із кількістю загострень [214]. Ризик розвитку коронарних бляшок вищий у пацієнтів з РА порівняно з суб'єктами без РА [168, 199]. Прозапальні механізми, що лежать в основі патогенезу РА, можуть стимулювати ремоделювання серця [227, 251].

Генетичні фактори також сприяють ризику розвитку та прогресування ІХС у хворих на РА. Вважається, що алель HLA-DRB1 підвищує ризик смертності та захворюваності ССЗ, можливо, через сприяння дисфункції ендотелію та розвитку каротидних бляшок [270].

Метаболічний синдром (МС) підвищує ризик ССЗ у загальній популяції в 2 рази [162]. Ревматоїдний артрит та МС мають спільні ознаки, які можуть

підвищити даний ризик [303]. Проведені попередні дослідження показують зв'язок між РА та МС [137]. У дослідженні, проведеному в Бразилії, виявили більшу кількість пацієнтів РА з МС у порівнянні зі здоровими контрольними пацієнтами без РА (39% проти 19%) [91, 137]. Автори також відзначили збільшення поширеності ожиріння, гіпертензії та підвищення рівня глюкози натще у пацієнтів з РА порівняно з контрольною групою. В той же час тривалість захворювання, наявність РФ та позасуглобові прояви були подібними у пацієнтів РА з МС та без нього. Проте, МС асоціювався з активністю захворювання у даних хворих [129]. В літературі наводяться суперечливі дані щодо поширеності МС серед пацієнтів РА у порівнянні із загальною популяцією. Багато досліджень повідомляють про більш високу поширеність МС серед пацієнтів з РА [163], однак низка досліджень повідомляє про більш високу поширеність МС у здорових контрольної групи [61, 206]. Інсулінорезистентність є ключовим фактором розвитку ризику ССЗ при МС.

У дослідженнях V. Francisco та ін. повідомлялося про більш високу частоту інсулінорезистентності та МС у пацієнтів з РА [127, 128], причому частота МС у пацієнтів з РА коливається від 14 до 56% [173, 236, 241]. Лікування глюкокортикоїдами у пацієнтів РА сприяє резистентності до інсуліну; кожне збільшення на 5 мг поточного перорального глюкокортикоїду пов'язане з підвищенням ризику розвитку цукрового діабету 2 типу на 25-30% [105]. Інсулінорезистентність та цукровий діабет 2 типу пов'язані з підвищенням запальних маркерів, таких як ШОЕ, СРБ та активністю захворювання. Підвищення цих запальних маркерів та системне запалення, внаслідок РА, додатково підвищує ризик розвитку атеросклерозу [161,162].

Смертність у осіб з ожирінням [індекс маси тіла (ІМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$] у два-три рази більша, ніж у людей з нормальною масою тіла. Ожиріння є незалежним фактором важкості ССЗ, а також асоціюється з іншими факторами ризику (гіпертонія, дисліпідемія, резистентність до інсуліну тощо) та пов'язане із ендотеліальною дисфункцією та розвитком атеросклерозу. Ожиріння у пацієнтів РА також сприяє розвитку ССЗ та незалежно пов'язано з іншими факторами

ризик. Жирова тканина є джерелом факторів запалення, включаючи IL-6, TNF- α та СРБ, які індукують стан запалення, що сприяє ризику ССЗ [8, 161, 162, 188].

Низький ІМТ при РА (<18,5 кг/м²), як не парадоксально, але також асоціюється з високим ризиком ССЗ у даних хворих [161, 162]. Поясненням цього феномену є ревматоїдна кахексія (РК) - низька м'язова маса у пацієнтів з РА без втрати ваги. Хронічний запальний стан, що виникає при РА, призводить до зміни складу тіла та м'язової маси: хворі можуть втрачати м'язову масу та накопичувати надлишок жиру. Попереднє дослідження показало, що при певному вмісті жиру в організмі пацієнти з РА мали значно нижчий ІМТ майже на 2 кг/м² порівняно із загальною популяцією. Внаслідок цього дослідники запропонували зменшити ІМТ для пацієнтів з РА до 23 кг/м² для надмірної ваги та 28 кг/м² для ожиріння відповідно [247, 263]. Суперечливим залишається зв'язок РК та ризик розвитку ССЗ у хворих РА. У дослідженнях ряду науковців в пацієнтів з РА, які мали РК і помірну активність захворювання, виявили високі рівні ЗХ та ЛПНЩ, низькі рівні IgM проти фосфорилхоліну (анти-ФХ IgM) і високу частоту гіпертензії [128, 186, 306]. Однак у дослідженні Metsios GS, et al. у хворих РА науковці не виявили зв'язку РК із гіршим профілем ССЗ: не було виявлено суттєвих відмінностей ні в класичних, ні в нових факторах ризику, 10-річному ризику або поширеності встановлених ССЗ [9, 174, 208].

Ревматоїдна кахексія впливає на клінічні результати пацієнтів. Пацієнти РА мають підвищений рівень IL-6 і TNF у м'язах, які корелюють із гіподинамією та інвалідністю [152] продемонстрували, що пацієнти з РА, які мали РК і високу активність захворювання, мали нижчу фізичну активність та рівні IGF-1 [250, 304].

Ревматоїдний артрит виникає у жінок у постменопаузі та чоловіків середнього віку, які часто мають традиційні серцево-судинні фактори ризику; однак такі фактори ризику не можуть повністю пояснити підвищений ризик, який спостерігається у цих пацієнтів. Комбінована взаємодія цитокінів, окислювального стресу, аномальної вродженої та специфічної імунної адаптації та аномалій згортання крові розглядається як потенційні механізми підвищення

серцево-судинного ризику. Системні цитокіни (особливо IL-1 β , IL-6, TNF- α) і запальні біомаркери (такі як СРП) безпосередньо пов'язані з тяжкістю ХКС та ризиком атеротромботичних подій [111].

Для РА характерне підвищення концентрації прозапальних цитокінів, які відіграють роль в багатьох патологічних процесах при даному захворюванні, а також в розвитку дисліпідемії [235].

Дисліпідемія є поширеною у 55%-65% пацієнтів з РА і її можна виявити на ранніх стадіях або навіть при субклінічному перебігу РА, коли спостерігаються лише підвищені показники маркерів запалення та аутоімунітету. У загальній популяції вищі концентрації ЗХ та ЛПНЩ підвищують ризик ССЗ [8, 120].

В літературних джерелах зустрічаються різні думки щодо рівнів ліпопротеїнів у хворих РА. Для пацієнтів як з нелікованим, так і з активним РА характерний несприятливий профіль ліпопротеїнів, який характеризується зниженням показників ЛПВЩ у сироватці крові та варіацією рівнів ЗХ і ЛПНЩ [62, 103]. Показники ЛПНЩ і ЗХ мають розбіжності в багатьох дослідженнях, що можна пояснити відмінностями у дизайні дослідження, таких як розміри вибірок та популяції, ефекти лікування та невраховані спотворюючі фактори. Рівень ЗХ знижується при наявності активного запалення. Третє національне дослідження здоров'я та харчування (NHANES) порівняло ліпідні профілі 128 пацієнтів з РА у віці 60 років та старших з контрольною групою без РА та виявило, що пацієнти з РА, які не приймали DMARD або глюкокортикоїди, мали значно низький рівень ХС ЛПВЩ [204]. Зменшення рівня ЛПВЩ призводить до збільшення співвідношення ЗХ/ЛПВЩ, яке корелює з активністю захворювання та є репрезентативним індексом атерогенності, таким чином будучи відповідним прогностичним маркером ризику ССЗ [2,120]. Крім того, повідомлялося про варіації у складі ЛПВЩ, які можуть бути відповідальними за зниження їх атеропротекторної функції, окрім пояснення більш високого серцево-судинного ризику при РА [8, 97, 190].

S. Singh et al. спостерігали значне зниження рівнів ЗХ і ЛПВЩ та підвищення рівнів ЛПНЩ при РА. Зменшення рівнів ЗХ було менш вираженим,

ніж рівні ЛПВЩ, що призвело до збільшення як ЗХ/ЛПВЩ так і співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ [271]. Нижчі рівні ЗХ і ЛПВЩ були пов'язані з TNF- α і вищими рівнями активності захворювання, що могло бути поясненням кореляції між активністю захворювання та рівнями ліпопротеїнів [165]. V. Venerito et al. спостерігали значно нижчі рівні ЗХ, ЛПНЩ, ТГ та індексу атерогенності у пацієнтів з РА з низькою активністю захворювання порівняно з пацієнтами з помірною/високою активністю захворювання [287].

Низькі рівні ЗХ та ХС ЛПНЩ спостерігалися у пацієнтів з активним РА, тоді як частота інфаркту міокарда залишалася в 1,6 рази вищою, ніж у пацієнтів без РА [213, 268]. Це було визначено як «ліпідний парадокс» РА [213]. Високий рівень СРБ серед пацієнтів із РА, що представляє високий рівень запалення, корелює з нижчими ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, у той же час високий СРБ пов'язаний із підвищеним ризиком ССЗ [254, 255]. Хоч точний механізм ліпідного парадоксу залишається невідомим, генетичні фактори, знижений синтез ліпідів, підвищений кліренс, а також споживання ХС, як основного субстрату для розвитку запальної відповіді, були залучені як причини низького рівня ХС [183, 303].

Зростає кількість доказів того, що специфічні субфракції ліпопротеїнів у хворих РА також змінюються, що може сприяти ініціації та прогресуванню атеросклерозу у даної когорти. З огляду на це все, розбіжності рівнів ЗХ та ЛПНЩ в кількох дослідженнях можуть бути наближенні до показників здорової популяції, розміри ліпопротеїнів, аполіпопротеїновий вантаж ліпопротеїнів і нижчі рівні ЛПВЩ у пацієнтів з РА є підсилювачами проатерогенної дисліпідемії [95, 96].

При проведенні багатьох досліджень було помічено, що терапія РА підвищує рівень ліпідів, одночасно зменшуючи запалення [234, 288]. Особливу увагу привернули ці зміни під час клінічних випробувань тоцилізумабу, блокатора рецепторів ІЛ6. Значне підвищення рівня ліпідів спостерігалось у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб [115, 132]. Тривають дослідження, щоб визначити, чи є ці зміни шкідливими для ризику ССЗ, і якщо так, то якою

мірою. Подібна картина змін ліпідів також спостерігалася при інших методах лікування РА, таких як DMARDs та інгібітори фактора TNF альфа [161], що свідчить про те, що ці зміни є результатом не лише внутрішнього механізму дії (блокада IL-6), але й зменшення запалення.

Окиснені ЛПНЩ також можуть повідомляти про РА. У дослідженнях було виявлено значне підвищення фракції окиснених ЛПНЩ у пацієнтів РА із каротидними бляшками та без них [60, 71], що посилює проатерогенні явища, запальні реакції через активізацію хемокінів, молекул адгезії та продукування прогресивних кінцевих продуктів глікації, підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з РА [235]. Хронічне запалення також призводить до окиснення ЛПВЩ і зниження аполіпопротеїну-AI у пацієнтів з активним РА [97].

Відомо, що запалення впливає не тільки на кількісні зміни ліпідів, воно також впливає на якісний аспект ХС. Рівень запалення може визначати, наскільки ХС ЛПНЩ впливає на ризик ССЗ. Наприклад, ХС ЛПНЩ мав більший вплив на ризик ССЗ, коли ШОЕ було більше ніж 30 мм/год [213]. Крім того, запалення також впливає на антиоксидантну здатність ХС ЛПВЩ, який за нормальних умов відповідає за інгібування окиснення ХС ЛПНЩ і відтоку холестерину зі стінок судин. У стані запалення холестерин ЛПВЩ змінюється, втрачаючи здатність виводити холестерин з атеросклерозу, і справді стає проатерогенним. Рівень холестерину ЛПВЩ також знижується у пацієнтів з РА, що призводить до високого індексу атерогенності співвідношення загальний холестерин: ЛПВЩ [90].

Лікування РА покращує функцію холестерину ЛПВЩ як наслідок зменшення запалення, що підкреслює важливість контролю активності захворювання РА для покращення ліпідного профілю та зниження загального ризику серцево-судинних захворювань [97].

Механізми, пов'язані з впливом запальних реакцій на зміни ліпідів, ще повністю не зрозумілі, але вони можуть пояснювати пригнічення ретикулоендотеліальної системи і скорочене утворення ЛПНЩ [167]. Існує

ймовірність порушення транспортування холестерину в печінці через надлишкове виробництво реагентів гострої фази під час підвищеного запального навантаження [57, 229]. Крім того, поглинанню ЛПНЩ і окисленого ЛПНЩ сприяє СРБ, після чого відбувається відкладення ЛПНЩ і підвищення його поглинання клітинами печінки [160,161]. Як кількісні, так і якісні зміни в ліпопротеїнах пояснюють тягар запалення при РА [288]. ЛПВЩ виявляються атерозахисними та протизапальними функціями, сприяючи зворотному транспорту холестерину (РХТ) з кровообігу в печінку та перешкоджаючи окисненню ЛПНЩ [78, 143].

1.3 Імунологічна реактивність хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з хронічним коронарним синдромом

Високий ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів з РА пов'язаний з підвищенням маркерів запалення, включаючи СРП, ШОЕ, ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) [296].

За даними деяких авторів, С-реактивний протеїн є визнаним маркером активності запального процесу, учасником запалення при атеросклерозі, асоціюється з частотою індукованої ішемії міокарда та визначає прогноз у хворих зі стабільним перебігом ІХС. Літературні дані свідчать, що інтенсивність виділення СРБ тісно пов'язана з особливостями ліпідного обміну й інсулінорезистентністю, які сприяють розвитку атеросклерозу, атеротромбозу (через розвиток ендотеліальної дисфункції), але патогенетичні механізми розвитку цих процесів залишаються недостатньо вивченими.

Однак поки що немає єдиної думки про підвищення рівня СРП при РА та ІХС та не визначена його роль у цієї категорії пацієнтів. Синтез гострофазових протеїнів, в тому числі СРП, регулюється різноманітними індукторами. Показано, що ІЛ-6 відіграє головну роль в індукції синтезу СРБ печінкою. В активації синтезу приймає участь також і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α).

Важливу роль у розвитку ІХС у хворих на РА належить так званому ревматоїдному фактору. Ревматоїдний фактор (РФ) – це автоантитіла до Fc'-

фрагмента Ig (зазвичай класу M), з'єднуючись з IgG, призводить до утворення імунних комплексів, приєднання комплементу і активізації системи згортання крові, виділенню лімфокінів, нейтрофільних ензимів, простагландинів та інших медіаторів запалення, які і призводять до патологічних процесів у синовіальній тканині, хрящах, кістках та серці. Окрім РФ і гуморальних реакцій, велика роль належить клітинним механізмам, а саме – активації лімфоцитів і макрофагів [198].

Приблизно у 70% пацієнтів з РА виявляють АЦЦП. Дослідження, що оцінюють позитивність АЦЦП як фактор ризику ССЗ при РА, дали неоднозначні результати. Показано, що позитивний результат АЦЦП пов'язаний із підвищеним ризиком летальних ССЗ і смерті, але нижчий або відсутній підвищений ризик нефатальних ССЗ, ХКС чи інсульту порівняно з пацієнтами з негативним результатом АЦЦП [175, 176]. Інші дослідження виявили зв'язок АЦЦП із серцево-судинними подіями без статистичної значущості [230]. Дослідження, які вивчали коронарний атеросклероз і позитивний результат АЦЦП, не виявили жодного зв'язку, навіть незважаючи на те, що цитруліновані білки були виявлені в атеросклеротичних бляшках [243]. Однак дослідження ряду вчених показало, що антитіла до АЦЦП незалежно пов'язані з ХКС (6,5% проти 2,6%) і вищими показниками смертності (11,2% проти 6,8%) порівняно з пацієнтами з РА без антитіл до АЦЦП. Цікаво, що було описано зв'язок між високими рівнями АЦЦП та зменшенням маси лівого шлуночка, кінцевого діастолічного об'єму та ударного об'єму, але не зменшенням фракції викиду.

Стан хронічного запалення у хворих при ІХС на фоні РА створює умови для гіперпродукції прозапальних цитокінів і відносної недостатності синтезу протизапальних медіаторів. Результатом цього дисбалансу є розвиток атеросклеротичного ураження судин, про ранню стадію якого свідчить збільшення товщини комплексу інтима-медіа, розвиток ЕД [171, 284].

Оксид азоту (NO) - це ендогенна двоатомна газоподібна молекула, яка бере участь у важливих біологічних процесах в організмі людини, займаючи ключову

позицію в запальній реакції, сприяючи розширенню та проникності судин. Підвищені рівні NO були виявлені у пацієнтів із запальними захворюваннями легень (астмою та хронічним обструктивним захворювань легень), а також при ревматичних захворюваннях.

Відомо два основних сигнальних механізми та молекулярні модифікації, через які оксид азоту (NO) впливає на клітини-мішені: 1) активацію розчинної гуанілілциклази і 2) посттрансляційну модифікацію білків [192]. Оксид азоту також може прямо чи опосередковано індукувати посттрансляційні модифікації інших білків, які регулюють їхню активність. Ці модифікації включають S-нітрозилювання [280], S-глутатіонілування [245] і нітрування тирозину [77]. S-нітрозилювання індукує зміни конфігурації білка та запобігає їх окисненню [245] і є важливим для механізму негативного зворотного зв'язку, який контролює функцію ендотеліальної синтази NO. Він також може пригнічувати каспази, які запускають апоптоз або змінюють функцію гемоглобіну та серцевого каналу вивільнення Ca^{2+} [249]. Конкурування з O_2 за окисне фосфорилування під час дихання у фізіологічних концентраціях, може вести до пригнічення NO дихання мітохондрій і утворення активних форм кисню [118]. NO бере участь у регуляції судинного тону, агрегації тромбоцитів, запалення, нейротрансмісії та імунної відповіді [249].

Оксид азоту є найпотужнішим ендогенним вазорелаксантом, контролюючим тонус судин шляхом розслаблення клітин гладких м'язів судин, які оточують ендотеліальні судини. Порушення передачі сигналу NO призводить до ендотеліальної дисфункції, яка бере участь у розвитку ССЗ, діабету, метастазування раку, захворювань сітківки та глаукоми. Такі захворювання, як правило, є багатофакторними і виникають в результаті порушення гомеостатичного балансу між вазодилатацією та вазоконстрикцією, а також порушення контролю ендотеліальної проникності [249].

Зниження біодоступності NO призводить до ендотеліальної дисфункції. Причинами обмеженого доступу до NO можуть бути як знижена експресія та активність ендотеліальної NOS, так і підвищене поглинання NO [27]. Зменшення

активності ендотеліальної NOS (eNOS) також може бути наслідком кількох факторів, таких як обмежена доступність L-аргініну, змінене фосфорилування eNOS, роз'єднання eNOS через зміни кавеоліну-1, незамінного кофактора тетрагідробіоптерину або у білку теплового шоку 90, або інгібування eNOS через підвищену присутність асиметричного диметиларгініну, аналога L-аргініну [249].

Також NO, який утворюється, може бути швидко видалений у присутності активних форм кисню, які сприяють перетворенню на пероксинітрит, що може призвести до подальшого пошкодження ендотелію [64]. Відсутність NO пов'язана з кількома патологіями, наприклад, резистентністю до інсуліну при діабеті, пошкодженням м'язів через вазоконстрикцію, атеросклерозом, гіпертонією та гострим інфарктом міокарда [267].

Ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль в розвитку атеросклерозу через гіперхолестеринемію. Гіперхолестеринемія індукує активацію ендотеліальних клітин, рекрутинг і адгезію лейкоцитів, активацію тромбоцитів і адгезію в судинній системі, що відображає запальну відповідь і високий тромботичний стан та може спричинити ендотеліальну дисфункцію. Гіперхолестеринемія збільшує вироблення супероксиду та пероксиду водню за рахунок збільшення NAD(P)H оксидаз, ксантиноксидази та мієлопероксидази. Підвищена кількість супероксиду реагує з NO, що призводить до утворення RNS і зниження біодоступності NO, отриманого з eNOS. АФК індукують окиснення ліпідів, білків і ДНК, що викликає пошкодження клітин, некроз і апоптоз клітин. Збільшення RNS індукує реакції нітрозилювання, які змінюють структуру та функцію білків. Гіперхолестеринемія підвищує рівень кавеоліну-1 [233], що також сприяє порушенню активності eNOS. Крім того, гіперхолестеринемія порушує реакції між радикалами кисню або ферментативним окисненням і ліпопротеїнами, зокрема фосфоліпідами ЛПНЩ, і призводить до виробництва окислених фосфоліпідів. Ці фосфоліпіди містять арахідонову кислоту та зв'язуються з мембранними рецепторами, що призводить до їх накопичення в клітинній мембрані, імунної та запальної відповіді та

генерації АФК, що, у свою чергу, індукує роз'єднання eNOS, що погіршує ендотелій-залежну вазодилатацію, спричинену ендогенним вазодилататором, таким як кініни, але посилює роль ендогенних вазоконстрикторів, таких як ангіотензин II і ендотелін-1, і сприяння ендотеліальної дисфункції. Таким чином, ендогенні вазоактивні речовини, такі як NO, простаноїди, ангіотензин II, ендотелін-1 та інші речовини взаємодіють і призводять до зниження біодоступності NO через роз'єднання eNOS, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції і, як наслідок, атеросклерозу [281].

Відомо, що системне запалення має шкідливий вплив на тканини, зокрема на ендотелій, який стимулює атеросклероз [201]. На це вказує зв'язок біомаркерів системного запалення (IL-6 та СРП), з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом, у яких виявлено обернено пропорційні кореляції з товщиною внутрішньої оболонки сонної артерії у пацієнтів з РА [201, 289].

В проспективному дослідженні I. Verma et al. з пацієнтами РА без традиційних факторів ризику ССЗ в індійській популяції було продемонстровано негативний кореляційний зв'язок між потік-опосередкованою дилатацією (ПОД) та СРП, DAS28, TNF- α , нітритом сироватки та товщиною інтим-медіа сонної артерії (ТІМСА). Окрім цього, значні позитивні кореляційні зв'язки спостерігали між ТІМСА та віком, DAS28, IL-6, підвищеним рівнем ЛПНЩ та зниженим ЛПВЩ. Рівень ендотеліальних клітин-попередників значно корелював з ПОД і ТІМСА. Однак не було продемонстровано суттєвої кореляції між % ПОД та віком, тривалістю захворювання та ІМТ. Крім того, не було суттєвої кореляції ТІМСА з тривалістю захворювання та ІМТ. Отримані дані підтверджують наявність ендотеліальної дисфункції у хворих РА та її роль в розвитку системного запалення та атеросклерозу. Дослідження на індійських пацієнтах показало зниження ПОД та підвищення ТІМСА у добре охарактеризованій популяції РА без традиційних серцево-судинних факторів ризику, що вказує на ранню ендотеліальну дисфункцію та прискорений атеросклероз відповідно. СРП, TNF- α , нітрит сироватки, DAS-28 і популяція збіднених ендотеліальних клітин-попередників вказували на ендотеліальну

дисфункцію. Вік, IL-6, ЛПВЩ, ЛПНЩ та популяція з виснаженим ендотеліальних клітин-попередників вказують на прискорений атеросклероз [289].

Плазма хворих РА є шкідливою для ендотеліальних клітин через те, що індукує ендотеліальний окиснювальний стрес, дерегулюючи виробництво АФК і синтез NO. Було виявлено знижену індукцію синтезу NO плазмою пацієнтів РА порівняно з контрольною групою [146]. Проте в дослідженні S. Mateen спостерігали іншу закономірність. Рівні цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-10 та IL-6, мали значний позитивний кореляційний зв'язок з рівнями активних форм кисню, а також між виробництвом активних форм кисню і синтезом NO [202]. Розбіжності могли бути пов'язані із різними середовищами, в яких визначались показники. Отримані дані свідчать про те, що плазма пацієнтів РА сприяє окислювальному стресу, змінюючи виробництво активних форм кисню та NO, що відіграє важливу роль в розвитку системного запалення, необхідне для підтримки атеропротекторного середовища в судинній системі.

В літературі наводиться багато доказів того, що шлях NO має сильну кореляцію з серцево-судинними захворюваннями, когнітивними порушеннями та деменцією [277]. C.P. Bondonno et al. показали, що короткочасне збільшення харчових нітратів, яке збільшить доступність NO, зменшує атеросклероз сонних артерій та ішемічні ССЗ у літніх жінок [84].

Рандомізоване контрольоване дослідження інгібування тромбоцитів Prasugrel (похідне тієнопіридину, інгібітор тромбоцитів і необоротний антагоніст рецепторів P2Y₁₂ ADP) у пацієнтів із нестабільною стенокардією продемонструвало, що підвищення ендотеліальної біодоступності NO призводить до значного покращення серцево-судинної функції [258]. В своєму огляді G.N. Kanaan et al. описує взаємодію між виробництвом активних форм кисню і антиоксидантною активністю, пов'язаною з атеросклерозом, гіпертонією, серцевою недостатністю та інфарктом міокарда [166]. Таким чином, NO має вирішальний зв'язок із багатьма захворюваннями, пов'язаними як з нервовою, так і з серцево-судинною системами.

Також в дослідженні було показано, що NO є ключовим гравцем у патогенезі поширених ССЗ, таких як гіпотензивний шок, розвиток есенціальної гіпертензії та формування атеросклерозу [38, 125].

Ревматоїдний артрит є хронічним аутоімунним захворюванням, яке може спричинити не тільки руйнування суглобів, але в патологічний процес можуть залучатись інші тканини. У пацієнтів з РА спостерігається збільшення виробництва ендogenous NO у запалених суглобах, а також спостерігається підвищення рівнів і в сироватці крові, які корелюють з активністю захворювання [218]. Крім того було показано, що NO є медіатором апоптозу в синовіальній оболонці та суглобовому хрящі ревматоїдного суглоба [100].

Ревматоїдний артрит, будучи хронічним запальним станом, також пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, і, отже, він незалежно пов'язаний з патогенезом атеросклерозу. Проте функція ендотелію не залежить від активності ревматоїдного захворювання [116, 119].

Патогенез РА зазвичай реалізується в синовіальних суглобах, де імунні клітини проникають у синовіальну оболонку. При цьому значно збільшується кількість фібробластоподібних синовіцитів (ФПС) у нижньому шарі синовіальної оболонки, що призводить до утворення паннусу. ФПС, що спостерігаються при РА, розвивають агресивний фенотип, який сприяє підвищенню інвазивності позаклітинного матриксу, що призводить до подальшого пошкодження суглобів. ФПС сприяють руйнуванню хряща та деградації суглобів шляхом генерації цитокінів (IL-6, IL-8) і протеаз, що руйнують матрицю, які допомагають підтримувати запальне захворювання РА. Завдяки великій кількості CD4⁺ Т-клітин пам'яті в пошкоджених суглобах хворих на РА та розширенню CD4⁺ клонів у синовіальній тканині раннього захворювання, проліферація Т-клітин може бути індукована місцевими антигенами. Ефективність ко-стимулюючої блокади для взаємодії CD80/CD86-CD28, наприклад цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білка (CTLA)-4-Ig, підкреслює важливість Т-клітин у патогенезі РА [124]. Відомо також, що аутореактивні Т-клітини беруть участь у ранніх стадіях патогенезу РА. Слід

зазначити, що В-клітини не потрібні для активації Т-клітин, хоча Т-клітини, як правило, необхідні для генерації клітин В-лінії, що продукують IgG з перемиканням класів [141, 211, 301].

В розвитку РА існує «гіпотеза спільного епітопу», згідно якої послідовність із п'яти амінокислот, знайдена в специфічних алелях HLA-DRB1 (спільний епітоп), пов'язана з підвищеною сприйнятливістю до РА, сприяючи ризику захворювання РА [160]. В ряді досліджень було продемонстровано, що крім спільного епітопу, гени, що кодують PTPN22, CD28 і CTLA4 (відповідальні за активацію та диференціювання Т-клітин), асоціюються з РА [210].

CD28 є костимулюючою молекулою, що експресується приблизно на 80% людських $CD4^{+}$ Т-клітин і 50% $CD8^{+}$ Т-клітин. Частка CD28-позитивних Т-клітин у людей зменшується з віком, причому $CD8^{+}$ Т-клітини страждають більш помітно. CD28 керує критичними внутрішньоклітинними біохімічними подіями, включаючи унікальне фосфорилування та транскрипційну передачу сигналів, метаболізм і виробництво ключових цитокінів, хемокинів і сигналів виживання, які є важливими для тривалого розширення та диференціації Т-клітин. CD28 виконує як про-, так і протизапальну роль залежно від типу клітини та контексту, в якому він експресується. [138].

У реципієнтів трансплантованих солідних органів клітини $CD8^{+}CD28^{-}$ зазнають олігоклональної експансії та можуть відігравати супресивну роль і сприяти толерантності до алотрансплантата [200, 150]. Таким чином у реципієнтів трансплантованої нирки дані клітини можуть захищати від відторгнення органу. $CD8^{+}CD28^{-}$ Т-клітини вибірково розмножуються під час вірусних інфекцій [150].

Нульовий $CD4^{+}CD28^{-}$ (синонім $CD4^{+}CD28^{-}$) було описано у пацієнтів з РА майже 20 років тому [76]. Збільшення кількості циркулюючих олігоклональних $CD4^{+}CD28^{-}$ Т-клітин спостерігали, крім РА [138], і при таких захворюваннях як розсіяний склероз, ГКС, хронічне відторгнення трансплантата нирки та цитомегаловірусній інфекції [87].

В своїх дослідженнях науковці продемонстрували, що частота клітин $CD4^+CD28^-$ була значно вищою у пацієнтів РА, ніж у контрольної групи. У хворих РА зі стійким розростанням нульових клітин $CD4^+CD28^-$ були виявлені більш виражені доклінічні атеросклеротичні зміни, включаючи артеріальну ендотеліальну дисфункцію та потовщення стінки сонної артерії, ніж у пацієнтів без розширення. Блокада фактора некрозу пухлини-альфа призвела до часткової повторної появи молекули CD28 на поверхні клітини $CD4^+$. Ці дані можуть свідчити про роль даних клітин в патогенезі атеросклерозу при РА [170, 296].

$CD4^+CD28^-$ Т-клітини були ідентифіковані і у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Вперше їх виявили в бляшках пацієнтів з нестабільною стенокардією, проте у багатьох дослідженнях повідомлялося про наявність цих клітин при інших ССЗ (ГКС, ІМ). Їх присутність при таких станах, як ГКС та ІМ, була пов'язана із збільшенням раптової смертності та рецидивів [223, 259].

В дослідженні G. Liuzzo et al. було показано, що частота $CD4^+CD28^-$ Т-клітин була вищою у групі, які мали під час спостереження подальші (ІМ, нестабільну стенокардію або смерть). Показники цих клітин були вищими у пацієнтів із підвищеним рівнем СРБ. Частота нульових Т-клітин $CD4^+CD28^-$ була незалежним предиктором майбутніх гострих коронарних подій [223, 259].

$CD28$ -негативні клітини неоднорідні, і багато з них мають про- або протизапальну дію в різних контекстах, що ускладнює інтерпретацію простого кількісного аналізу зразків периферичної крові. Відновлення експресії CD28 у Т-клітинах людини уповільнює реплікативне старіння через підвищення активності теломерази, підвищення проліферативного потенціалу та зниження секреції запальних цитокінів [149].

Таким чином, втрата CD28 є маркером дозрівання Т-клітин, але причини та наслідки її втрати до кінця не з'ясовані.

Фактор судинної проникності (VPF, також відомий як фактор росту ендотелію судин або VEGF) є потужним цитокіном, ангіогенним регулятором, який бере участь у формуванні кровоносних судин, мітогенезі, активації

епітеліальних і ендотеліальних клітин і проліферації, і він має здатність індукувати як фізіологічний, так і патологічний ангиогенез [67, 180, 253].

Всього існує шість ізоформ VEGF, і VEGF-A переважає в процесі ангиогенезу VEGF індукує прозапальні зміни при хронічному запаленні, такі як накопичення лейкоцитів, відкладення колагену та зміни кровоносних судин [232].

Вважається, що РА є членом «ангіогенної сім'ї захворювань», оскільки він пов'язаний з неоваскуляризацією тканин. Неваскуляризація, або ангиогенез, є складним процесом, що веде до утворення нових кровоносних судин із уже існуючої судинної мережі тканини. Синовіальний ангиогенез може відігравати важливу роль на ранній стадії РА, сприяючи інфільтрації запальних клітин і розвитку паннусу, агресивної пухлиноподібної фіброваскулярної грануляційної тканини, що призводить до руйнування суглоба та болю [99, 292]. Проте молекулярні механізми, які беруть участь у сприянні ангиогенезу при РА до кінця не вивчені. Крім того, запалення часто супроводжується незбалансованим ангиогенезом, і вважається, що VEGF забезпечує зв'язок між цими процесами [74, 91, 181].

P. Carmeliet в своїй роботі продемонстрував, що VEGF стимулює утворення паннусу, і в міру зростання паннусу утворюється більше VEGF, утворюючи хибне коло [92].

В дослідженні Lee HJ, et al. [181] було доведено, що генетичні варіанти VEGF -1154A/G і -2578A/C можуть бути фактором генетичної сприйнятливості до РА і сироваткові рівні VEGF підвищуються у пацієнтів РА з вищою активністю захворювання. Високий рівень експресії VEGF може призвести до неприродної стимуляції Т-клітин, макрофагів і ендотеліальних клітин для виробництва прозапальних цитокінів, а також до утворення нових кровоносних судин, залучаючи імунну відповідь та ангиогенез до патогенезу РА.

Проведений мета-аналіз, який досліджував зв'язок між VEGF та аутоімуними захворюваннями, продемонстрував, що рівні VEGF також були статистично вищими у пацієнтів з РА, псоріатичним артритом, системним

склерозом, хворобою Кавасакі та хворобою Бехчета порівняно зі здоровими пацієнтами [302]. Також в даному дослідженні було показано значний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями VEGF та активністю захворювання та з рівнями СРБ у хворих РА. Крім того, рецептори VEGF експресуються в синовіальній оболонці запалених суглобів у пацієнтів з РА [182].

Підвищення показників циркулюючого VEGF у пацієнтів РА в порівнянні із контрольною групою спостерігалось і в дослідженні H. Zhan, et al. Проте, аналізуючи підгрупи хворих, виявлено, що значно вищі рівні VEGF у сироватці, ніж у плазмі. Вищі рівні циркулюючого VEGF були присутні як в малих ($n \leq 50$), так і у великих ($n > 50$) дослідженнях РА. Метарегресійний аналіз, скоригований на вік та жіночу стать, продемонстрував, що ні вік, ні стать не мали істотного впливу [302].

У багатьох дослідженнях показано, що рівні VEGF позитивно пов'язані зі значеннями ШОЕ, СРБ і РФ, а пацієнти з РФ-позитивними показниками мали статистично вищі значення VEGF, ніж РФ-негативні [172, 182, 262].

Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду є одним із найбільш інформативних маркерів раннього РА. В дослідженні R. Sakalyte, et al. [262] було підтверджено, що група пацієнтів із вищими значеннями VEGF також мала статистично більшу кількість пацієнтів із позитивним анти-ССР. Також хворі з позитивним анти-ССР мали вищі значення VEGF у порівнянні з хворими, які були негативними за даним показником, проте статистично не достовірні.

В літературі наводяться суперечливі відомості, щодо кореляції між показниками анти-ССР і VEGF у пацієнтів з РА. У дослідженні Z. Aslanalp et al. повідомляється значний кореляційний зв'язок між анти-ССР і VEGF [72], проте в інших дослідженнях не виявили істотної різниці між рівнями VEGF і анти-ССР-позитивними та анти-ССР-негативними пацієнтами з РА [262].

Ці дані свідчать про те, що VEGF може бути серологічним маркером запалення у моніторингу активності захворювання та руйнування суглобів, і,

можливо, відігравати певну роль у диференціальній діагностиці раннього недиференційованого артриту.

Згідно літературних джерел, високі рівні VEGF також можуть бути пов'язані з прискореним атеросклерозом і підвищеним ризиком ССЗ у пацієнтів з РА і даний показник може бути потенційним маркером для пацієнтів із підвищеним ризиком тяжких, небезпечних для життя ускладнень. Проте в інших дослідженнях не було виявлено зв'язку між рівнями VEGF у сироватці крові та ССЗ у пацієнтів з РА [182, 239, 299].

1.4 Варіабельність серцевого ритму, холтерівське моніторування електрокардіограми у хворих на ревматоїдний артрит та хронічний коронарний синдром

Ревматоїдний артрит є серйозною глобальною проблемою для охорони здоров'я, оскільки загальна поширеність і захворюваність зростають у всьому світі [14, 260]. З метою зменшення тягара цього захворювання науковці всього світу працюють над пошуком інноваційних методів лікування РА, які базуються на зростаючій кількості знань про його патогенетичні механізми.

У літературі все більше є повідомлень про порушення вегетативної нервової системи (ВНС) при багатьох імуніопосередкованих захворюваннях, в т.ч і при РА [282, 283].

Відомо, що імунна система та ВНС можуть експресувати та реагувати на численні загальні регуляторні молекули (наприклад, глюкокортикоїди, цитокіни, нейропептиди та нейромедіатори), які складають молекулярну основу складної двонаправленої відповіді на порушення гомеостазу, спричинені інфекцією чи запаленням [283]. Зв'язок між ВНС та імунною системою відбувається двома основними шляхами: через пряму іннервацію лімфоїдних органів еферентною симпатичною нервовою системою (СНС) та непрямою гуморальною дією, опосередкованою норадреналіном і стероїдами [79, 246].

Через бета-2 адренергічні рецептори норадреналін пригнічує проліферацію лімфоцитів, вивільнення прозапальних цитокінів, хемотаксис, активність

природних клітин-кілерів і Т-лімфоцитів, а також вироблення антитіл В-клітинами. Він також стимулює протизапальні цитокіни. Лімфоцити також можуть вивільняти норадреналін та ацетилхолін, таким чином регулюючи деякі імунні функції аутокринним і паракринним шляхами [79, 185, 246].

Імунна система взаємодіє із нервовою системою через активацію осі гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникові залози прозапальними цитокінами та аферентними вагусними волокнами [211].

На думку деяких авторів, вегетативний дисбаланс є раннім проявом РА, а не результатом хронічного запалення. У проспективному когортному дослідженні, в якому активність ВНС оцінювали шляхом вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою і варіабельності серцевого ритму (ВСР), було показано, що показники ПНС були нижчими, а ЧСС в стані спокою вищими у осіб із ризиком розвитку РА і пацієнтів РА в порівнянні із здоровими особами. Показники ЧСС в стані спокою були значно вищими також і в осіб групи порівняння із ризиком розвитку РА, у яких в подальшому розвинувся РА. Дане дослідження вказує на зміну вегетативної функції, що передуює розвитку клінічного маніфестного захворювання. Таким чином, вегетативна дисфункція може бути однією із ланок патогенезу РА [13, 159].

Дисфункція ВНС поширена у близько 60% пацієнтів з РА. Основною закономірністю дисфункції є порушення серцево-судинних рефлексів і зміна ВСР, що вказує на зниження серцевої парасимпатичної активності та підвищеної серцевої симпатичної активності, і, відповідно, на порушення запального рефлексу у пацієнтів РА [54].

У дослідженні Erte GL, et al. продемонстровано обернений кореляційний зв'язок СРБ із ВСР і прямий між СРБ із тривалістю QTc. У всій групі досліджуваних у хворих із підвищеним рівнем СРБ спостерігали як значне зниження показників ВСР, так і подовження інтервалу QTc у порівнянні з пацієнтами з нормальним значенням СРБ. Отримані дані можуть свідчити про зв'язок між системним запаленням і ризиком аритмій у пацієнтів із хронічним запальним артритом [117].

У біетнічному проспективному багатоцентровому епідеміологічному дослідженні CARDIA, в якому взяли участь 757 здорових молодих осіб, було показано, що HF і LF величини, а також SDRR, обернено пов'язані з рівнями в сироватці двох прозапальних медіаторів, IL-6 і СРБ. Показник HR був позитивно пов'язаний з даними маркерами запалення. Отримані дані можуть свідчити про те, що холінергічний протизапальний шлях контррегулює запалення [88]. Отримані вище дані підтверджують концепцію складного діалогу між імунітетом і ВНС.

У пацієнтів із системними аутоімунними захворюваннями поширеність подовження інтервалу QT може досягати 30% [225]. При РА подовження інтервалу QT і ризик аритмії збільшуються через хронічне системне запалення, відповідальне за прискорення атеросклеротичного процесу, що супроводжується ХКС.

В літературі наводиться все більше клінічних та експериментальних даних того, що запалення пов'язане з аномальною реполяризацією шлуночків і дисфункцією серцево-судинної вегетативної системи (посилення симпатичного відтоку зі стимуляцією $\beta 1$ адренергічних рецепторів на міоцитах), що сприяє підвищенню частоти шлуночкових аритмій, пов'язаних із збільшенням частоти раптової серцевої смерті, що спостерігається у пацієнтів з РА [266]. Прямий вплив запалення на реполяризацію шлуночків і тривалість інтервалу QT опосередковується дією запальних цитокінів на кальцієві та калієві канали в міоцитах зі зміною тривалості потенціалу дії [117].

Дослідження також підтвердили, що $\text{TNF}\alpha$, IL-6 та IL-1 збільшують тривалість потенціалу дії [117]. W.T. O'Neal, et al. в своєму дослідженні продемонстрували, що оцінка компонентів інтервалу QT є кращим варіантом для оцінки ризику ССЗ [225]. У клінічній практиці стандартна ЕКГ використовується для скринінгу захворювань серця та для оцінки тривалості інтервалу QTc; проте у багатьох випадках не вдається виявити будь-які ранні порушення зі сторони серця.

Таким чином, проведення холтерівського моніторингу електрокардіограми у хворих РА можуть надати додаткові дані, які могли б сприяти кращому розумінню серцево-судинного профілю даних пацієнтів.

1.5 Особливості медикаментозної терапії хворих на ревматоїдний артрит при коморбідності з ішемічною хворобою серця.

За відсутності належного лікування протягом перших 5–6 років після встановлення діагнозу майже половина хворих стає інвалідами, недуга призводить до погіршення загального стану здоров'я та якості життя пацієнтів, зниження їхньої працездатності [29].

Рекомендації щодо лікування РА ґрунтуються на доказах щодо зменшення болю та функції, а також відносної безпеки ліків [20, 242]. Нинішні рекомендації щодо лікування ССЗ при РА зосереджені на управлінні ліпідами та іншими факторами ризику дають мало вказівок щодо роль імуномодуляторів, спрямованих на зменшення системного запалення [164, 189]. Проте кілька останніх тенденцій роблять необхідним краще зрозуміти, чи корелює зниження активності захворювання з покращенням ризику серцево-судинних захворювань. По-перше, парадигма лікування при РА прискорюється ентузіазмом щодо «лікування до цільового» при РА, при цьому низька активність захворювання або ремісія стають метою лікування. По-друге, проводяться декілька випробувань із вторинною профілактикою серцево-судинних захворювань із застосуванням різних імуномодуючих засобів у пацієнтів без визначеного запального стану [1, 21, 44, 270].

На щастя, за останні 30 років репертуар терапевтичних препаратів, які дають користь для лікування РА, неухильно зростає. В даний час доступні класи препаратів включають НПЗП, імуносупресивні глюкокортикоїди та DMARD. Медикаментозне лікування зазвичай доповнюється немедикаментозним лікуванням, яке включає фізіотерапію для підтримки рухливості суглоба та консультування пацієнта для уповільнення прогресування захворювання [23, 107].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та інгібітори циклооксигенази-2 (коксиби) асоціюються з підвищеним ризиком ХКС [110, 201]. Загальний вплив НПЗП і коксибів на серцево-судинну систему важко визначити, оскільки, з одного боку, більшість з них, але не всі, мають протромботичний ефект через пригнічення циклооксигенази 2, а з іншого боку, ці препарати покращують рухливість пацієнтів з РА, що може врівноважити протромботичні ефекти [202, 289].

НПЗП, такі як аспірин, диклофенак або ібупрофен, ефективно зменшують біль і набряк і покращують функцію суглобів, але не змінюють захворювання, оскільки не запобігають додатковому пошкодженню суглобів [197]. Механічно, протизапальні властивості НПЗП можна в основному пояснити пригніченням біосинтезу простаноїдів [139, 279]. Простаноїди, такі як, наприклад, простагландин (PG) E₂, PGD₂, PGF₂α, тромбоксан A₂ і простациклін, є вторинними посередниками, які взаємодіють з поверхнево-експресованими рецепторами G-білка, модулюючи таким чином багато клітинних функцій. Ефективно зменшуючи симптоми РА, застосування НПЗП часто супроводжується нирковими, печінковими, шлунково-кишковими та серцево-судинними побічними ефектами (огляд) [102, 291].

Глюкокортикоїди, такі як преднізолон, є високоефективними протизапальними препаратами, які затримують рентгенологічне прогресування на ранніх стадіях захворювання шляхом загального пригнічення експресії генів [112, 145, 275]. Незважаючи на ці сприятливі ефекти, вплив глюкокортикоїдів, що модифікують захворювання, був описаний як мінімальний, а тривалому застосуванню глюкокортикоїдів перешкоджають серйозні мультисистемні метаболічні побічні ефекти, такі як шлунково-кишкова кровотеча, остеопороз та утворення виразок [112, 197, 273].

Нарешті, DMARD – це препарати, які спрямовані на ревматоїдне запалення і тим самим запобігають подальшому пошкодженню суглобів. За визначенням DMARD – це препарати, на відміну від ліків, які не запобігають прогресуванню захворювання (наприклад, НПЗП або знеболюючі), впливають на ознаки та

симптоми РА, покращують фізичну функцію та пригнічують прогресування структурних пошкоджень суглобів [197, 230, 272].

На даний момент більшість дослідників мають на меті поліпшення якості життя хворих з РА, мінімізувати погіршення коморбідних патологій, активізацію досліджень з діагностики, профілактики та лікування цих станів, піднесення рівня знань у цій галузі. Тому пошук нових засобів для лікування РА з ХКС має велике значення [146, 244, 278].

Таким чином, профіль ризику серцево-судинної хвороби окремих протизапальних та знеболюючих препаратів при РА потребує додаткового уточнення, а лікування, що полегшує симптоми, з кращим профілем безпеки має бути інтегровано в клінічну практику.

L-лізину есцинат - один з нових фармакологічних засобів вітчизняного виробництва, який, завдячуючи своїм властивостям, все ширше застосовують в різних галузях медицини: нейрохірургії [161], травматології та ортопедії [184], хірургії [169], ревматології [51], офтальмології та ін. [202].

В літературних джерелах наводяться дані про використання L-лізину есцинату у хворих на РА. Додавання даного препарату до базисної терапії сприяло достовірному зниженню показників САТ та гострофазових показників, та, що дуже важливо, достовірному збільшенню показників ендотелійзалежної вазодилатації на 22,2% [51].

В дослідженні М.М. Ороса було показано, що призначення L-лізину есцинату сприяло зростанню рівня оксиду азоту та зменшенню показників СРБ [37].

Для L-лізину есцинату характерні виразні ендотеліопротекторні ефекти, які проявляються у вигляді зростання щільності ядер ендотеліальних клітин, зменшення їх набряку, та активації біосинтезу РНК [37]. Ендотеліотропна активність L-лізину есцинату може бути опосередкована значними протинабряковими, капіляростабілізуючими і протизапальними властивостями есцинату [30].

В літературі наводяться дані про використання L-лізину есцинату в комплексному лікуванні у хірургічних пацієнтів із високим ризиком розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень, у яких відмічається виражене порушення функції ендотелію з ендотелійпротекторною, антиоксидантною та протизапальною метою.[30, 37].

L-лізину есцинат, зменшуючи активність лізосомальних гідролаз, пригнічує розщеплення мукополісахаридів, що в клінічній практиці проявляється мембраностабілізуючим та протиексудативним ефектами, а інгібування фосфоліпази A2 - помірною протизапальною дією [30].

Таким чином, L-лізину есцинату може застосовуватись в комплексній терапії низки захворювань, у тому числі і в ревматології.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для досягнення поставленої мети роботи обстежено 156 хворих, з них – 60 – на РА та ХКС, 35 – на РА без супутньої кардіоваскулярної патології та 61 – на ХКС. Контрольні обстеження виконані в групі практично здорових осіб ($n = 22$), у яких на момент обстеження не було загострень хронічної патології органів дихання чи шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, а також які не мали гострих захворювань, включаючи респіраторні, за останні 3 місяці. Особи, що увійшли до групи контролю, були зіставними з пацієнтами інших груп за віком та статтю.

Нами обрано дизайн дослідження за типом випадок-контроль («case-control study») відповідно до рекомендацій Належної Клінічної Практики. Вибірку пацієнтів формували, добираючи випадково хворих, які поступали на стаціонарне лікування: всі обстежувані перебували на стаціонарному лікуванні на ліжках кардіологічного та/або ревматологічного профілю у терапевтичному відділенні №1 міської клінічної лікарні № 3 м.Чернівці у період 2018-2020 рр. (головний лікар – Проц В.Й., зав. терапевтичним відділенням № 1 — Захарчук Т.В.).

Протокол обстеження хворих затверджений на засіданні комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету від 20 вересня 2018 року (протокол №1). Він був сформований відповідно до вимог, регламентованих VI розділом керівництва Належної Клінічної Практики (1996) та створеного на його основі вітчизняного керівництва «Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика», затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. Протокол складений з урахуванням і дотриманням основних принципів Гельсинської декларації щодо біометричних досліджень (1974), адаптованої на XXXXI Міжнародній Асамблеї в Гонконзі (1989), в яких людина виступає об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових

досліджень із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000). У протоколі обстеження пацієнтів та при виконанні дисертаційного дослідження враховано базові принципи належної медичної практики, а саме: повагу до особистості, інформованість пацієнта про захворювання, існуючі методи та альтернативи лікування, мету та завдання нашого дослідження, оцінку можливих ризиків шкоди та користі. Дизайн – відкрите проспективне дослідження.

Критерієм включення в дослідження стала наявність цільового захворювання (ізолювана ХКС, РА окремо або у поєднанні з ХКС) у пацієнтів обох статей віком 35-85 років за умови отримання інформованої згоди на участь.

Критеріями виключення вважали: тривалість захворювання менше 6 місяців; функціональний клас IV РА; модифікація засобів або дозування базисної терапії РА упродовж останніх 3 місяців; пацієнтів, що приймали пероральні глюкокортикоїди у дозі, вищій за 10 мг/добу (за преднізолоном), або у дозі, що змінювалася за останні 4 тижні; пацієнтів, які вимушені були приймати НПЗП у нестабільних дозуваннях упродовж останнього місяця; лікування біологічно активними препаратами або внутрішньосуглобові ін'єкції за останні 2 місяці; наявність будь-яких інших захворювань сполучної тканини; наявність суб- та некомпенсованої серцевої недостатності; активну патологію печінки, що проявлялася підвищенням рівнів АЛТ чи АСТ більше, ніж у 2 рази за верхню межу норми, або білірубіну, що в 1,5 рази перевищував би норму; цукровий діабет в анамнезі або вперше виявлений вміст HbA1c > 7,1%; резистентну до лікування артеріальну гіпертензію з САТ $\geq$ 200 мм.рт.ст чи ДАТ $\geq$ 100 мм.рт.ст (незважаючи на терапію); заплановану коронарну реваскуляризацію чи інше велике хірургічне втручання за період спостереження; СНІД (ВІЛ-позитивні) пацієнти або гепатит В, С-позитивні хворі; хронічна ниркова недостатність в анамнезі; медикаментозна або алкогольна залежність (>2 од/добу за останні пів року); ментальні або психіатричні розлади, що роблять затрудненою комунікацію та оцінку стану хворого.

Серед хворих на РА та ХКС (n=60) співвідношення «жінки:чоловіки» становило 1:1 – 31 жінка та 29 чоловіків. Групи хворих із окремо РА були зіставними за статтю (співвідношення жінки: чоловіки серед хворих на РА – 19:16).

Вік пацієнтів з РА + ХКС коливався у межах від 38 до 79 років (середній вік – $61,4 \pm 13,6$ років), хворих на РА – 35-80 років (середній вік – $58,1 \pm 17,6$ років). За віком, у відповідності до класифікації ВООЗ, всіх пацієнтів розподілено на наступні групи: молодий вік (35-44 роки); середній вік (45-59 років); похилий вік (60-74 роки), старечий вік (старші 75 років).

Детально повіковий склад пацієнтів, що увійшли в дослідження, показаний в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на ревматоїдний артрит, ХКС та їх поєднання за віком і статтю

Вік та стать хворих (n = 100)	Хворі на ревматоїдний артрит		Хворі на хронічний коронарний синдром		Хворі на ревматоїдний артрит та хронічний коронарний синдром	
	Всього хворих		Всього хворих		Всього хворих	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
Загальна к-сть	35	100	61	100	60	100
<i>Стать:</i> чоловіки жінки	16	45,7	31	50,8	29	48,3
	19	54,3	30	49,2	31	51,7
<i>Вік:</i> 35-44років 45-59років 60-74років 75 років і старші	9	25,7	-		4	6,7
	11	31,4	16	26,2	21	35
	11	31,4	33	54,1	30	50
	4	11,5	12	19,7	5	8,3

Давність захворювання на РА у групі хворих з поєднаною нозологією – РА і ХКС – склала від 2 до 28 років, в середньому – $13,1 \pm 2,8$ років, і 1-29 років у

хворих на РА без ХКС ($11,1 \pm 3,4$ роки). Хворих за давністю захворювання розподілили на наступні групи: хвороба, що виникла від 1 до 5 років (10 осіб), від 5 до 10 років – (8 хворих); та більше 10 років – 42 пацієнти.

40% обстежених з РА (усього – 95 осіб) відзначали, що подібні ознаки захворювання або інша автоімунна патологія спостерігалася у їхніх предків. 22 людей асоціювали виникнення захворювання/появу загострень з гострим та хронічним стресом (23,1%); 14 – з попередньо перенесеними інфекційними захворюваннями (14,7%). Решта пацієнтів були неспроможні чітко пов'язати початок захворювання з будь-яким чинником. Сезонна залежність загострень РА (весняний і осінній періоди) виявлена у 74 осіб (77,8%).

За кількістю уражених суглобів у обстежених хворих з діагнованим РА переважав поліостеоартроз (85,3% випадків): із моноартрозом обстежено 6 людей (6,3%), із олігоартрозом, ураження 2-3 суглобів – у 8 (8,4) осіб. Переважно виявляли вражені суглоби верхніх кінцівок та колінні суглоби, локалізація РА в суглобах стоп зустрічалася зрідка.

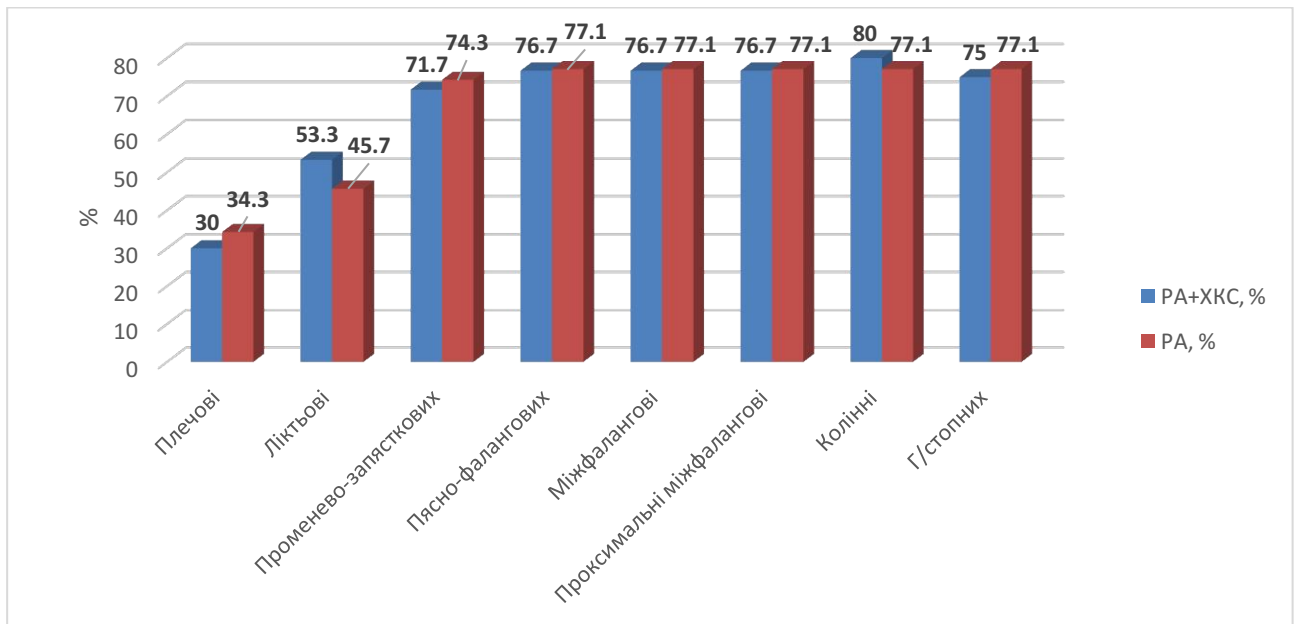


Рис. 2.1 – Частота ураження суглобів у хворих на ревматоїдний артрит

Рентгенологічне дослідження проведене всім хворим на РА. Клініко-рентгенологічні зміни відповідали I стадії у 5 хворих (5,3%), II стадії – у 47 (49,5%) пацієнтів та III стадії – у 43 (45,3%) обстежених. Функціональні порушення різного ступеня виявлено у всіх обстежених, з них порушення

функції суглобів I ступеня – у 10 (10,5%) хворих, II ст. – у 57 (60,0%), і III ст. – у 28 (29,5%) учасників дослідження.

З вивчених клінічних проявів найбільш частими були біль в суглобах різної інтенсивності, що виникав при пробудженні і різною мірою тривав упродовж дня - у 89,4% хворих на РА; вранішня скутість суглобів, що тривала більше години – у 83,1% пацієнтів, і обмеження рухливості у хворих суглобах – у 50,5% пацієнтів, яке суттєво обмежувало загальну рухову активність пацієнтів. У третини пацієнтів виявляли клінічні ознаки синовіїту у вигляді припухлості суглобів, деякого підвищення локальної температури тіла над ними, а також більш вираженого больового синдрому при пальпаторному дослідженні уражених суглобів. Також, у третини хворих були ознаки деформації уражених груп суглобів.

Серед обстежених пацієнтів переважали особи з серопозитивним варіантом РА, зокрема, 73 (76,8%) хворих були серопозитивними за ревматоїдним фактором. У дослідженні переважна більшість хворих мала високу активність РА за DAS28 (показник DAS28 склав $4,1 \pm 0,91$).

У 28 хворих відмічали позасуглобові прояви РА, серед яких у 26 хворих виявлено анемію хронічного захворювання, у 8 – лімфаденопатію.

На основі анамнестичних даних встановлено, що основною скаргою хворих на РА був больовий синдром в уражених суглобах, який тривав понад 3 місяці, незважаючи на прийом базисної терапії і додатковий прийом нестероїдних протизапальних препаратів. Біль носив переважно тупий характер, був сильнішим у першій половині доби і не зникав після сну, супроводжуючись тривалою скутістю суглобів у ранкові години, яка тривала понад годину: у більшості хворих майже до обіду. Пацієнти зі стійким больовим синдромом скаржилися на постійну загальну слабкість, відчуття втоми, погану якість нічного сну, дратівливість, відчуття втрати енергії, незмогу концентруватися на певних завданнях, емоційну лабільність.

Аналіз частоти артралгічних симптомів у обстежених хворих наведений у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Частота артралгічних симптомів у хворих на ревматоїдний артрит

	Біль в суглобах, n	Зміна форми суглобів, n	Набряки, n	Локальна гіпертермія, n	Обмеження рухливості, n	Ранкова скутість, n	Утруднення ходи, n
РА, n= 95	85	20	33	6	48	79	46

Примітка: n – кількість спостережень

Супутню патологію відзначали у значної частки хворих на РА. Найчастіше виявляли патологію серцево-судинної системи, зокрема, хронічну хворобу коронарних артерій, патологію шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний некалькульозний холецистит, хронічний панкреатит), рідше – дихальної системи (ХОЗЛ), поєднані ураження опорно-рухового апарату (вторинний остеоартроз) (таб.2.3).

Діагноз ХКС у обстеженої когорти пацієнтів було верифіковано враховуючи дані анамнезу, клінічного та лабораторного обстежень, специфічних змін на ЕКГ та під час проведення добового холтерівського моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ). Класифікація ступеня вираженості стенокардії проводилася з урахуванням рекомендацій Canadian Cardiovascular Society (CCS), змін на ЕКГ, виявлених під час проведення навантажувальних проб та результатів добового моніторування ЕКГ (згідно з Протоколами МОЗ України). Розподіл пацієнтів щодо ФК в групі РА+ХКС та ХКС на початку лікування відбувався наступним чином: 54 осіб (44,3%) було верифіковано СС II ФК, а у 68 хворих (55,7 %) - СС III ФК. Тривалість анамнезу ХКС у обстежених пацієнтів складала в середньому $8,6 \pm 2,1$ років.

Оцінка критеріїв верифікації хронічної коронарної хвороби та больового синдрому з атиповим перебігом чи локалізацією мала на меті визначення претестової ймовірності ХКС. Пацієнти груп РА+ХКС та ХКС, яких включено в

дисертаційне дослідження, мали переважно середню-високу пре-тестову ймовірність ХКС та відповідали категорії «типова стенокардія».

Таблиця 2.3 – Частота виявлення іншої супутньої патології у хворих на ревматоїдний артрит

Нозологія	Хворі на РА та ХКС (n = 60)		Хворі на РА (n = 35)		Хворі на ХКС (n = 62)	
	Абсол. к-сть	%	Абсол. к-сть	%	Абсол. к-сть	%
Церебральний атеросклероз	11	18,3	4	11,4	10	16,1
Хронічне обструктивне захворювання легень	4	6,7	2	5,7	10	16,1
Хронічний невірусний гепатит	10	16,7	2	5,7	2	3,2
Хронічний гастродуоденіт	16	26,7	5	14,3	4	6,4
Хронічний некалькульозний холецистит	20	33,3	13	37,1	5	8,1
Хронічний панкреатит	15	25	9	25,7	5	8,1
Хронічний пієлонефрит	13	21,7	4	11,4	2	3,2
Дифузний зоб	16	26,7	12	34,2	5	8,1
Вторинний остеоартроз	15	25	7	20	12	19,4

Примітка: n – кількість спостережень

Аналізуючи скарги рандомізованих пацієнтів з ХКС, ми зауважили, що домінуючою скаргою на початку лікування був біль у ділянці серця, який відрізнявся за характером та інтенсивністю. Найбільш часто пацієнти скаржилися на стискувальний (51,2%) та тиснучий (38,6%) біль, дещо рідше – ниючий (28,5%), пекучий (21,4%) та колючий (13,6%) (рис. 2.2).

Аналіз клінічних ознак СН І стадії спостерігали у 52 (42,6%) пацієнтів, ПА стадії — у 70 (57,4%) осіб.

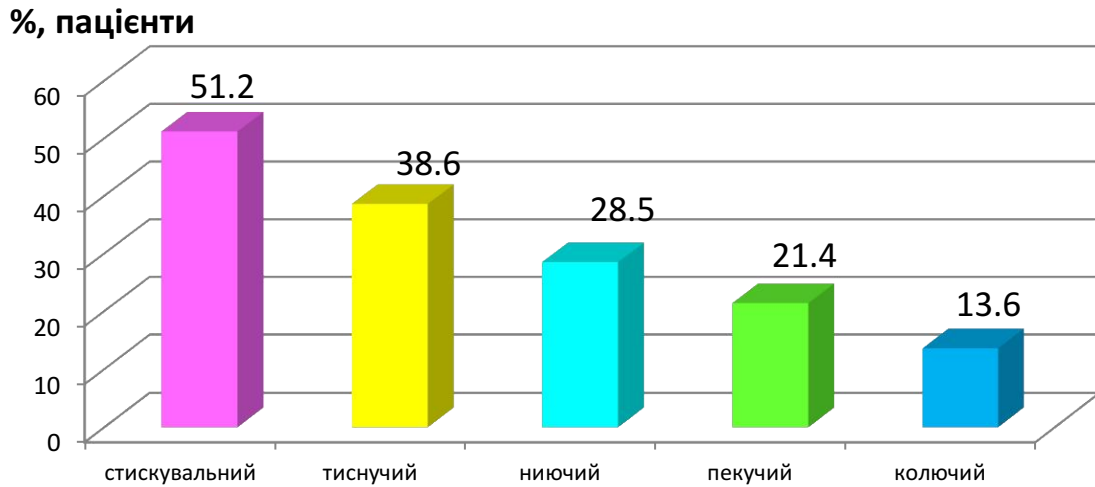


Рис. 2.2 – Характер болю в ділянці серця в хворих з ХКС на початку лікування

У всіх пацієнтів з ХКС, що були рандомізовані в дослідження на початку лікування проводилося ХМ ЕКГ. Аналіз аритмій у обраного контингенту хворих показав, що серед порушень ритму по кількості випадків переважали надшлуночкові екстрасистоли, які було зареєстровано у 28 (22,9%) осіб, у 13 (10,7%) пацієнтів реєструвалися шлуночкові екстрасистоли (табл. 3). Фібриляцію передсердь виявлено у 5 (4,1%) хворих, причому найчастіше це порушення ритму реєструвалося в групі хворих із поєднанням РА та ХКС, хоча відмінності, порівняно з групою хворих на ХКС, не були достовірними.

Аналіз ішемічних змін у обраного контингенту хворих за даними ХМ ЕКГ продемонстрував, що у пацієнтів із поєднаною патологією РА та ХКС, достовірно ($p < 0,05$) частіше було виявлено епізоди як больової ($6,42 \pm 0,93$ проти $8,36 \pm 0,97$ (на 23,21%)) так і безбольової ($8,36 \pm 0,87$ проти $13,19 \pm 1,48$ (на 36,62%)) ішемії міокарда. При цьому співвідношення епізодів ББІМ до БІМ у пацієнтів із РА+ХКС було вищим (1,6) за аналогічний показник у групі хворих на ХКС. Те ж саме стосується й тривалості епізодів БІМ ($7,36 \pm 1,07$ проти $9,51 \pm 1,34$ хв/добу)

та ББІМ ($9,22 \pm 2,19$ проти $12,71 \pm 2,24$ хв/добу), вона була достовірно більшою у пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС.

Усі хворі розподілені на дві групи: 50 пацієнтів (група порівняння), які отримували стандартне лікування (СЛ), та 45 хворих (основна група). Хворих у підгрупи – основну та порівняння – розподіляли випадковим способом з розрахунку, щоб в обох підгрупах було порівну пацієнтів різної статі, віку і тривалості захворювання.

Хворі на РА груп порівняння отримували стандартне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколом «Ревматоїдний артрит», згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 р. №263. Базисне лікування РА включало призначення курсу метотрексату в дозі 10 мг 1 раз на тиждень, НПЗП (диклофенак натрію 150 мг/добу) ін'єкційно упродовж тижня з переходом на таблетовану форму до 1 місяця; та коригування дози глюкокортикоїдів. Пацієнти з ХКС як базову терапію отримували ацетилсаліцилову кислоту (препарат аспірин, 100 мг на добу), розувастатин (препарат мертеніл, 10 – 20 мг на добу), нітрати за потреби.

Хворі основної групи додатково до базисного лікування отримували L-лізину есцинат у дозі 10 мл (2 ампули) шляхом повільних внутрішньовенних інфузій після розведення разової дози до об'єму 50 мл 0,9% розчином натрію хлориду тривалістю 10 днів.

Для порівняння ефективності різних схем фармакотерапії РА, відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматологів, у кожній групі визначали відсоток респондерів – осіб, у яких у процесі лікування зменшилися КБС, КНС хоча б на 20%, та покращення на 20% принаймні 3 з наступних показників: загальної оцінки стану здоров'я лікарем, загальної оцінки стану здоров'я пацієнтом, оцінки болю за ВАШ, функціонального стану за HAQ та лабораторних маркерів запалення (ШОЕ чи СРБ).

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.3.

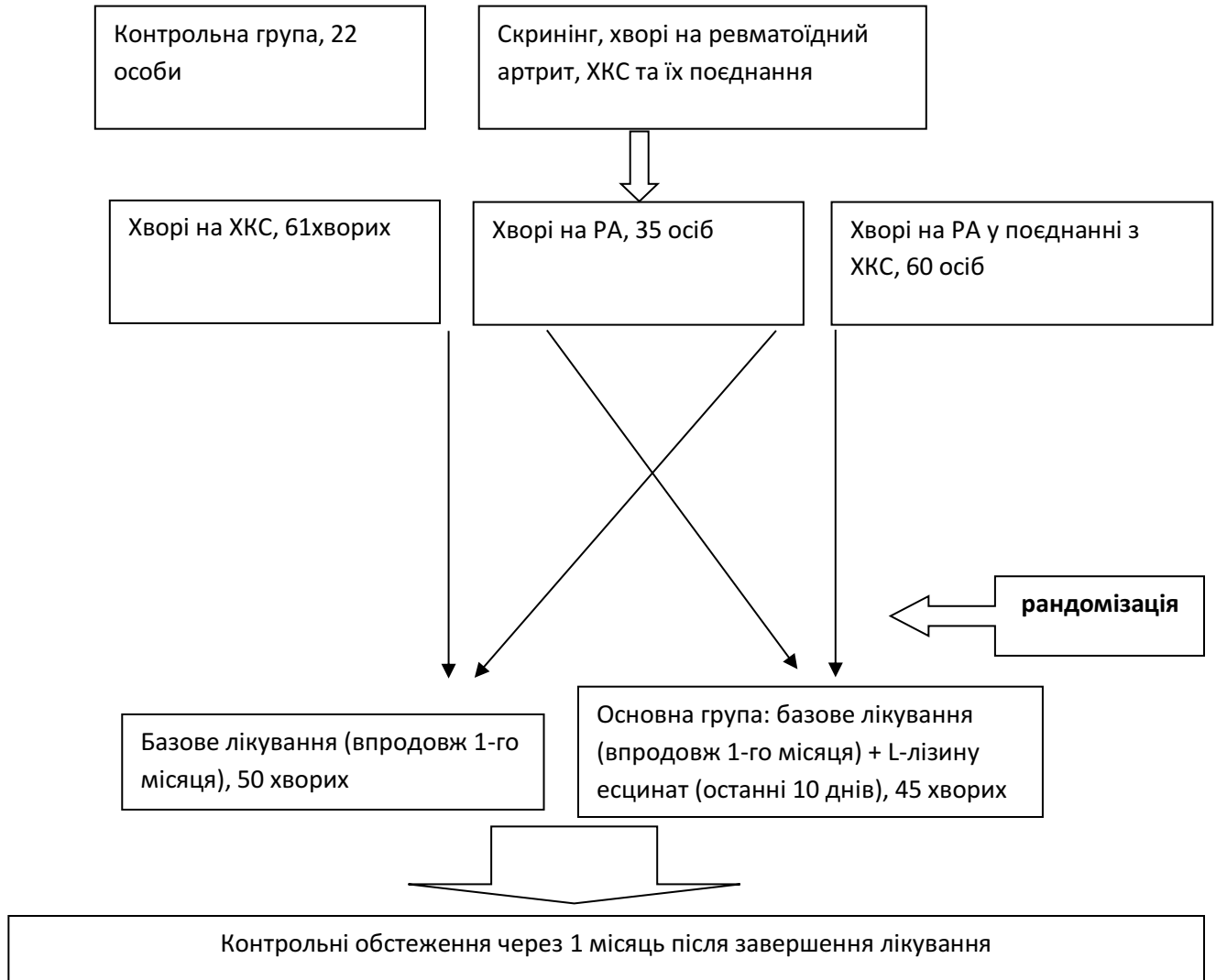


Рис. 2.3 – Дизайн дослідження, що проводилося у пацієнтів із РА та ХКС

2.2 Об'єм клінічних та інструментальних досліджень

При обстеженні хворих використано загальноприйняті в клініці внутрішньої медицини клінічні методи дослідження: опитування, фізикальний огляд, антропометричні виміри, інструментальні та лабораторні обстеження. У кожного пацієнта детально вивчали анамнез з обов'язковим з'ясуванням наявності або відсутності професійних, побутових або спортивних механічних чи психологічних перевантажень, чинників, які передували початку основного захворювання (генетичний фактор, переохолодження, травми, ендокринні порушення, нервово-емоційні стреси тощо).

Антропометричні виміри включали вимірювання зросту та маси тіла. Зважування перед початком лікування та наприкінці проводили на електронних медичних терезах (точність вимірювання – 50 г). Вимірювання зросту здійснювали стандартним медичним ростоміром (вертикальним стадіометром). І ростомір, і терези перед початком виконання роботи та у процесі обстеження хворих пройшли метрологічний контроль за стандартною методикою. Отриманий результат зросту заокруглювали до найближчих 0,5 см, що є загальноприйнятим за такого виду вимірювань. Індекс маси тіла розраховували за стандартною формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = W / H^2, \text{ де } W - \text{маса тіла, а } H - \text{зріст у см.}$$

Показник ІМТ у межах 18-24,9 кг/м² розцінювали як оптимальний, 25-29,9 кг/м² – як підвищений, а ІМТ понад 30 кг/м² – як ожиріння.

Діагноз РА встановлювали за критеріями Американського коледжу ревматологів та Європейської Ліги проти Ревматизму - ACR/EULAR 2010 р. та на підставі рекомендації Української асоціації ревматологів (таб.2.4)

Таблиця 2.4 – Критерії Американського коледжу ревматологів ACR/EULAR 2010 р. для діагностики ревматоїдного артриту

Критерій	Характеристика	Бали
А. Ураження суглобів, включаючи дистальні міжфалангові, 1-й зап'ясно-п'ясний, 1-й плюсне-фаланговий	1 великий суглоб	0
	2-10 великих суглобів	1
	1-3 малих суглобів	2
	4-10 малих суглобів	3
	10 суглобів (хоча б 1 малий суглоб)	4
В. Серологічний тест	Негативний РФ та АЦП	0
	Слабкопозитивні РФ та АЦП	1
	Високопозитивні РФ та АЦП	2
С. Маркери гострої фази запалення	Нормальні СРБ та ШОЕ	0
	Аномальні РСБ та ШОЕ	1
D. Тривалість симптомів	Менше 6 тижнів	0
	Понад або 6 тижнів	1

До вибірок включали тих пацієнтів, які мали 6 та більше балів з можливих 10 критеріїв ACR/EULAR 2010 р., ерозивні зміни суглобів при рентгенологічному обстеженні, характерні для РА та/або відповідний анамнез.

До програми клінічного обстеження пацієнтів входили обов'язкові дослідження, передбачені уніфікованим клінічним протоколом «Ревматоїдний артрит», згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 р. №263, а саме: анамнез (оцінка тривалості симптомів РА, визначення кількості болючих суглобів (КБС) та кількості набряклих суглобів (КНС), родинний анамнез захворювання); фізикальний огляд хворого (оцінка суглобів 66/68 з виявленням болючих та набряклих суглобів); лабораторне біохімічне дослідження крові (ШОЕ, вміст РФ, СРБ); інструментальні дослідження (ЕКГ, ехокардіоскопія, рентгенографія суглобів кистей та стоп, рентгенографія органів грудної клітки).

Активність РА визначали за допомогою наступних клінічних індексів:

DAS28 (ШОЕ) та DAS28 (СРБ), які розраховувалися за допомогою онлайн-калькулятора: <https://www.das28.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>.

DAS28 – індекс, який характеризує активність захворювання на основі стану 28 суглобів (по 2: плечових, ліктьових, променево-зап'яскових, пястно-фалангових 1-5 пальців рук, 2 міжфалангових суглобів 1-го пальця кистей рук, проксимальних міжфалангових суглобів 2-5 пальців рук, колінних суглобів). Його розраховують з урахуванням КБС, КНС, загальної оцінки активності захворювання пацієнтом у балах від 0 до 100 (здійснюється хворим по візуальній аналоговій 100-міліметровій шкалі) та рівнем СРБ / ШОЕ.

Загальний діапазон індексу DAS28 – 0.49 - 9.07. Індекс DAS28 враховано для оцінки активності РА: ремісія < 2,6; низький ступінь активності – 2,6-3,2; середній ступінь активності – 3,2-5,1; високий ступінь активності > 5.1.

Інтенсивність больового синдрому оцінювали за візуальною аналоговою шкалою болю у балах від 0 до 100 мм.

Дослідження стану здоров'я хворих на РА вивчали за візуальними аналоговими шкалами загальної оцінки стану здоров'я лікарем і пацієнтом до та після лікування, а також із використанням ряду опитувальників:

HAQ (Health Assessment Questionnaire) – опитувальник для оцінки стану здоров'я – рекомендований Американським коледжем ревматологів як високонадійний інструмент оцінки ряду фізичних функцій при РА. Він складається із 20 запитань, організованих у 8 категорій. Відповідь на кожне із них характеризує здатність хворого виконувати ту чи іншу дію і описує її в балах (від 0-легко до 3 – не можу). Ряд пунктів стосується використання допоміжних засобів, яке оцінюють як 2 бали. Індекс HAQ являє собою середнє значення найгірших оцінок по кожній із 8 категорій. 0 відповідає відсутності порушень, діапазон 0-0,5 – мінімальному ступеню розладів здоров'я, 0,5-1,5 – помірні порушення та значення 1,5 і вище характеризує суттєве обмеження функціонування хворого.

Коротка форма-36 (ShortForm-36, SF-36) – медичний опитувальник, який містить 36 запитань. Метою його є оцінка якості життя та загального благополуччя та задоволення різними аспектами життєдіяльності. Серед них – 1. PF - фізичне функціонування (ступінь обмеження виконання різних фізичних навантажень фізичним станом хворого), 2. RF - рольова діяльність (вплив фізичного стану на виконання повсякденних обов'язків та роботу), 3. BP - інтенсивність болю (вираженість больового синдрому та його вплив на щоденну діяльність), 4. GH - загальний стан здоров'я (оцінка хворим свого здоров'я і перспектив лікування), 5. VT - життєздатність (наповненість енергією або навпаки, безсилля), 6. SF - соціальне функціонування (вплив фізичного та емоційного стану на соціальну активність і спілкування), 7. RE - емоційний стан (вплив емоційного стану на якість, швидкість виконання та обсяг роботи) і 8. MH - психічне здоров'я (настрій хворого, його тривоги чи депресія). Із суми питань формують 2 складові здоров'я – психологічну та фізичну. Фізична складова - PCS - включає компоненти 1-4, психологічна MCS – 5-8.

Оцінку кожної складової проводять по шкалі від 0 до 100. Вище значення по шкалі від 0 до 100 відповідає кращій оцінці.

Було оцінено наступні кількісні показники:

- Фізичне функціонування (Physical Functioning - PF), показник, що характеризує ступінь, в якому фізичний стан пацієнта лімітує виконання певних фізичних навантажень (ходьба, самообслуговування, підйом по сходах та інші). Низькі показники вказують те, що фізична активність хворого значно лімітується станом його здоров'я.

- Рольове функціонування, що зумовлене фізичним станом пацієнта (Role-Physical Functioning - RP) – відображає вплив фізичного стану на рутинну рольову діяльність, а саме виконання повсякденних обов'язків та роботу. Зниження індексів за цією шкалою вказує на те, що рутинна діяльність суттєво лімітована фізичним станом хворого.

- Загальний стан здоров'я (General Health - GH) – самооцінка пацієнтом стану здоров'я в поточній ситуації та оцінка потенційного впливу лікування. Результат інтерпретується наступним чином: чим нижчий бал за цією шкалою, тим нижча оцінка стану здоров'я.

- Інтенсивність болю (Bodily pain - BP) та те, як цей показник впливає на можливість пацієнта займатися повсякденною діяльністю, такою як робота по дому та за його межами. Зниження показників вказує на те, що відчуття болю суттєво обмежує активність пацієнта.

- Соціальне функціонування (Social Functioning - SF) характеризується мірою, в якій фізичний та психологічний стан обмежують здатність пацієнта до соціальної активності. Зниження показника вказує на суттєве обмеження рівня спілкування через погіршення фізичного та психологічного стану.

- Життєва активність (Vitality - VT) передбачає позиціонування себе пацієнтом повним сил і енергії або, контраверсійно, знесиленим. Низькі бали свідчать про зниження життєвої активності та стомленість пацієнта.

- Рольове функціонування, яке залежить від емоційного стану (Role-Emotional - RE), включає в себе оцінку ступеня, в якому емоційний стан впливає

на виконання роботи або іншої повсякденної діяльності (враховуються такі фактори, як суттєва втрата часу, зменшення обсягу роботи та зниження її якості).

- Психічне здоров'я (Mental Health - МН) оцінюється змінами настрою пацієнта, наявністю тривоги, депресії, а також враховується загальний показник позитивних емоцій. Зниження показників вказує на наявність депресії, тривожності та психічне неблагополуччя.

На основі вищенаведених шкал формується два базових показники, такі як «фізичний компонент здоров'я» та «психічний компонент здоров'я»:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical Health - РН). Шкала складається з наступних компонентів:

- Фізичне функціонування (ФФ).
- Загальний стан здоров'я (ЗСЗ).
- Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФФ).
- Інтенсивність болю (ІБ).

2. Психічний компонент здоров'я (Mental Health - МН). Шкала складається з наступних компонентів:

- Психічне здоров'я (ПЗ).
- Рольовий функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕФ).
- Життєва активність (ЖА).
- Соціальне функціонування (СФ).

Отримані значення перетворювали, згідно інструкцій, за допомогою емпірично встановлених коефіцієнтів у відповідні показники.

Лабораторне обстеження складалося з загально клінічних досліджень (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з дослідженням рівнів калію, натрію, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої та низької густини, триацилгліцеринів) та наукову складову.

Ендотеліальну дисфункцію оцінювали шляхом дослідження NO-продукуючої функції ендотелію (визначали рівень нітритів плазми крові, NO_2^- , ммоль/л; рівень нітратів (NO_3^- , ммоль/л) та шляхом кількісної оцінки вмісту у

крові хворих судинного ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor – VEGF).

Визначення концентрації стабільного метаболіту NO_2^- , як активного NO, проводили за допомогою реактиву Грісса. Використовувалася наступна методика визачення. До 1,0 мл свіжої плазми крові без ЕДТА і без гепарину додали 0,5 мл 30 %-вого сульфата цинку для депротейнізації. Ретельно змішували, відцентрифугувували впродовж 15 хвилин при частоті обертання 3000 хв^{-1} . Супернатант зливали і до нього додавали рівний об'єм реактива Грісса. Ретельно змішували, залишали при кімнатній температурі для розвитку кольору (рожевий колір). Вимірювали оптичну щільність на СФ при довжині хвилі 540 нм. 0,25 Zn50, Грета 075 /50 Розрахунок проводили на калібрувальному графіку, побудованому по нітриту азоту (концентрації від 10 до 100 мкм: 10; 20; 40; 60; 80; 100 МКМ).

Для визначення нітрату та нітриту іонів NO_3 використовували наступну методику. Оскільки основна маса оксиду азоту перетворюється на нітрати, то для визначення нітритів, нітрати необхідно було відновлювати до нітритів. До 1,0 мл сироватки (плазми) крові (без ЕДТА, гепарина) додавали 0,5 мл 30 %-вого сірчаноокислого цинку для депротейнізації, ретельно змішували, відцентрифугувували 15 хв при частоті обертання 3000 хв^{-1} . Супернатант зливали в суху чисту пробірку, в яку додавали 60 мг сухого відновлювача, ретельно перемішували та залишили на 15 хв. при кімнатній температурі, періодично струшували. Додавали 1,0 мл 12,5% оцтової кислоти, струшували. Відцентрифугувували 15 хв при частоті обертання 3000 хв^{-1} . Супернатант акуратно зливали в пробірки, вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок проводили по калібрувальному графіку за відомими концентраціями нітриту натрія.

Вміст VEGF та CD28 у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного багатоступінчатого аналізу з використанням наборів «Human VEGF1» та «Human CD28» (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.) згідно методики

виробника на імуноферментному аналізаторі “StatFax 303/plus” фірми «AwarenessTechnologyInc» (США) (сертифікований та метрологічно повірений).

Визначали рівні VEGF та CD28 дворазово (у день прибуття й через один місяць лікування).

Пацієнтам, що підлягали обстеженню, було здійснено забір крові натще в кількості 5 мл із застосуванням венопункції в ліктьовій ямці. На базі сертифікованої МОЗ України клінічної лабораторії проводилося центрифугування крові зі швидкістю 6000 обертів за хвилину. Після цього зразки крові заморожувалися та зберігалися при температурі -20°C .

Електричну активність серця у обраного контингенту хворих вивчали за допомогою холтерівського моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ). Для реєстрації ЕКГ використовували систему трьох модифікованих відведень. Ішемічні епізоди реєструвались за умов появи косонизхідної або горизонтальної депресії сегмента ST або його елевації на 1мм і більше. Епізодом ішемії вважався епізод із вказаними вище змінами, який виникав не раніше як через 1 хв від попереднього. Всі пацієнти вели щоденники, в яких вказували період сну, фізичної активності та відпочинку, прийом їжі та лікарських препаратів, суб'єктивні больові відчуття впродовж доби. Отримані результати ХМ ЕКГ дали можливість оцінити у обстежених динаміку ЧСС, кількості епізодів больової (БІМ) та безбольової ішемії (ББІМ), їх тривалість, зміну ектопічної активності на фоні проведеної терапії.

ХМ ЕКГ проводили з дослідженням варіабельності серцевого ритму (BCP). Аналізували наступні часові показники: SDNN - стандартне відхилення величин нормальних інтервалів NN протягом 24 год; SDANN - стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ; rMSSD - стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів NN; pNN50- відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс. Спектральний аналіз проводився за допомогою наступних показників: HF— високочастотний компонент спектра (0,15-0,4 Гц), LF— низькочастотний

компонент спектра (0,04-0,15 Гц), LF/HF– коефіцієнт симпатопарасимпатичного балансу, TP– загальна потужність спектру.

Статистичні методи дослідження. Математичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою описової статистики, поданої у вигляді $M \pm m$ для кількісних даних та у вигляді n (%) для якісних даних.

Порівняння кількісних даних проводили за U-критерієм Уїлкоксона-Манна-Уїтніч або критерієм Крскелла-Уолліса для незалежних вибірок та Т-критерієм Уїлкоксона для залежних вибірок.

Порівняння якісних даних проводили за критеріями Хі-квадрат або точним критерієм Фішера для незалежних вибірок та за критерієм Мак-Немара для залежних вибірок [41].

Для проведення кореляційного аналізу при ненормальному розподілі вибірки використовували непараметричний коефіцієнт кореляції рангів Спірмена. Різниця між групами вважалася вірогідною у випадку, коли рівень значущості (p) складав менше, ніж 0,05.

Графічний та статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили з використанням програми STATISTICA 10.0. та бази даних у системі Microsoft Excel 2010.

РОЗДІЛ 3

ДЕМОГРАФІЧНА, КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ОКРЕМО ТА У ПОЄДНАННІ З ХКС

Ревматоїдний артрит - системне запальне захворювання, одна з найбільш поширених форм автоімунного артриту, яка вражає до 1% світової популяції. РА виявляють у всіх країнах світу, у пацієнтів обох статей незалежно від вікової, расової та етнічної приналежності [98, 158]. Ця недуга вражає людей працездатного віку, дебютуючи найчастіше у віці 35-50 років, і спричиняє, незважаючи на лікування, ранню інвалідизацію – 15-16 % хворих упродовж 5 років, і до 90% інвалідизації – при тривалості хвороби 20 і більше років [162].

Хоча РА в першу чергу характеризується ураженням тканин синовіальних суглобів, що з часом призводить до деструкції хрящів і демінералізації кісткової тканини, за цієї патології в організмі часто має місце ряд позасуглобових системних проявів, які сумарно збільшують ризик передчасної смерті хворих у півтора рази [121, 196]. Захворювання серцево-судинної системи відіграють у структурі причин зазначеного явища чільну роль. Наразі, РА визнаний незалежним чинником кардіоваскулярного ризику, згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів [144, 256], а Європейська Ліга проти ревматизму (EULAR) рекомендує множити на 1.5 рівні кардіоваскулярного ризику, прораховані для загальної популяції, у випадку роботи з хворими на РА.

3.1 Результати основних демографічних та клінічно-анамнестичних даних, що характеризують перебіг ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця

За останні десятиліття виявлено переконливі аргументи, які підтверджують патогенетичний, клінічний взаємозв'язки між РА та ССЗ, в результаті чого дані стани розглядають як коморбідні. З одного боку, РА характеризується раннім і швидким розвитком атеросклерозу магістральних судин та суттєво вищим

рівнем смертності від кардіоваскулярних подій. З іншого, РА як автоімунне захворювання характеризується високою активністю системного запального процесу зі збільшенням у крові вмісту білків гострої фази, дисбалансу про- і протизапальних цитокінів, високим рівнем експресії клітинами молекул адгезії з індукуванням атерогенезу, дисліпідемії та інсулінорезистентності навіть за відсутності класичних факторів серцево-судинного ризику.

Збільшений кардіоваскулярний ризик як особливість хворих на РА є мультифакторним і пояснюється збільшеною частотою традиційних факторів ризику у даній популяції лише частково. Хронічне системне запалення та потенційні побічні ефекти терапевтичних засобів, що застосовуються за РА є вагомими і наразі досліджуються. Окрім того, важливими є особливості регіону проживання хворих, рівень життя, харчові і звички і світосприйняття, спосіб життя, рівень стресостійкості і психологічний мікроклімат у родині та соціумі. В даному аспекті, глобальні стратегії можуть носити лише рекомендаційний характер, і мають бути адаптованими до безпосередніх умов популяції, в якій перебувають хворі.

Пацієнтів дослідженого нами контингенту поділено на 2 підгрупи – хворі із РА без супутньої патології ССС та хворі з РА та ХКС. Групи були зіставними за середнім віком хворих - вік пацієнтів з РА + ХКС коливався у межах від 38 до 79 років (середній вік – $61,4 \pm 13,6$ років), хворих на РА – 35-80 років (середній вік – $58,1 \pm 17,6$ років). Детально віковий склад хворих показано на рис.3.1.

Проте, у зазначених підгрупах дебют РА відбувся неодноразово: перші симптоми відзначили у $47,8 \pm 9,12$ років (хворі на РА) та $39,1 \pm 8,01$ роки (хворі на РА та ХКС). Відповідно, спостерігали тенденцію до різної середньої тривалості РА у підгрупах: у хворих на РА і ХКС - $13,9 \pm 6,8$ років, а за ізольованого РА – дещо меншу, $10,8 \pm 5,6$ років (на 22,5%), історію захворювання. При цьому, середній вік хворих на ХКС, що у цей же час перебували на лікуванні у відділенні, склав $66,3 \pm 5,41$ роки. Тобто, зі збільшенням тривалості РА та у хворих, у котрих дана патологія дебютувала раніше, є тренд до раннього, порівняно із загальною популяцією, розвитку ХКС.

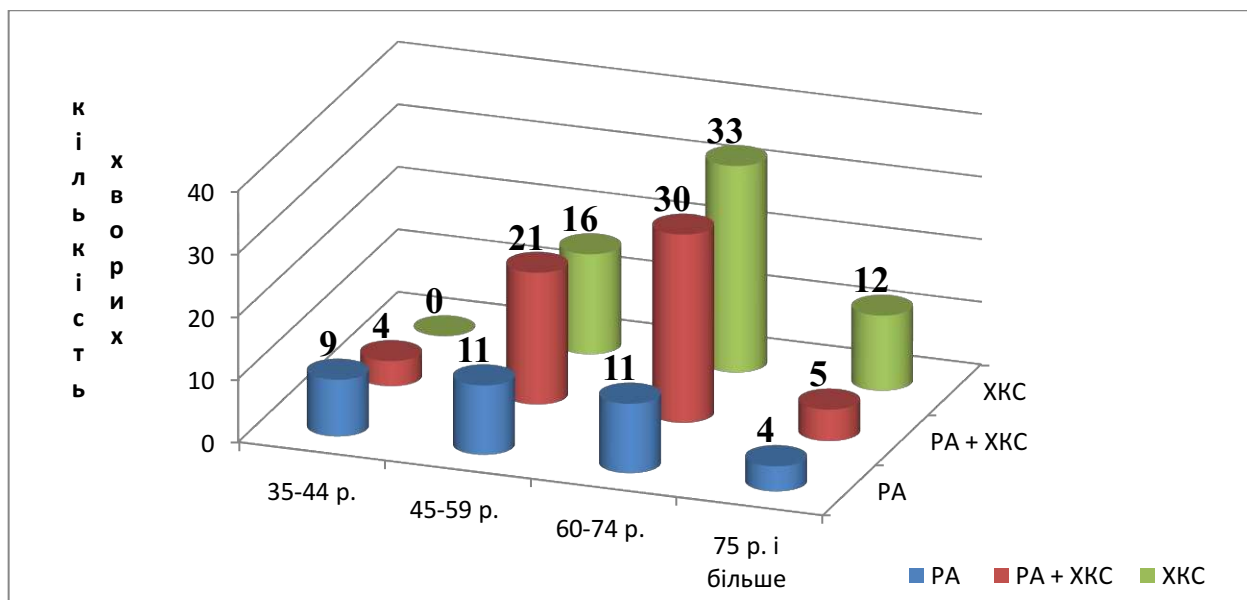


Рис. 3.1 – Кількість випадків PA, PA+ХКС, ХКС серед хворих різного віку

З іншого боку, за наявності PA перші ознаки ХКС виявляються у 6,67% хворих вже у молодому – до 45 років – віці (рис.3.1.). Зі зростанням тривалості захворювання, вірогідно змінювалася і відсоткова кількість пацієнтів, які хворіли на коморбідне поєднання – PA + ХКС (75% пацієнтів, що страждають на PA понад 10 років (рис. 3.2.), мали діагностовано ХКС; за ізолюваної PA більшість хворих – сумарно 58% - не мала на момент поступлення до лікарні діагностованої ХКС.

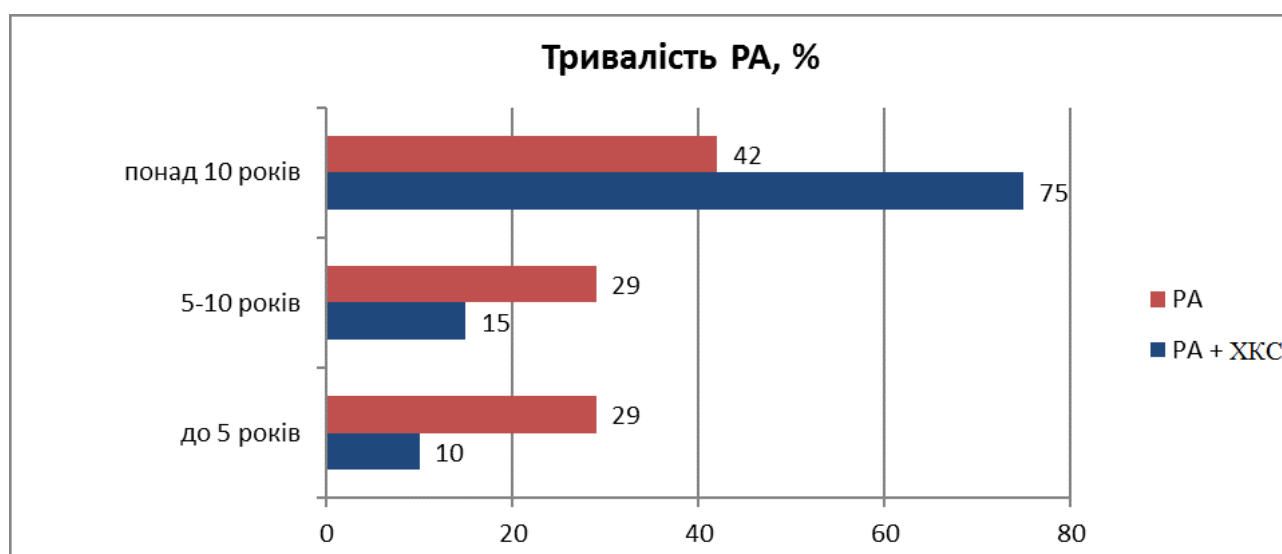


Рис. 3.2 – Кількість випадків PA, PA+ХКС, ХКС серед хворих з різною тривалістю PA

Дане спостереження узгоджується з виявленими особливостями РА: так, показано, що в цілому, ризик розвитку і прогресування атеросклерозу за РА зростає більш ніж вдвічі, і є співставимим з діабетом [56]. Паралельно, ризик розвитку ХКС зростає навіть на ранніх стадіях РА, при тривалості симптомів до 1 року [257].

Кількість хворих, які досягли старечого віку за наявності РА – з чи без ХКС - в обстеженій популяції Буковини більш, ніж удвічі менша, ніж серед хворих на ССЗ, що відповідає світовим спостереженням про те, що смертність за РА у віці до 75 років майже на 70% вища, ніж у загальній популяції (рис.3.2.). Причинами ранньої смертності у світі вважають в першу чергу, кардіоваскулярні події (за різними даними 32%-48), які скорочують тривалість життя на 6-7 років (1-2,6).

І серед хворих на РА, і на поєднання РА + ХКС, переважали особи з серопозитивним варіантом захворювання (понад 75%), таб. 3.1.

Обидві підгрупи – РА і РА+ХКС - виявилися репрезентативними за частотою виявлення певної рентгенологічної стадії РА, функціональним класом і частотою системних проявів РА (таб. 3.1).

Таблиця 3.1 – Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=95) залежно від рентгенологічного ступеня та порушення функції суглобів

	РА + ХКС, n= 60	РА, n= 35	p
Серопозитивний варіант	45 (74,6%±5,6%)	28 (80%±7,6%)	0,70
Серонегативний варіант	15 (25,4%±7,6%)	7 (20%±6,4%)	0,37
Ro I ст.	4 (6,6%±2,3%)	2 (5,7%±3,9%)	0,58
Ro II ст.	32 (53,4%±6,5%)	17 (48,6%±8,4%)	0,89
Ro III ст.	24 (40,0%±6,3%)	14 (40,0%±8,3%)	1
ПФС I ст.	4 (6,7%±3,2%)	5 (14,3%±5,9%)	0,22
ПФС II ст.	38 (63,3%±6,2%)	21 (67,7%±7,4%)	0,91
ПФС III ст.	18 (30,0%±5,9%)	5 (14,3%±5,9%)	0,08
РФ	19,3±1,2	17,8±1,6	p>0,05

Примітка: n – кількість хворих, p – вірогідність різниці між групами РА + ХКС і РА

Аналіз клінічних даних виявив, що обидві підгрупи – РА і РА +ХКС – включали хворих із приблизно однаковим переліком скарг та клінічних проявів РА (таб. 3.2.), що робить їх репрезентативними.

Таблиця 3.2 – Частота прояву скарг та виявлення змін суглобів у хворих на РА та РА + ХКС

Скарги	РА та ХКС, n=60	РА, n=35	p
Суглобовий біль	53 (88,3%±4,1%)	32 (91,4%±4,7%)	0,635
Деформації суглобів	14 (23,3%±5,5%)	6 (17,1%±6,4%)	0,475
Набряклість суглобів	21 (35,0%±6,2%)	12 (34,3%±8,0%)	0,944
Локальна гіпертермія	2 (3,3%±2,3%)	4 (11,4%±5,4%)	0,118
Обмеження рухливості	30 (50,0%±6,5%)	18 (51,4%±8,4%)	0,893
Ранкова скутість	50 (83,3%±4,8%)	29 (82,9%±6,4%)	0,952
Утруднення ходи	29 (48,3%±6,5%)	17 (48,6%±8,4%)	0,982

Примітка: n – кількість хворих, p – вірогідність різниці між групами РА + ХКС і РА

Також, в обох підгрупах більшість склали пацієнти з високою активністю процесу. Проте, у підгрупі хворих на РА + ХКС усереднений індекс активності хвороби DAS28 був вищим, ніж у хворих на ізольований РА. (рис. 3.3) – він склав у підгрупах відповідно $5,4 \pm 0,31$ та $4,9 \pm 0,19$.

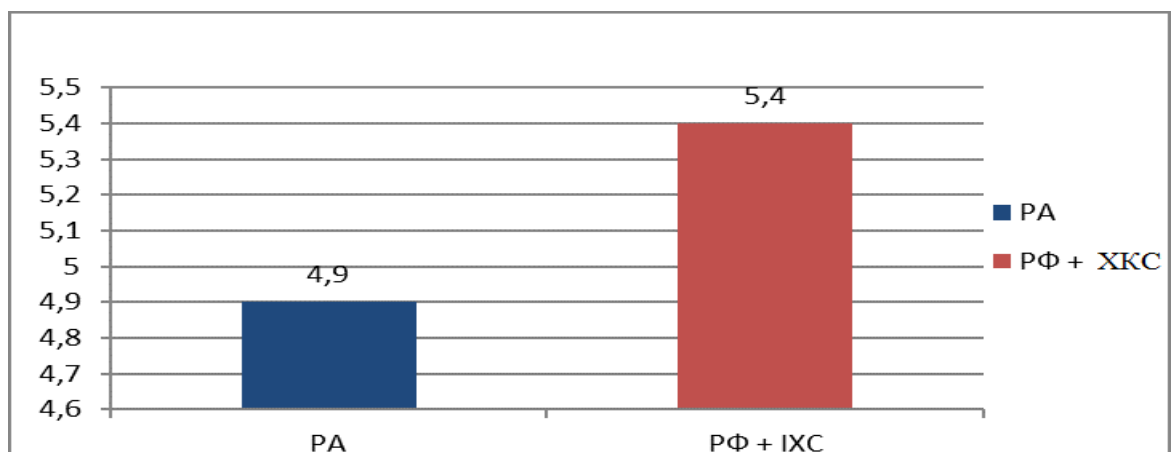


Рис. 3.3 – Індекс DAS28 у хворих на РА та РА з ХКС

Також, за поєднаної патології відсоток хворих із високою активністю був вірогідно вищим, ніж окремо за РА (відповідно, $77,2 \pm 7,82\%$ та $54,6 \pm 8,76\%$). Тому ми оцінили окремо клінічні та лабораторні показники, які є маркерами активності РА і входять до даного інтегрального показника, у підгрупах з РА + ХКС та РА.

Так, частота ураження тих чи інших суглобів була приблизно однаковою у групах хворих з РА + ХКС та РА, роблячи ці групи повністю репрезентативними щодо локалізації патологічного процесу (таб. 3.3).

Таблиця 3.3 – Частота ураження суглобів різних груп у хворих на ревматоїдний артрит

Суглоби	РА та ХКС, n=60	РА, n=35	p
Плечові	18 (30,0% $\pm$ 5,9%)	12 (34,3% $\pm$ 8,0%)	0,66
Ліктьові	32 (53,3% $\pm$ 6,4%)	16 (45,7% $\pm$ 8,4%)	0,47
Променево-зап'ясткові	43 (71,7% $\pm$ 5,8%)	26 (74,3% $\pm$ 7,4%)	0,78
П'ясно-фалангові	46 (76,7% $\pm$ 5,5%)	27 (77,1% $\pm$ 7,1%)	0,95
Міжфалангові	46 (76,7% $\pm$ 5,5%)	27 (77,1% $\pm$ 7,1%)	0,95
Проксимальні міжфалангові	46 (76,7% $\pm$ 5,5%)	27 (77,1% $\pm$ 7,1%)	0,95
Колінні	48 (80,0% $\pm$ 5,2%)	27 (77,1% $\pm$ 7,1%)	0,74
Гомілково-ступневі	45 (75,0% $\pm$ 5,6%)	27 (77,1% $\pm$ 7,1%)	0,81

Примітка: n – кількість хворих, p – вірогідність різниці між групами РА + ХКС і РА

Проте, аналіз КБС та КНС у кожного пацієнта виявив відмінності у групах з РА і РА + ХКС. У хворих на ізольований РА без супутньої патології ССС виявлено 6-11 (95% СІ) болючих суглобів (медіана – 9,0 [7,0; 10,5]), що було достовірно менше, ніж у хворих на РА + ХКС (кількість уражених суглобів – 10-21, медіана – 16,0 [12,0; 18,0] ($p < 0,05$)). Аналіз середніх величин показав таку ж

закономірність – $8,4 \pm 2,6$ болючих суглобів за РА та $14,5 \pm 3,3$ - за РА + ХКС (рис. 3.4).

Також, важливою ознакою загострення та активності РА є тривалість ранкової скутості у суглобах. У хворих обох підгруп відзначали скутість суглобів у межах однакового часового проміжку: вона становила $150,0 \pm 10,1$ хвилин (РА) та $155,6 \pm 12,3$ хвилин (РА+ХКС).

Вміст СРБ у крові хворих з РА та РА + ХКС відрізнявся достовірно: так, він склав $5,4 \pm 0,22$ у хворих на поєднану патологію, що було на 54,3% вище, ніж за ізольованого РА ($3,5 \pm 0,2$; $p < 0,05$).

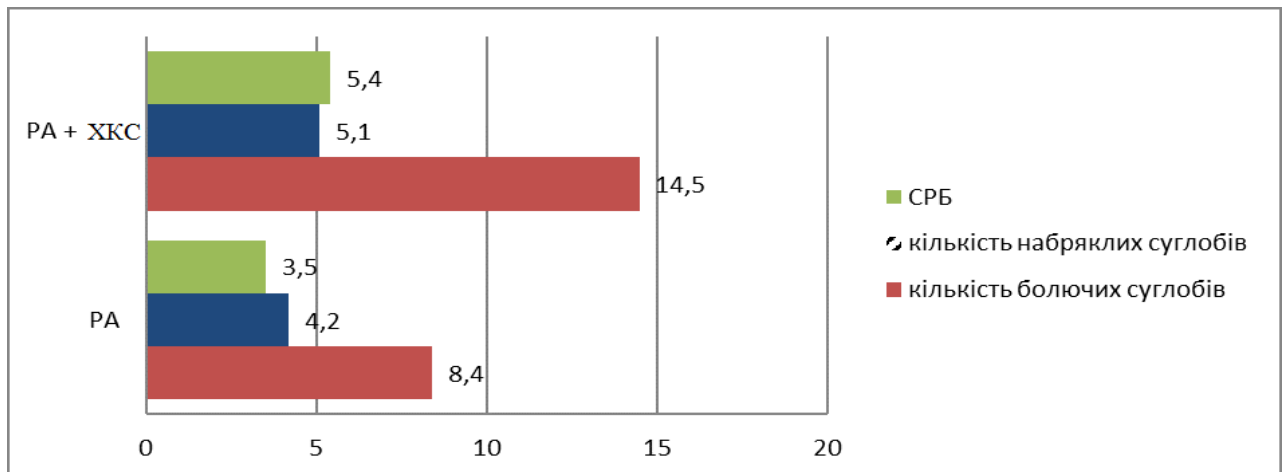


Рис. 3.4. Кількість набряклих та кількість болючих суглобів, вміст С-реактивного білка у крові хворих на РА та РА + ХКС.

Таким чином, можна зробити висновок, що ранній початок та більша тривалість РА супроводжуються раннім розвитком супутнього ХКС у хворих Північної Буковини, яка може виявлятися у даного контингенту вже у молодому – до 45 років – віці. Різна КБС та ШОЕ навіть за однакової КНС у хворих обох досліджуваних підгруп можуть бути ознакою однакового внеску больового та запального компонентів у вищий індекс активності захворювання DAS28 у хворих із поєднаною патологією.

3.2. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця

Серед чинників, які опосередковують підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих з РА, рядом досліджень визначено гіперглікемію (зокрема, на фоні тривалого прийому стероїдів) і дисліпідемію. Рівень ліпідів крові - загального холестеролу та ліпопротеїнів низької щільності - під час активної фази хвороби буває зниженим, хоча при цьому зберігається високий ризик розвитку ускладнень. Незважаючи на значний прогрес у розумінні ряду аспектів патогенезу як РА, так і ХКС (спільні медіатори запального процесу, активація вільнорадикальних процесів в організмі, зміни складу і функціонування ліпопротеїнів та ендотеліальна дисфункція), механізми, що пов'язують ці два стани, призводячи до взаємообтяжливого перебігу, залишаються зрозумілими не до кінця [116].

Зростає доказова база на підтримку гіпотези про те, що імунна система задіяна у процесах патогенезу ССЗ, а високий рівень медіаторів запалення стимулює процеси атерогенезу. Наразі світовою спільнотою накопичена значна наукова база даних щодо асоціації гіперліпідемії і РА. Проте, досягнення медицини та фармакології останніх років, успіхи у лікуванні ряду захворювань внутрішніх органів, створення принципово нових лікарських засобів визначає необхідність регулярного моніторингу рівня ліпідів крові в окремо взятих популяціях принаймні раз у десятиріччя [80, 282].

Перехресні реакції за участі чинників генезу захворювання, зміна процесу обміну речовин та регуляції фізіологічних функцій під впливом лікування супутньої нозології не є звичайною сумою біохімічних та фізіологічних явищ, які лежать в основі прогресування кожного захворювання окремо. Розробка стратегії лікування поєднаної патології – РА і ХКС – повинна базуватися на глибокому та всебічному дослідженні контингенту із коморбідними станами, і має враховувати значну кількість факторів, включаючи перебіг фонових станів, вплив медикаментів, що входять до складу базових терапевтичних комплексів.

Усім пацієнтам перед початком лікування було проведене комплексне біохімічне обстеження крові та загальний аналіз крові. Всі середні показники у підгрупах хворих з РА, ХКС та РА + ХКС не перевищували значень, які відповідають референтним, та не відрізнялися вірогідно у хворих різних підгруп. Будь-яких достовірних відмінностей при порівнянні значень клінічних біохімічних показників у хворих на РА та пацієнтів з РА + ХКС не виявлено. (таб. 3.4), Так само, при порівнянні значень у хворих на РА+ ХКС та ХКС - вірогідних відмінностей не виявлено, що свідчить про належний підбір хворих для дослідження - добру компенсацію супутньої патології в обох порівнюваних підгрупах і відсутність клінічно значимих ускладнень.

Проведене нами дослідження ліпідного спектру крові виявило контингент пацієнтів із ознаками гіперліпідемії, яка раніше не була діагностована і/або коригована. Відсоток хворих з порушеннями ліпідного спектру був різним у кожній із досліджених підгруп. Виявлено вірогідну різницю між кількістю хворих з ознаками попередньо не діагностованої гіперліпідемії серед хворих на РА і РА+ХКС. При цьому, спостерігали залежність від тривалості захворювання (чим довше пацієнт хворів, тим вищий відсоток виявлення порушень ліпідного спектру) та віку хворих (рис.3.5). Отримані дані співпадають із рядом спостережень авторів, які підтверджують наявність субклінічного атеросклерозу і доцільність його ранньої детекції у хворих на ранні стадії РА без історії ССЗ у минулому [146].

Мінімальна частота виявлення гіперліпідемії була характерна для пацієнтів із РА молодого віку / тривалістю хвороби до 5 років; максимальна (100% обстежених) – у підгрупі РА, що тривало понад 10 років, хворих поєднаним РА і ХКС вже після 5 років хвороби.

Простежувалася і вікова залежність частоти виявлення ознак гіперліпідемії: так, у хворих на РА без супутніх ССЗ відсоток виявлення гіперліпідемії перевищив 90 у хворих літнього віку і склав 100% лише у старечому віці. Поєднана патологія РА і ХКС характеризувалася зростанням частки хворих із гіперліпідемією: більш ніж вдвічі – в молодому віці, на третину – у хворих

середнього віку, і по досягненню 60-річчя всі обстежені нами хворі мали прояви гіперліпідемії (рис. 3.5).

Таблиця 3.4 – Результати біохімічних досліджень у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця до лікування

Показник	РА + ХКС	РА	ХКС	p ₁	p ₂
Загальний білок	67,6±1,2	67,1±1,8	68,1±1,2	p>0,05	p>0,05
Альбумін	40,3±0,8	40,3±1,2	40,8±0,9	p>0,05	p>0,05
Глобулін	27,3±0,7	26,8±1	27,4±0,6	p>0,05	p>0,05
Білірубін загальний	13,1±0,9	11,4±1,1	15,1±1,1	p>0,05	p>0,05
Прямий білірубін	2,6±0,3	2,1±0,3	2,4±0,2	p>0,05	p>0,05
Непрямий білірубін	10,5±1,7	9,1±1	12,7±1	p>0,05	p>0,05
Залізо	18,5±0,9	18,1±1,3	18±0,8	p>0,05	p>0,05
АлАТ	27±3,1	31,1±5	26,5±2,4	p>0,05	p>0,05
АсАТ	22,1±1,6	23,9±2,6	21,8±2	p>0,05	p>0,05
ЛДГ	266,8±19,4	264,1±20,7	303,4±17,8	p>0,05	p>0,05
Лужна фосфатаза	88,6±3,4	88,2±4,3	89±3,4	p>0,05	p>0,05
Амілаза	58,4±4,6	55,9±4,6	59,9±4,9	p>0,05	p>0,05
ГГТП	73±6,6	70,2±8,3	82,9±6,3	p>0,05	p>0,05
Са	2,4±0,1	2,5±0,1	2,4±0,1	p>0,05	p>0,05
Фосфор	1,3±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	p>0,05	p>0,05
Mg	0,8±0	0,8±0	0,8±0	p>0,05	p>0,05
Сечовина	6,6±0,4	6,5±0,4	9,4±0,6	p>0,05	p<0,01
Креатинін	82,4±3,3	86,3±4,6	107,5±7	p>0,05	p<0,01
Сечова к-та	391,1±14,2	414,1±19,1	466,1±11,8	p>0,05	p<0,01
Глюкоза	5,73±1,14	5,47±0,71	6,07±1,03	p>0,05	p>0,05

Примітка: n – кількість хворих, p₁ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА і РА+ХКС ; p₂ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на ХКС і РА+ХКС

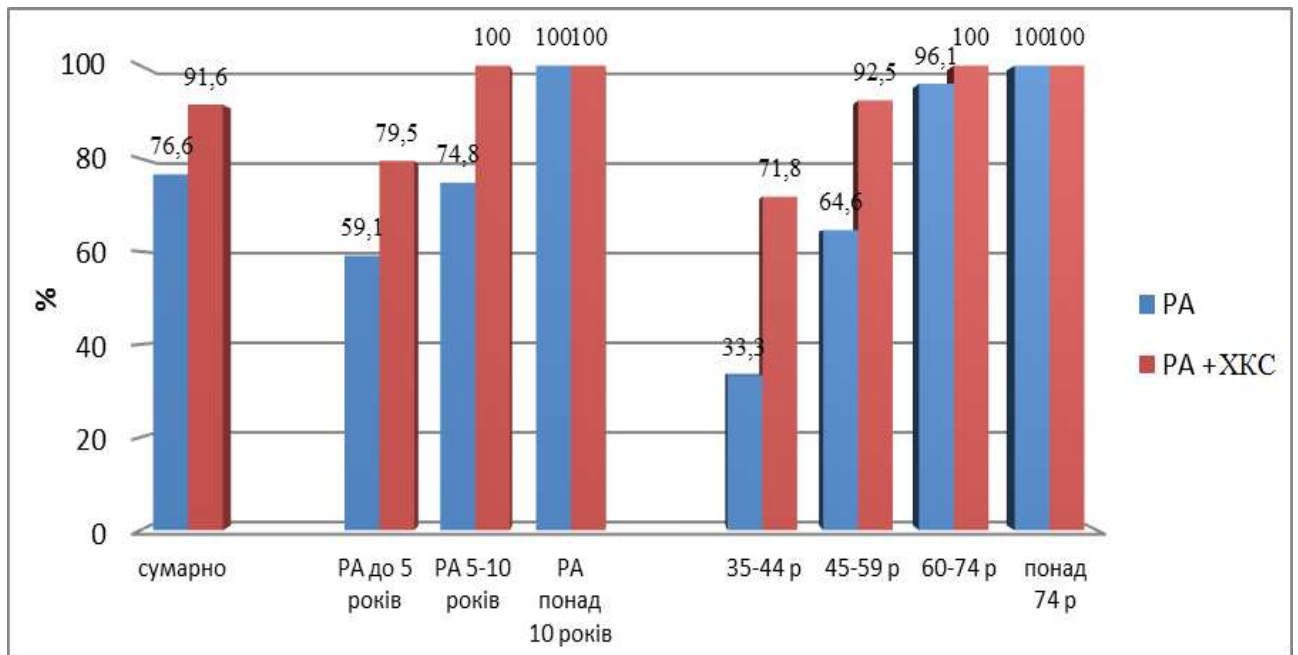


Рис.3.5 – Частота вперше виявленої гіперліпідемії у пацієнтів досліджуваних груп.

Найсуттєвіші зміни виявлено при аналізі рівнів загального холестеролу, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ, коефіцієнту атерогенності. Показники вмісту тригліцеринів крові мали лише тренд до збільшення у підгрупі хворих є поєднаною нозологією, який не був підтверджений статистично (таб.3.5).

Частота гіперхолестеринемії (загальний холестерол понад 5,0 ммоль/л) склала 43,4% у популяції хворих на РА, та 57,6% у хворих на РА + ХКС. Рівні ХС ЛПНЩ перевищували 3,0 ммоль/л у 62,7% хворих на РА та у 81,2% хворих на РА+ХКС. Кількісний вміст ХС ЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л виявлений у 22,9% хворих на РА та у 39,6% хворих на РА + ХКС. Вміст тригліцеридів крові перевищував верхню межу допустимого значення – 1,7 ммоль/л – лише у кожного третього хворого на РА, і більш ніж у половини хворих на РА + ХКС.

Таблиця 3.5 – Показники ліпідограми хворих на ревматоїдний артрит – окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Показник	РА + ХКС, n=60	РА, n=35	ХКС, n=61	p ₁	p ₂
Холестерин загальний, ммоль/л	6,7±0,31	6,1±0,28	5,5±0,11	p>0,05	p<0,01
ХС ЛПВЩ ммоль/л	1,1±0,11	1,5±0,12	1,3±0,04	p<0,05	p>0,05
ХС ЛПНЩ ммоль/л	4,2±0,22	3,7±0,20	4,0±0,21	p<0,05	p>0,05
Коефіцієнт атерогенності, од	4,5±0,41	3,4±0,33	3,3±0,20	p<0,05	p<0,01
Тригліцериди ммоль/л	2,6±0,22	2,4±0,25	2,0±0,17	p>0,05	p<0,01

Примітка: n – кількість хворих, p₁ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА і РА+ХКС, p₂ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на ХКС і РА+ХКС.

Детальне дослідження ліпідного спектру крові дозволило встановити ряд особливостей.

У хворих на РА+ХКС спостерігали тенденцію до вищих значень загального холестеролу, порівнюючи із пацієнтами, у яких діагностовано РА без ССЗ, - на 9,9%; проте, вона не була підтверджена статистично. Визначався тренд до поступового збільшення вмісту загального холестеролу крові по мірі збільшення тривалості захворювання як у групі хворих з РА, так і з поєднаною патологією, хоча він і не знайшов статистичного підтвердження (рис.3.6). Так, різниця вмісту загального холестеролу у хворих на РА в двох крайніх групах - з тривалістю хвороби до 5 і більше 10 років складала 14,2%. Відмінність була більш вираженою у групі хворих із РА + ХКС, сягнувши 20,3%.

У групі хворих молодого віку з РА рівень загального холестеролу перевищував нормальні значення найменше – склавши 5,3±1,14 ммоль/л. у старших вікових групах він поступово зростав, сягнувши позначки в 6,6±2,02 ммоль/л. Проте, дане значення було дещо меншим за усереднений вміст загального холестерину крові у хворих на поєднану патологію.

У пацієнтів з РА+ХКС спостерігалась подібна закономірність, проте, показники загального холестеролу у всіх вікових підгрупах були вищими (хоч дані і не підтверджені статистично) за показники хворих на ізольований РА.

Рівень загального холестеролу у контрольної підгрупи - хворих на ХКС - був меншим за показники хворих на РА і РА+ХКС. Очевидно, це можна пояснити фактом більш ретельного призначення гіполіпідемічних засобів даному контингенту пацієнтів.

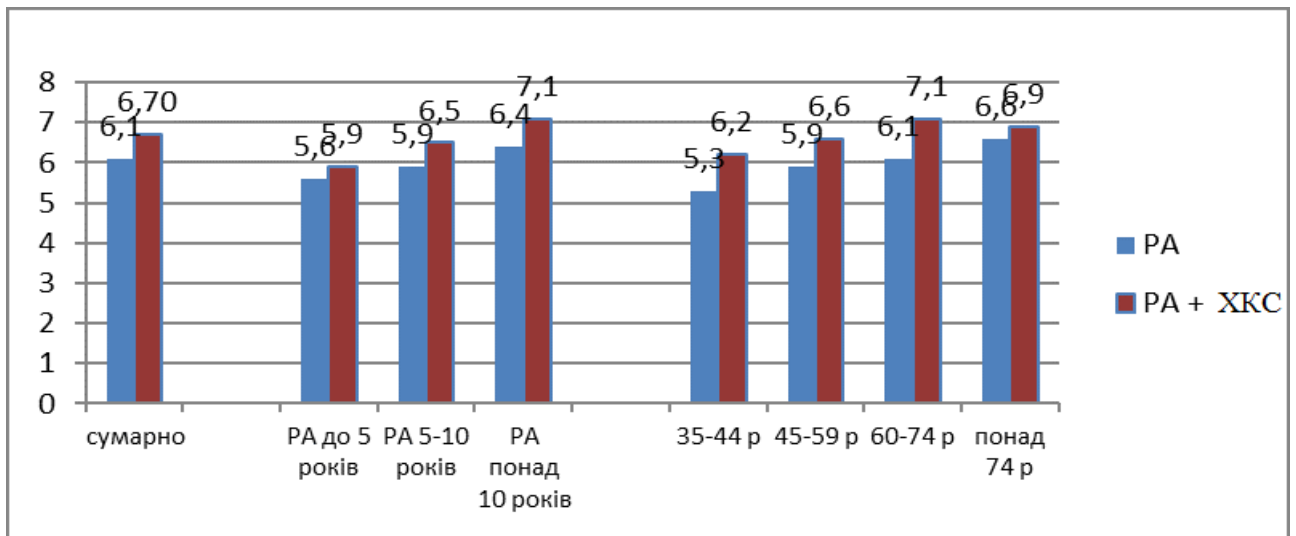


Рис. 3.6 – Загальний холестерол крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без ХКС залежно від віку та тривалості захворювання

Дослідження вмісту у крові хворих ХС ЛПНЩ виявило вірогідну різницю – збільшення на 13,5% ($p < 0,05$) у хворих на поєднання РА+ХКС (таб.3.5). Достовірних відмінностей вмісту в крові хворих ХС ЛПНЩ в межах підгруп з однаковою тривалістю РА, а також підгрупами хворих різних вікових груп не виявили, хоча і виявляли тенденцію, аналогічну до описаної для вмісту в крові загального холестеролу: концентрація ХС ЛПНЩ в крові хворих з поєднанням РА + ХКС з більшою тривалістю РА була вищою, ніж у хворих з ізольованим РА (рис. 3.7).

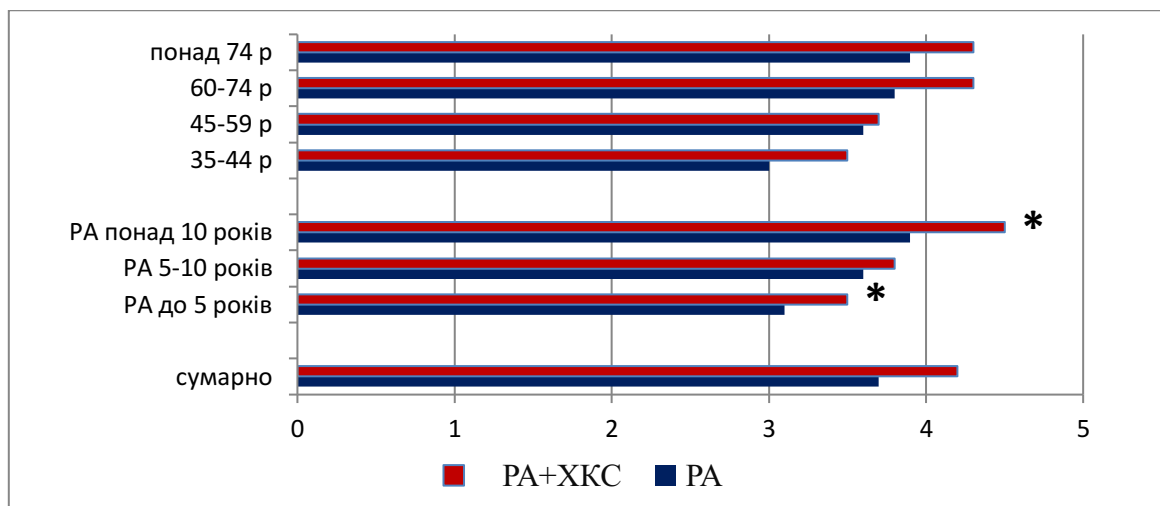


Рис. 3.7 – Вміст ХС ЛПНЩ крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без ХКС залежно від віку та тривалості захворювання

Найбільше відрізнявся вміст ХС ЛПНЩ у хворих із меншою (до 5 років) і значною (понад 10 років) тривалістю основного захворювання: різниця між рівнями показника у хворих на РА і РА+ХКС склала, відповідно, 12,9% та 15,3%.

У хворих на РА молодого віку вмісту крові ХС ЛПНЩ відповідав верхній межі нормальних значень, і перевищував на 12,4% цю межу у хворих на поєднання РА+ХКС. В інших вікових групах різниця між показниками хворих на РА і РА+ХКС складала менше 10%.

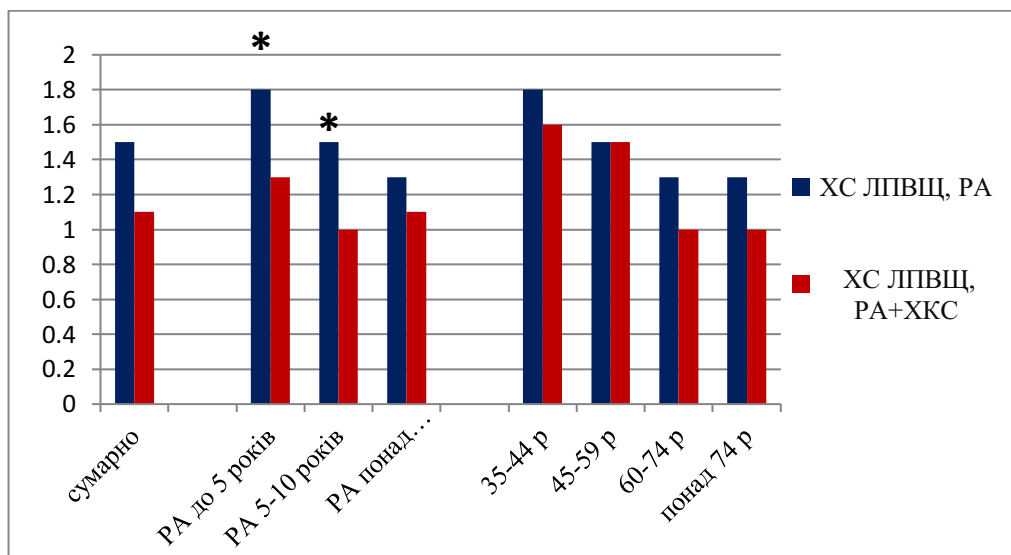


Рис. 3.8 – Вміст ХС ЛПВЩ крові хворих на ревматоїдний артрит з та без ХКС залежно від віку та тривалості захворювання

Достовірні відмінності між групами хворих з РА і РА+ ХКС до лікування встановлено і для вмісту у крові ХС ЛПВЩ. Вміст ХС ЛПВЩ значно (26,6%) зменшувався у хворих із поєднанням РА і ХКС (рис. 3.8).

Аналіз динаміки показника ХС ЛПВЩ у хворих на РА залежно від тривалості захворювання виявив, що зміни суттєві у всіх підгрупах – до 5, 5-10 і більше 10 років тривалості РА. Проте, дана зміна – 27,7% і 33,5% - підтверджена статистично ($p \leq 0,05$) лише у групах з тривалістю РА (та РА+ХКС) до 5 років і 5-10 років відповідно.

Вікова залежність ХС ЛПВЩ у крові хворих виявлялася слабше: зменшення показника на 11,1% виявлено у хворих молодого віку, і воно не було підтверджено статистично. У групі людей середнього віку вміст ХС ЛПВЩ у крові не відрізнявся; і у старших вікових групах різниця склала 23,3% (теж не підтверджено статистично).

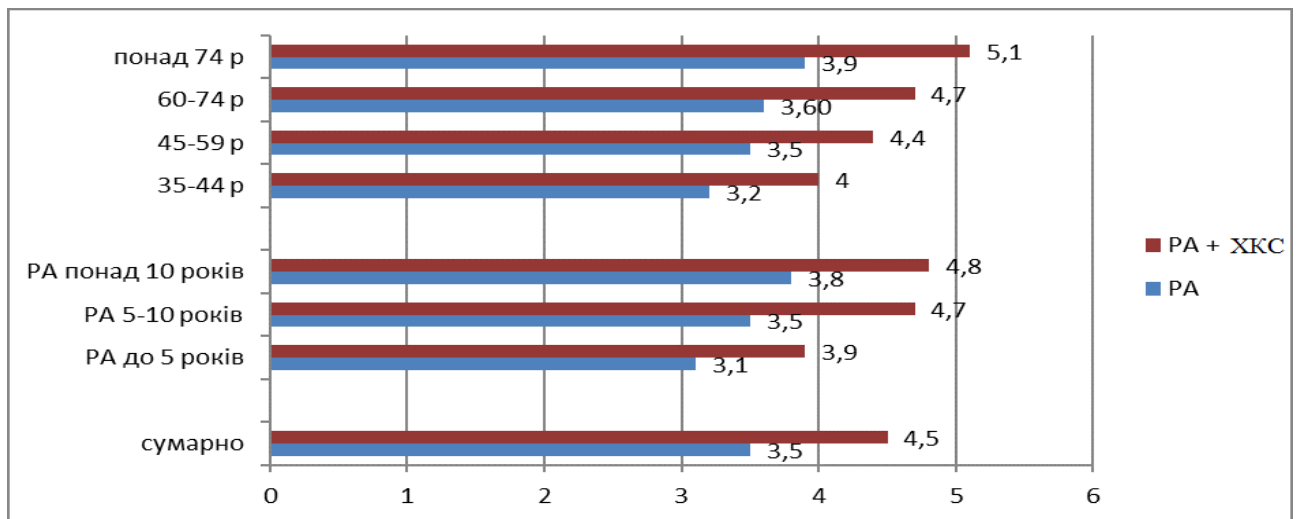


Рис. 3.9 – Коефіцієнт атерогенності хворих на ревматоїдний артрит з та без ХКС залежно від віку та тривалості захворювання.

Коефіцієнт атерогенності був меншим порогового значення у підгрупах хворих на РА молодого та середнього віку, і з тривалістю хвороби до 5 років (рис.3.9). Проте, збільшення тривалості РА та віку супроводжувалося і збільшенням показника, а з ним – і зростанням ризику прогресування ССЗ. У всіх вікових підгрупах, а також за будь-якого із розглянутих варіантів тривалості захворювання у хворих із поєднанням РА і ХКС коефіцієнт атерогенності ліпідів

перевищував 3,5, і у більшості випадків (окрім підгрупи хворих, де захворювання тривало понад 10 років) відрізнявся від значень, виявлених у хворих на РА без супутніх ССЗ. Його зростання склало 25,8%; 34,3% та 26,3% у групах, де РА тривав 5; 5-10 та понад 10 років відповідно.

Виявлено вірогідні відмінності індексу атерогенності у хворих на РА та РА+ХКС і у залежності від віку. Так, у молодих хворих показник за наявності супутнього ХКС зростав на 25,0%; у середнього віку – на 25,7%; у старшого і похилого віку – на 30,5 та 30,8% відповідно.

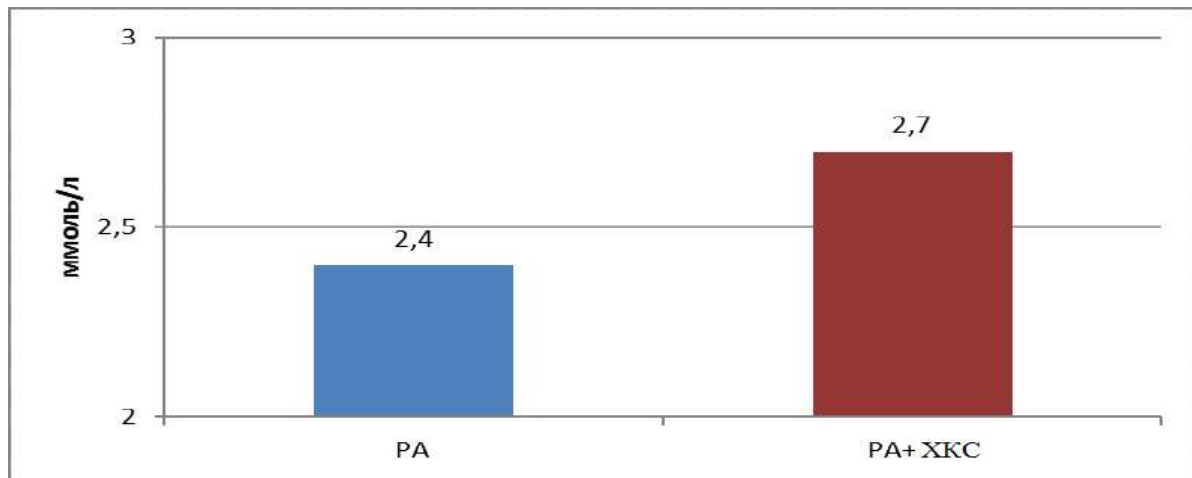


Рис. 3.10 – Вміст тригліцеридів крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без ХКС

У хворих із поєднанням РА і ХКС спостерігалися вищий вміст триацилгліцеролів: на 12,5%, ніж у хворих на РА, та на 30,1% - у хворих з ХКС; чіткого тренду взаємозв'язку з віком хворих та тривалістю захворювання, як і достовірних відмінностей між підгрупами – не виявлено. (таб. 3.5, рис.3.10).

Таким чином, і серед хворих на РА без супутніх ССЗ, і за поєднання РА + ХКС, виявляється високий відсоток пацієнтів з гіперліпідеміями, найчастіше діагностується підвищення рівня ХС ЛПНЩ. У хворих на РА з супутньою ХКС достовірно вищі показники вмісту загального холестеролу і ХС ЛПНЩ у крові, та достовірно менший вміст ХС ЛПВЩ, порівняно з хворими на РА. Дані зміни виражені найбільше у хворих, які хворіють на РА до 10 років, тобто, збільшення тривалості захворювання нівелює дану різницю; а також, підтверджені статистично у хворих молодого та середнього віку. Зростання індексу

атерогенності вище 3.5 у хворих молодого та середнього віку за поєднання РА і ХКС свідчить про вищий ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень у даних вікових групах, та потребує ретельнішої уваги фахівців.

3.3. Показники ендотеліальної дисфункції та імунологічної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит з та без хронічного коронарного синдрому

Рання ефективна діагностика супутньої серцево-судинної патології у хворих на РА потребує чутливих біомаркерів, які б виявляли не лише підґрунтя – атеросклеротичний процес на фоні гіперліпідемії, а й допомагали б оцінити ступінь ендотеліальної дисфункції, адже наразі питанням виявлення її у поєднаній кардіоревматологічній практиці приділяється недостатньо уваги [106].

Біомаркери – це вимірювані індикатори певних фізіологічних та патологічних процесів, які можуть існувати на різних рівнях – від біохімічних до молекулярно-генетичних. За останні роки вченими ідентифіковано багато молекул, які претендують на роль біомаркерів і мають високу чутливість чи специфічність; але їхнє визначення потребує дороговартісного устаткування, спеціальних умов зберігання та обробки взірців. а тому подальші дослідження у даному напрямку зберігають свою актуальність [238].

Незважаючи на велику кількість досліджень, які верифікували роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) за РА та окремо за ХКС, дотепер проведено малу кількість досліджень щодо взаємного впливу та взаємообтяження у випадку їхнього поєднання.

Доведено, що ушкодження ендотелію судинної стінки ініціює атеросклеротичний процес. Денудація ендотелію артерій порушує бар'єрні властивості судинної стінки, і внаслідок цього, зростає її проникливість для складових плазми крові - ЛП, альбумінів, фібриногену; всі ці молекули інфільтрують інтиму судин, і розвивається ліпоїдоз [33].

Доведено, що функції ендотелію порушуються раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу. В даний час, ЕД вважається предиктором високого ризику ССЗ [33, 133]. Значну роль у регулюванні фізіологічних процесів, які відбуваються в організмі, відіграє монооксид азоту NO. Найголовнішим ефектом NO є вазодилатація, але він також сповільнює проліферацію та міграцію гладком'язових клітин, запобігає процесу окиснення ХС ЛПНЩ, гальмує агрегацію та адгезію формених елементів крові в ендотеліальних клітинах, знижує вивільнення ряду факторів росту, ендотеліну, ангіотензину II, запобігаючи формуванню пінистих клітин у судинній стінці і прогресуванню атеросклерозу. Доведено подвійну роль монооксиду азоту у патогенезі РА, а саме, зазначено, що надвисокий його вміст провокує загострення шляхом ампліфікації процесів вільнорадикального пошкодження молекул у тканинах хворих.

ЕД проявляється і збільшенням рівня прокоагулянтних і судиннозвужуючих факторів. При цьому медіатори імунзапального процесу - інтерлейкін 1β , 6, TNF α - за участю факторів росту координують клітинні взаємодії та модулюють функцію клітин в осередку атеросклеротичного ураження, сприяють накопиченню вільних радикалів, активації протеїназ і цим самим підтримують активне запалення як у стінці артерій, так і потенціюючи загострення та активний перебіг запальних процесів у віддалених від судинного русла локусах [45, 191].

Оцінку ЕД проведено шляхом дослідження системи NO при РА за визначенням вмісту у крові продукту NO-синтази - кінцевих метаболітів NO $_2^-$ і NO $_3^-$. Думки вчених щодо інтерпретації змін даних показників при ЕД різні: зниження NO трактується авторами як виснаження вазодилаторних систем, у інших дослідженнях виявляють збільшення вмісту нітратів і нітритів, що розглядається як компенсаторна реакція на подразнення ендотелію або й наслідок надмірної активації вільнорадикальних процесів [85, 131, 265].

Монооксид азоту (NO) перетворюється в ході окиснювально-відновних реакцій L-аргініну за участю двох ізоформ - конститутивної (ендотеліальної) та

неконститутивної(індуцибельної) NO-синтази. Основними ланками циклу перетворень NO є окиснення NO до нітриту (NO_2^-) та нітрату (NO_3^-), розклад нітрозотіолів, утворення пероксинітриту (ONOO^-) з наступним нітросилуванням протеїнів, а також відновлення NO_2^- та NO_3^- нітрит- та нітратредуктазами, відповідно [33, 298]. Його фізіологічною дією є вазорелаксація і атеропротекція [31]; цитотоксична дія NO визначається утворенням ONOO^- , NO_2^- та NO_3^- , які є сильними окисниками.

Токсичність стабільних метаболітів зростає при низьких значеннях pH та під впливом мієлопероксидази лейкоцитів, тобто, є найбільш вираженою у випадку існування вогнищ запалення у організмі. Доведено асоціацію між вираженістю системного запалення та синтезом NO у хворих на РА, а тому дослідження вмісту продуктів його метаболізму потребує уваги і може бути інтерпретованим як у аспекті порушення фізіологічних ефектів, так і кумуляції пошкоджуючих [25, 31, 146].

Таблиця 3.6 – Вміст кінцевих продуктів метаболізму монооксиду азоту у хворих на РА і РА+ХКС до лікування

Хворі	NO_2 , мкмоль/л	NO_3 , мкмоль/л
РА та ХКС	$5,2 \pm 0,12$	$14,2 \pm 1,64$
РА	$6,1 \pm 0,31$	$16,8 \pm 1,33$
ХКС	$7,1 \pm 1,04$	$12,3 \pm 2,01$
контроль	$4,3 \pm 0,61$	$13,0 \pm 1,48$
p_1	$p > 0,05$	$p > 0,05$
p_2	$p > 0,05$	$p < 0,05$
p_3	$p < 0,05$	$p < 0,05$
P_4	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка: n – кількість хворих, p_1 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА і РА+ХКС ; p_2 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на ХКС і РА+ХКС, p_3 – вірогідність змін при порівнянні даних контрольної групи

і хворих на РА, p_4 – вірогідність змін при порівнянні даних контрольної групи і хворих на РА+ХКС

При дослідженні рівнів обох метаболітів азоту у крові хворих на РА з та без супутнього ХКС виявлено однакові особливості: в обох підгрупах хворих рівень нітритів і нітратів достовірно підвищений, ніж у здорових людей (таб.3.6). Вміст нітритів у крові був вірогідно більшим на 20,9% і 41,8% відповідно для хворих на РА+ХКС та РА; вміст нітратів у хворих на РА окремо та у поєднанні з ХКС вірогідно перевищував значення здорових осіб на 16,9% і 29,2% відповідно.

При цьому, достовірних відмінностей між рівнями метаболітів у хворих на РА та РА + ХКС не виявлено, але спостерігалася тенденція до меншого вмісту нітритів (14,7%) та нітратів (15,4%) крові у хворих на РА + ХКС порівняно зі значеннями, зафіксованими у хворих на РА без супутньої патології ССЗ.

В обох підгрупах з РА показники нітратів і нітритів крові перевищували достовірно значення групи хворих з ХКС без супутньої патології опорно-рухового апарату.

Аналіз вмісту метаболітів NO у крові хворих залежно від тривалості захворювання виявив лише тренди, які не набули статистичного підтвердження. Рівень нітратів і нітритів крові у обох підгрупах був найменшим при меншій тривалості захворювання, хоча у кожній з підгруп показники були вищими за значення контрольної підгрупи, яка включала здорових людей (рис.3.11).

Показники дещо зростали і набували максимуму (окрім рівня нітратів у хворих на РА + ХКС) у підгрупі, яка страждала на РА і РА + ХКС 5-10 років; і далі дещо зменшувалися, все рівно суттєво перевищуючи діапазон значень здорових людей.

Залежність вмісту нітратів та нітритів крові хворих на РА і РА + ХКС представлена на рис.3.12.

Так, рівень нітритів був найвищим у підгрупі хворих середнього віку - як із РА, так і з поєднаною патологією. Зі збільшенням віку хворих він поступово зменшувався, сягаючи найменших значень у хворих старечого віку. У цій віковій підгрупі вміст NO₂ був меншим навіть за показники здорових

людей (на 9,5% - за РА, і на 26,7% - за поєднаної патології), хоча дані відмінності не підтверджені статистично.

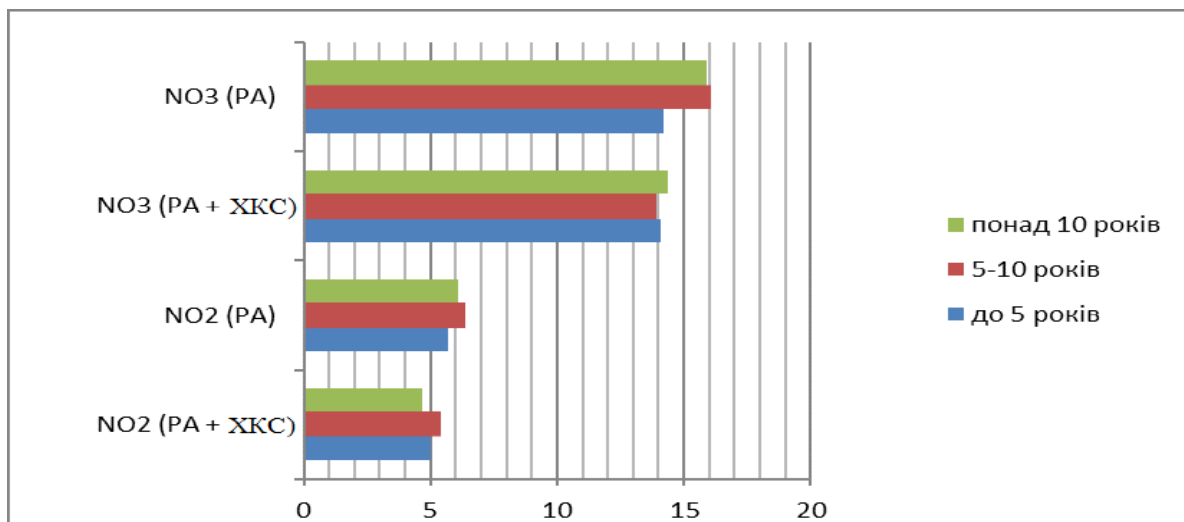


Рис. 3.11 – Вміст метаболітів монооксиду азоту у крові хворих на ревматоїдний артрит до лікування залежно від тривалості захворювання

Наші спостереження співпадають із результатами ряду досліджень, проведених як при дослідженні хворих на РА із різною супутньою патологією, так і за іншої ревматологічної патології (подагричний артрит, псоріатичний артрит, системний червоний вівчак тощо), котрі теж фіксували суттєво вищі рівні активності NO-синтаз, сумарний вміст метаболітів NO у хворих на зазначену патологію тощо.

Очевидно, у молодому та середньому віці на фоні менш вираженої ЕД вміст NO у крові хворих на РА зростає за рахунок активності індукцибельної ізоформи NO-синтази, синтез та активність якої опосередковується вищим рівнем запальних цитокінів, які у надлишку продукуються сполучною тканиною за запальних процесів при РА. Особливо стрімко зростає вміст NO_3^- , який утворюється переважно під час нерадикального розпаду пероксинітриту при гострому чи хронічному запаленні. Вважається, що активація NO при запальних процесах має певну захисну функцію – забезпечення максимальної перфузії тканин; яка виходить за умов довготривалого патологічного процесу з-під контролю і розвиває ряд пошкоджуючи ефектів.

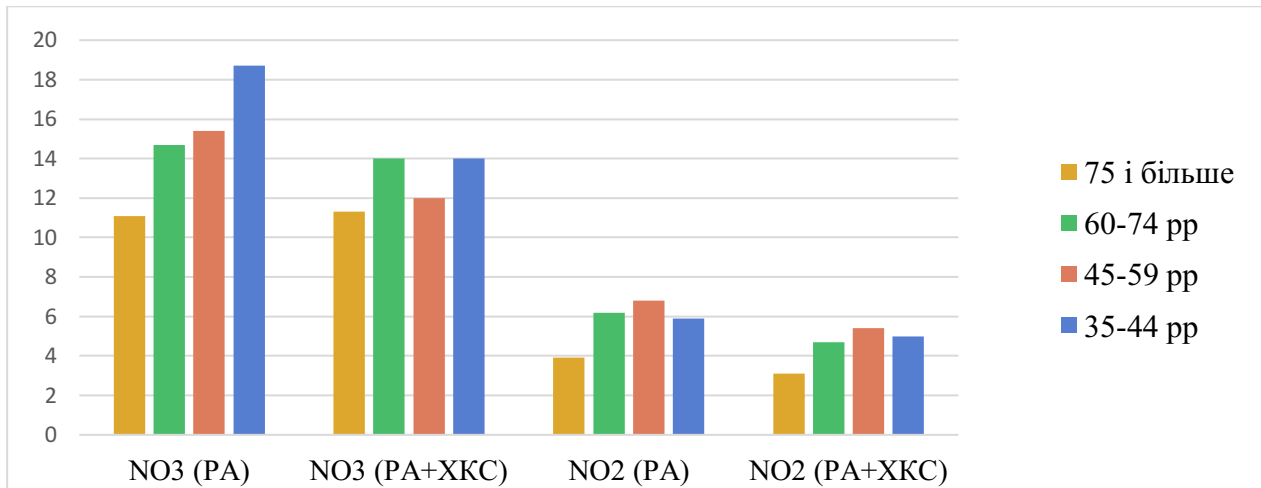


Рис. 3.12 – Вміст метаболітів монооксиду азоту у крові хворих на ревматоїдний артрит до лікування залежно від віку пацієнтів.

Надлишок NO за принципом зворотного зв'язку пригнічує активність ендотеліальної ізоформи вищезазначеного ензима, поглиблюючи цим явища ЕД. З віком, та за приєднання супутнього ХКС на фоні тривало існуючого РА поглиблюється ЕД, при якій конституційні ізоформи ферментів активні мінімально, і навіть механізми стимуляції iNO-синтази виснажуються суттєво настільки, що сумарний вміст метаболітів NO починає зменшуватися, порівняно з хворими молодшого віку.

VEGF – важливий сигнальний білок, який утворюється клітинами для стимуляції васкулогенезу та ангіогенезу. Він стимулює ріст, міграцію клітин судинного ендотелію та формування базальної пластинки. у ряді випадків VEGF здатен індукувати та потенціювати прозапальні впливи інших чинників за хронічного запалення, реалізуючи цей вплив шляхом стимулювання міграції лейкоцитів, відкладення колагену та ремоделювання судин у місці запалення. Наразі, VEGF розглядають як ймовірний маркер плазми крові, який асоціюється із подовженням тривалості і тяжкості ряду патологічних процесів, зокрема, РА, оскільки він здатен індукувати утворення ТНФа та Іл-1 β , Іл-6 мононуклеарами синовії [26]. Тривало збільшені концентрації VEGF у тканинах суглоба провокують ремоделювання хрящової та кісткової тканини, стимуляцію остеокластогенезу, формування субхондральних кист і появу

остеопорозу, уповільнення апоптозу синовіальних фібробластів і розвиток паннусу, склерозування синовіальних тканин та асоціюються із хронічним болем. У підсумку, задіяний у ряді процесів, які призводять до незворотного ушкодження структури сулобів за РА [86].

Останніми роками дискутується роль VEGF у патогенезі ХКС на ранніх стадіях атерогенезу та перших проявах ішемії, комбінована присутність VEGF і моноксиду азоту синергічно призводять до вазодилатації, але разом із нею – до підвищення проникливості стінки судин. На фоні останнього, відбувається поступова інфільтрація інтими плазмовими білками з наступною дисоціацією гладкомязевих волокон і втратою екстрацелюлярного матриксу стінок, та індукцією атерогенезу [304]. За умов хронічного стресу, різних пошкоджуючих чинників з часом індукується нестабільність атеросклеротичних бляшок з промоцією ангіогенезу, на фоні чого рядом дослідників виявлено зростання рівня VEGF у крові хворих на ХКС. Отже, даний показник є потенційно чутливим маркером стану хворих на РА і потребує глибшого дослідження.

Вміст VEGF у обстежених нами хворих показано у таб.3.17.

Таблиця 3.7 – Вміст у крові хворих на РА і РА+ХКС до лікування судинного ендотеліального фактора росту та молекули CD28

Групи пацієнтів	VEGF, нмоль/л	CD28, нмоль/л
РА та ХКС, n=60	330,85±19,08	6,1±0,87
РА, n=30	353,51±17,78	6,1±0,91
ХКС, n=61	294,65±31,11	-
Контроль, n=22	200,9±40,11	4,2
p ₁	p>0,05	p>0,05
p ₂	p>0,05	-
p ₃	p<0,05	p<0,05
p ₄	p<0,05	p<0,05

Примітка: n – кількість хворих, p_1 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА і РА+ХКС, p_2 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на ХКС і РА+ХКС, p_3 – вірогідність змін при порівнянні даних контрольної групи і хворих на РА, p_4 – вірогідність змін при порівнянні даних контрольної групи і хворих на РА+ХКС

Нами не виявлено достовірних відмінностей при порівнянні значень концентрації VEGF у крові хворих на РА та РА+ХКС до лікування, проте, встановлено, що у обох підгрупах даний показник вірогідно перевищував рівні, характерні для здорових осіб: на 76,3% - у хворих на РА та на 65,1% - у хворих на РА + ХКС.

Не виявлено також залежності даного показника від віку хворих – різниця у всіх вікових підгрупах була мінімально, статистично недостовірною і складала менше 5%. Проте, аналіз вмісту у крові даного білка залежно від тривалості захворювання сумарно у всіх хворих на РА (ізолюваний та з супутньою ХКС) виявив, що концентрація його плавно зростає по мірі подовження тривалості хвороби. При РА, що тривав до 5 років, вміст VEGF збільшується, порівняно з контролем, на 32,5%; при тривалості 5-10 років – на 54,9%, і понад 10 років – на 94,5% (майже вдвічі) (рис.3.13).

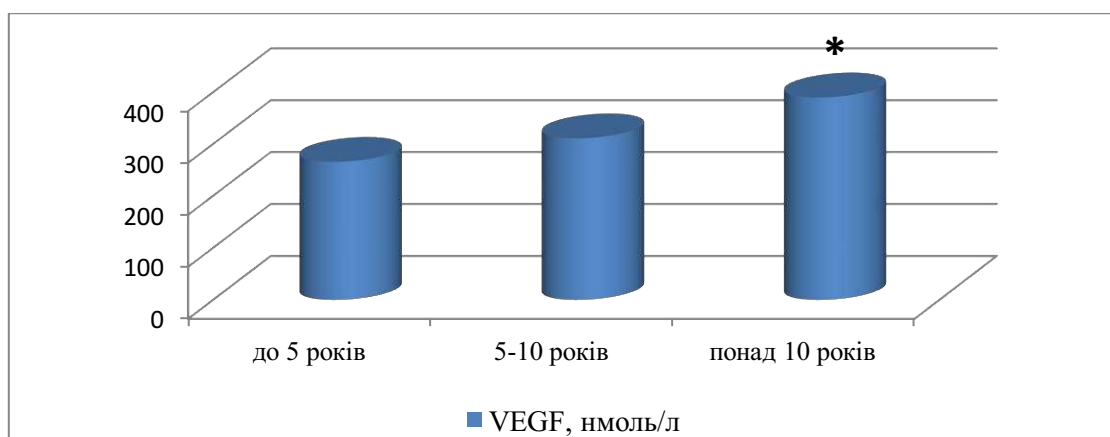


Рис.3.13 – Вміст судинного ендотеліального фактора росту у хворих на ревматоїдний артрит до лікування залежно від тривалості хвороби

В ряді досліджень встановлено кореляцію між концентрацією у крові і показниками, які визначають активність РА: ШОЕ, вміст СРБ, КБС і КНС, вміст у крові РФ та якість життя хворих [51]. Наші результати співпадають із даним спостереженням, підтверджуючи наростання активності VEGF - опосередкованих процесів по мірі збільшення тривалості захворювання і поступового погіршення стану хворих.

Прогресування РА асоціюють з раннім розвитком вік-залежних коморбідних захворювань, які включають ССЗ, хвороби легень, остеопороз та порушення когнітивних функцій. Однією з гіпотез щодо причин такої асоціації є теорія «імуного старіння», результатом якого є наростання з часом у хворих на РА як суглобових, так і позасуглобових проявів РА. розвиток яких є імуноопосередкованим [79].

Імунне старіння за РА асоціюється зі збільшенням пулу імуноцитів із прогресивним реплікативним стресом [79]; останній, у свою чергу, є наслідком збільшення частоти реплікацій периферійних Т-лімфоцитів за умов автоімунної патології для компенсації зменшення постачання Т-клітин тимусом внаслідок його вік-залежної інволюції. Старіння імуноцитів супроводжується зменшенням різноманітності рецепторів Т-клітин, меншою експресією костимулюючої молекули CD28 та укороченням і ерозуванням теломер. CD28 - молекула поверхні Т-лімфоцитів, яка потрібна для їхньої повноцінної активації і проліферації. Показано за останні роки, що при РА, як і при глибокому старінні, у крові зростає кількість $CD4^+/CD28^-$ і $CD8^+/CD28^-$ лейкоцитів [130, 228].

Пул $CD28^-$ Т-клітин включає термінально диференційовані ефекторні клітини пам'яті, які здатні секретувати аномально великі кількості інтерферону (IFN)- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6 під впливом навіть незначної стимуляції [79]. Таку суміш цитокінів автори називають фенотипом, асоційованим з передчасним старінням. Також, $CD28^-$ Т клітини накопичують рецептори NK клітин, містять високі рівні гранзимів і перфоринів, що збільшує їхній цитотоксичний потенціал за автоімунної патології [130].

Молекули CD28 відіграють надважливу роль у регуляції взаємодії стимулюючих та інгібуючих ко-сигналів у Т-клітин. За РА, зменшується відсоток CD8⁺/CD28⁺ Т-клітин, потрібних для фізіологічної імунної відповіді. Т-лімфоцити експресують дедалі менше мембранних CD28. Дослідження вмісту у крові даних клітин є дороговартісним і потребує спеціального обладнання (проточна цитофлуометрія). Є можливість оцінки у хворих вмісту «злущених» молекул – розчинної фракції CD28 - sCD28. Проте, відомі одиничні дослідження вмісту CD28 у крові хворих на РА, і результати їх протилежні та суперечливі, хоча і передбачається, що даний показник мав би змінюватися у хворих на РА.

Ж. Сао та ін. описали підвищений вміст sCD28 у плазмі хворих на РА порівняно зі здоровими добровольцями і кореляцію даного показника з активністю хвороби за DAS28, хоч і не розмежовували хворих на РА за будь-якими факторами. Тоді вперше висловили припущення щодо можливості подальшого дослідження даної молекули як маркера активності у хворих на РА. Є перші повідомлення про те, що рівень sCD28 може варіювати залежно від стадії хвороби та наявності/відсутності загострення [130].

Нами досліджено вміст sCD28 у крові хворих на РА, а також проаналізовано вміст даного показника у хворих різного віку, та з різною тривалістю захворювання.

Аналіз середніх величин концентрації sCD28 у крові хворих на РА та РА+ХКС не виявив різниці (таб.3.7). Проте, в обидвох підгрупах вміст даної молекули вірогідно був вдвічі вищим за значення контрольної групи. Тому, надалі аналіз вмісту sCD28 залежно від віку хворих та тривалості хвороби проводився спільно для підгруп РА і РА+ХКС.

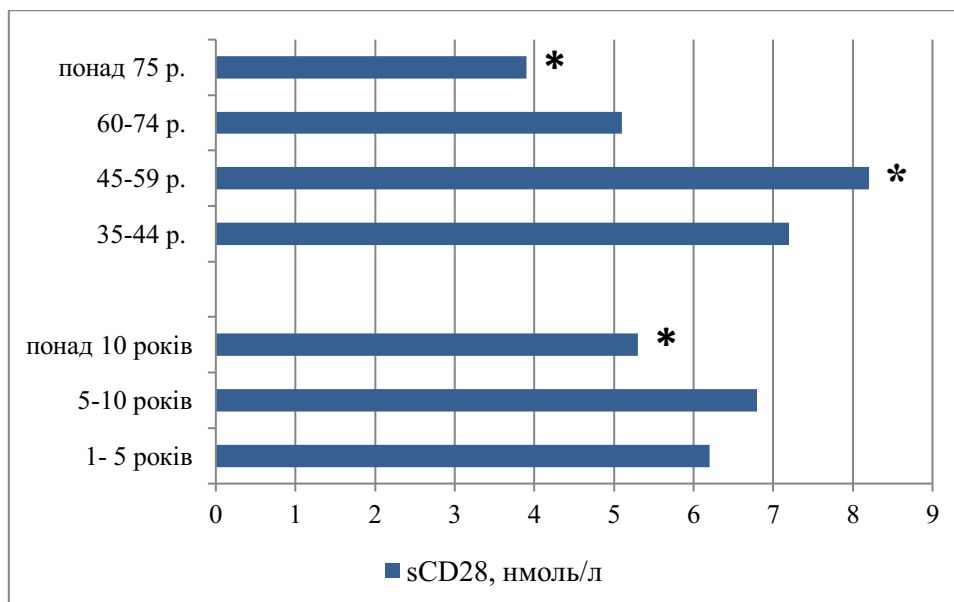


Рис.3.14 – Вміст маркера CD28 у плазмі крові хворих на ревматоїдний артрит до лікування залежно від тривалості хвороби

Виявлено, що різна тривалість захворювання супроводжується різним вмістом sCD28 у крові хворих (рис.3.14). Вірогідним стало зменшення показника на 26,7% у хворих, які страждали на РА понад 10 років порівняно з тими, які хворіли на РА до 10 років.

Також, виявлено різний вміст sCD28 у пацієнтів з РА різних вікових груп. Максимальну концентрацію виявляли у хворих середнього віку, а мінімальну (різниця була достовірною) – у старечому віці (рис.3.14).

Наші дослідження підтримують гіпотезу щодо того, що за більш раннього РА рівні sCD28 зростають, а за значної тривалості захворювання – зменшуються. Високий вміст sCD28 у крові хворих на РА може бути свідченням регуляторного механізму, покликаного компенсувати активацію Т-клітин за РА, при цьому sCD28 слугує інгібуючою молекулою, яка попереджає небажані антиген-антитіло взаємодії Т-лімфоцитів. Він також може віддзеркалювати накопичення у крові sCD28, яке стало наслідком шеддингу рецепторів у процесі прискореного та спотвореного дозрівання передчасно старіючих, багаторазово реплікованих імунних клітин.

Зменшення з віком вмісту sCD28 може бути як наслідком впливу процесів старіння на імунну систему (потенціювання впливу патологічних чинників у даному віці), а також, переважно більшої тривалості РА у хворих похилого і старечого віку.

Отже, у молодому та середньому віці на фоні менш вираженої ЕД та меншої тривалості РА вміст метаболітів NO у крові хворих значно зростає. Особливо суттєво змінюється у крові вміст NO_3^- який утворюється переважно при гострому чи хронічному запаленні. З віком, та за супутнього ХКС на фоні тривало існуючого РА поглиблюється ЕД, при якій механізми стимуляції продукції монооксиду азоту виснажуються настільки, що сумарний вміст метаболітів NO починає зменшуватися, порівняно з хворими молодшого віку.

По мірі збільшення тривалості захворювання у крові хворих зростає вміст VEGF, який, водночас, не виявив вікової залежності за РА і не змінювався додатково за супутнього ХКС. Отже, основним у визначенні рівнів даного регуляторного протеїна у крові хворих є саме хронічний запальний процес при РА. Рівні sCD28 вищі у хворих із менш тривалим РА, і починають зменшуватися зі збільшенням тривалості захворювання. Водночас, показники дещо вищі у хворих молодого та середнього віку, що дає можливість розглядати їх, як потенційні біомаркери активності захворювання.

РОЗДІЛ 4

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПОКАЗНИКИ МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗА ТА БЕЗ СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

4.1. Загальний стан здоров'я та якість життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутнього хронічного коронарного синдрому

РА - суттєва проблема не лише окремого індивідуума, але й соціуму в цілому, і визначається така її значимість суттєвим впливом на якість життя пацієнта та високим рівнем видатків на лікування недуги, запобігання ускладненням та зменшення частоти і вираженості віддалених наслідків - для системи охорони здоров'я країни [203, 238].

Світова медична спільнота вважає РА однією з найважчих форм запального артрити, оскільки ускладнення при ньому наступають рано, прогресують швидко, залишаючи по собі незворотні наслідки у формі інвалідизації хворого [15]. Згідно даних ряду досліджень, ініційованих тематичними асоціаціями та світовими інституціями, 43,2% дорослих відзначають постійне обмеження своїх функцій та можливостей [113], тобто, низьку якість життя. Якість життя як інтегральна характеристика стану хворого включає фізичний, психологічний, соціальний компоненти, на які впливає хвороба. Дослідження показали, що за РА визначальними щодо якості життя хворого є синдром хронічного болю, неспроможність виконувати ряд повсякденних рутинних активностей, порушення працездатності. Всі разом, перелічені фактори спричиняють ряд негативних психологічних ефектів – від легкої пригніченості до клінічно вираженої депресії [238], які, у свою чергу, знижують мотивацію до систематичного лікування, зневіру, обмежують соціальне функціонування і спричиняють ряд проблем для близького оточення пацієнта [264]. Також, негативний емоційний фон є підґрунтям для розвитку ряду коморбідних захворювань, які асоціюються з песимістичними наслідками для здоров'я, збільшенням частоти і тяжкості ускладнень та смертності [283].

Візуальна аналогова шкала (ВАШ) оцінки болю та загального стану здоров'я хворим та лікарем включена світовими рекомендаціями до переліку найбільш практичних та часто вживаних інструментів оцінки стану хворого. Для ВАШ характерні легкість сприйняття хворим, надійність ре-тестових вимірів, універсальність в будь-якому соціумі. ВАШ дозволяє трансформувати вербальний описовий варіант суб'єктивних відчуттів у цифровий еквівалент, і при цьому вона є високо достовірною (за різними даними, за умови відсутності клінічної динаміки результати повторних оцінок, проведених в межах двох тижнів, відрізняються від початкових не більш, ніж на 3 мм).

Всім залученим у дослідження пацієнтам пропонували заповнити опитники, які включали ВАШ оцінки болю, пов'язаного з основним захворюванням, РА; шкалу оцінки самим хворим свого загального стану; аналогічну оцінку здійснював лікар, провівши попередньо клініко-анамнестичне обстеження хворого.

Усередненні значення представлені на рис. 4.1.

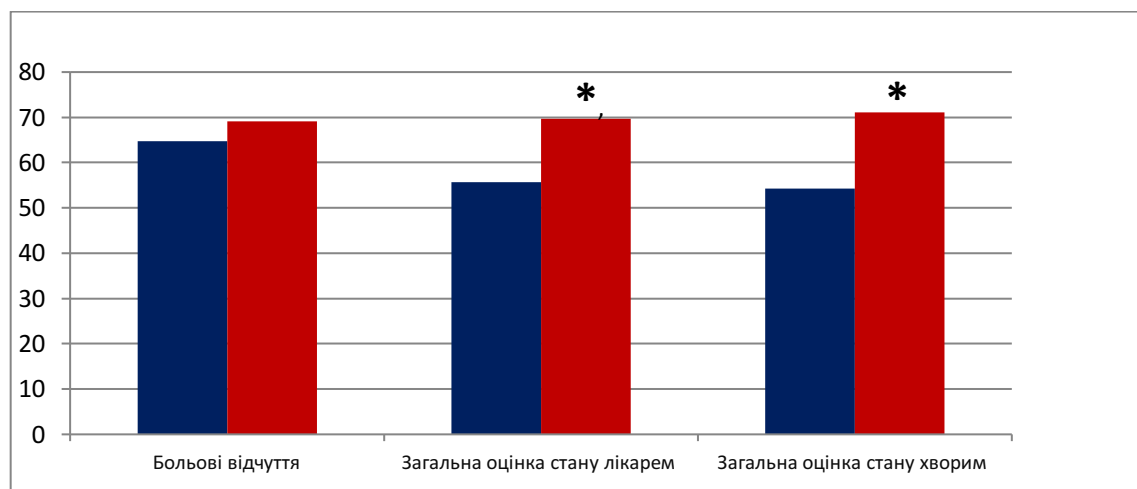


Рис. 4.1 – Результати оцінки болю, загального стану хворого пацієнтом та лікарем за візуальною аналоговою шкалою хворими на РА та РА + ХКС до лікування

Так, хворі на РА та РА + ХКС давали приблизно однакову оцінку своїм больовим відчуттям напередодні поступлення до лікарні (відповідно, $64,8 \pm 13,2$ та $69,1 \pm 11,1$ мм). Проте, свій глобальний загальний стан хворі на РА + ХКС розцінювали, як тяжчий на 25,1%, порівняно із хворими на РА без супутньої

патології ($69,7 \pm 6,39$ мм проти $55,7 \pm 4,27$ мм, $p < 0,05$). Зазначена тенденція не носила суб'єктивного характеру, оскільки в цілому, оцінка лікарем глобального загального стану хворого співпадала з оцінкою пацієнта ($71,1 \pm 5,14$ за РА + ХКС супроти $54,3 \pm 6,22$, $p < 0,05$).

Нами проаналізовано оцінку больових відчуттів і загального стану хворими різного віку та за різної тривалості захворювання. У першому випадку, вірогідної різниці у сприйнятті власних больових відчуттів хворими різного віку у порівнянні з хворими інших вікових груп не виявлено (таб.4.1).

Таблиця 4.1 – Залежність індексів оцінки здоров'я та болю по ВАШ у хворих на РА та РА + ХКС від тривалості захворювання та віку хворих

	РА (n=35)	РА + ХКС (n=60)	
	Оцінка больового синдрому, мм		
РА до 5 років	$68,7 \pm 6,71$	$66,5 \pm 7,22$	
5-10 років	$59,4 \pm 8,42$	$62,3 \pm 8,75$	$P_1 > 0,05$
Понад 10 років	$71,3 \pm 7,33$	$69,6 \pm 6,23$	$P_2 > 0,05$ $P_{2a} > 0,05$
35-44 р.	$63,9 \pm 7,67$	$64,1 \pm 4,12$	
45-59 р.	$65,7 \pm 9,01$	$66,9 \pm 6,61$	$P_3 > 0,05$
60-74 р.	$64,1 \pm 7,22$	$66,0 \pm 5,18$	$P_4 > 0,05$
75 р. і більше	$65,2 \pm 5,14$	$65,2 \pm 3,98$	$P_5 > 0,05$
	Загальний стан, оцінка пацієнтом, мм		
РА до 5 років	$47,1 \pm 4,24$	$59,2 \pm 5,55$	
5-10 років	$51,2 \pm 5,53$	$67,3 \pm 6,11$	$P_1 > 0,05$
Понад 10 років	$58,9 \pm 4,94$	$80,4 \pm 7,2$	$P_2 > 0,05$ $P_{2a} < 0,05$
35-44 р.	$46,2 \pm 6,11$	$53,1 \pm 4,19$	
45-59 р.	$53,3 \pm 4,65$	$60,3 \pm 5,29$	$P_3 > 0,05$
60-74 р.	$56,7 \pm 7,18$	$70,2 \pm 8,33$	$P_4 > 0,05$

Продовження таблиці 4.1			
	РА (n=35)	РА + ХКС (n=60)	
75 р. і більше	59,0±6,44	80,6±8,35	P ₅ >0,05
	Загальний стан, оцінка лікарем, мм		
РА до 5 років	48,3±6,47	54,9±3,18	
5-10 років	52,9±7,15	66,3±9,11	P ₁ >0,05
Понад 10 років	56,6±8,02	79,7±4,59	P ₂ >0,05 P _{2a} <0,05
35-44 р.	49,1±5,09	66,4±5,59	
45-59 р.	52,1±3,48	69,1±2,29	P ₃ >0,05
60-74 р.	57,9±6,29	75,1±7,38	P ₄ >0,05
75 р. і більше	58,3±4,48	80,1±8,11	P ₅ >0,05

Примітка: n - кількість хворих, P₁–вірогідність різниці при порівнянні групи із тривалістю РА 5-10 років із групою, де РА тривало до 5 років, P₂ – вірогідність різниці при порівнянні групи із тривалістю РА понад 10 років із групою, де РА тривало 5-10 років, P₃- вірогідність різниці при порівнянні групи хворих середнього віку із групою хворих молодого віку, P₄- вірогідність різниці при порівнянні групи хворих похилого віку із групою хворих середнього віку, P₅- вірогідність різниці при порівнянні групи хворих літнього віку із групою хворих похилого віку.

Залежно від тривалості захворювання, у 2-х підгруп хворих на РА виявлено тенденцію до дещо вищої оцінки больових відчуттів за ВАШ. Так, при тривалості захворювання до 5 років та понад 10, порівняно із хворими, які страждають на дане захворювання від 5 до 10 років. Дана різниця простежується як за наявності ХКС. так і без, проте, не підтверджена статистично. Очевидно, у перші роки розвитку РА пацієнти гостріше сприймають больові відчуття, з часом звикаючи до них; а після 10 років із РА у них нарастають і незапальні причини, що вносять свою складову у генез больового синдрому: деформація суглобів, розвиток вторинного остеопорозу і остеоартрозу.

Оцінка загального стану хворих на РА має схожі тенденції за та без наявності ХКС: по мірі збільшення віку хворих та тривалості захворювання,

оцінка власного стану хворим і лікарем поступово погіршується (таб.4.1). При цьому, виявлено достовірну різницю - погіршення оцінки власного стану у хворих, які хворіють до 5 років і тих, які страждають на РА більше 10, за супутнього ХКС – на 41,4% при оцінці хворим і на 43,2% - при оцінці лікарем. Зазначений факт узгоджується зі світовими спостереженнями щодо того, що з роками у хворих виникає широкий спектр додаткових проблем, пов'язаних з РА: інвалідизація і порушення функцій суглобів, зміни соціальної складової життя, розвиток і прогресування супутньої патології, виникнення небажаних явищ внаслідок тривалого прийому базової терапії тощо.

При аналізі індексу НАQ нами виявлено, що у обстеженій популяції в середньому, він до лікування складав $1,78 \pm 2,21$. При цьому, виявлено вірогідну відмінність індексу у хворих на РА з та без супутньої патології ССС. (таб.4.2).

В цілому, індекс НАQ коливався у підгрупі хворих з РА без патології ССС в діапазоні 1,18 до 2,12 (95% CI), а у підгрупі хворих із поєднаною патологією – в діапазоні 1,36 – 2,31 (95% CI). Тобто, поєднання РА з ХКС несприятливо позначається на функціональній активності пацієнтів, і характеризується суттєвішим порушенням функцій хворих.

Індекс НАQ $\geq 2,0$ характеризує значне порушення функціональної активності хворих, і тому частку хворих із такими значеннями враховують при оцінці фізичної функціональної активності популяції. Відсоток хворих із НАQ $\geq 2,0$ на 60,1% перевищував їх кількість у підгрупі з ізольованим перебігом РА, а отже, частка пацієнтів із суттєво обмеженою функціональною активністю вища за поєднання РА і ХКС.

Таблиця 4.2 – Індекс НАQ до лікування у підгрупах хворих на РА та на РА + ХКС

Показник	РА (n=31)	РА + ХКС (n=60)	
Індекс НАQ	$1,53 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,11$	$P < 0,05$
Відсоток хворих із індексом НАQ $\geq 2,0$	$34,1 \pm 3,22$	$56,9 \pm 4,17$	$P < 0,05$

Примітка: n - кількість хворих, p – вірогідність різниці при порівнянні груп з РА та РА + ХКС

Аналіз індексу НАQ виявив тенденцію його залежності від тривалості захворювання: чим довше тривало захворювання, тим гіршим був показник. Аналогічна динаміка виявлялася і при аналізі індексу НАQ у хворих за віковим аспектом: у хворих старшого віку показник був гіршим (рис. 4.2). Проте, в обох випадках зміни не набули статистичної достовірності.

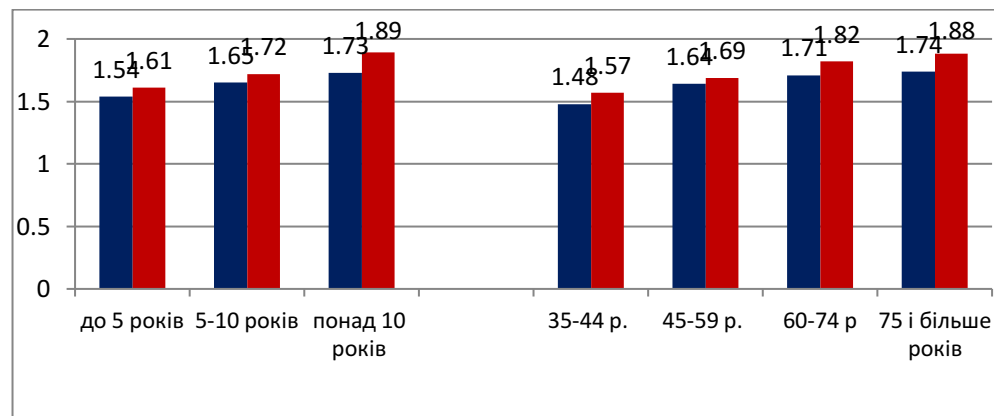


Рис. 4.2 – Індекс НАQ у хворих на РА та РА + ХКС залежно від віку пацієнтів та тривалості захворювання

Різні опитувальники для хворих сконструйовані з урахуванням різних підходів до оцінки тієї чи іншої сфери життєдіяльності. Одним із тих, що широко охоплює потенційний спектр проблем за соматичної нозології і дозволяє оцінити різнопланові аспекти якості життя пацієнтів, є SF-36.

У здорових осіб без проявів больового синдрому вважається нормою, що показники всіх шкал перевищують 70-80%. Складнощі з виконання тих чи інших завдань не лише обмежують фізичну активність, але й негативно позначаються на моральному стані хворих, викликаючи у них фрустрацію, втому і посилюючи психосоматичні прояви захворювання [16].

Результати оцінки компонент опитувальника SF-36 представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Показники якості життя за шкалою SF-36 у хворих на РА залежно від наявності супутнього ХКС до лікування

	РА (n=35)	РА + ХКС (n=60)	ХКС (n=61)	
Фізична складова SF-36				
PF	54,5±5,1	50,6±3,9	55,1±3,8	
RF	54,9±6,4	40,3±4,6	64,7±4,9	p ₂ <0,05
BP	47,4±4,1	42,9±3,2	54,8±2,8	p ₂ <0,05
GH	52,5±4	44,7±2,6	56,8±2,5	p ₂ <0,01
Психічна складова SF-36				
VT	50,3±3,3	36,0±2,3	53,3±1,9	P ₁ <0,05 p ₂ <0,05
SF	53,8±4,1	37,5±3,4	68,9±2,5	p ₂ <0,01
RE	49,5±6,7	35,8±5,2	65,1±4,0	P ₁ <0,05 p ₂ <0,01
MH	57,3±2,6	44,2±1,9	62,4±1,4	P ₁ <0,05 p ₂ <0,01
PCS	38,1±2	41,7±1,4	53,1±1,4	p ₂ <0,01
MCS	44,1±1,4	31,1±1,2	47,9±0,7	P ₁ <0,01 p ₂ <0,01

Примітка: n - кількість хворих, P₁ – вірогідність різниці при порівнянні груп з РА та РА + ХКС, p₂ - вірогідність різниці при порівнянні груп з ХКС та РА + ХКС

Складові фізичного здоров'я – PF, RF, BP, GH – виявляли тенденцію до зниження у хворих на коморбідну патологію, РА + ХКС, порівняно з хворими на РА, хоч і не підтверджену статистично. При цьому, значення пацієнтів з РА відповідали типовим показникам пацієнтів з РА інших країн світу, описаних за останнє десятиліття. Порівняння перелічених показників пацієнтів з РА та ХКС також достовірної різниці не виявило. Проте, у групі РА + ХКС при порівнянні зі значеннями хворих на ХКС виявлено достовірну різницю для складових 2-4 (зменшення їх відповідно на 37,5%, 21,7% і 16,0%), що вказує на важливість

поєднання обох нозологій у генезі суттєвого погіршення фізичного стану хворих із коморбідністю.

Складові психічного здоров'я – VT, RE, MN – вірогідно відрізнялися у хворих на поєднання РА + ХКС як від даних, отриманих від пацієнтів з РА, так і від значень пацієнтів з ХКС. Порівняно з даними хворих на РА, зазначені складові були меншими у хворих на поєднану патологію на 27,8%, 27,6% та 24,7% відповідно. Ще суттєвішою різниця була при порівнянні даних хворих з ХКС. Достовірну різницю за рахунок зменшення на 32,4%, 45,6%, 30,2% і 35,5% було виявлено для всіх 4 складових психічного здоров'я. Слід відзначити, що показники психічного здоров'я в обстежуваній нами популяції були нижчими від тих, які зазвичай зустрічаються у світовій літературі, але відповідали значенням, типовим для пацієнтів з інших областей України, що свідчить про меншу задоволеність життям, більш песимістичне сприйняття себе, перспектив ефективності лікування і прогнозу, ніж у ряді країн Європи чи США.

Сумарна фізична складова SF-36 у хворих на РА і РА + ХКС не відрізнялася, а сумарна психічна складова SF-36 – зменшувалася на 29,5% у хворих із коморбідністю.

Отже, для пацієнтів із коморбідними РА і ХКС характерною є нижча оцінка власного стану здоров'я, яка додатково погіршується з віком та по мірі зростання тривалості основного захворювання. За даними індексу HAQ, у хворих із РА + ХКС суттєвішим є обмеження фізичних функцій, а також у цій популяції вищий відсоток хворих із порушенням функцій, яке розцінене як значне, порівняно з ізольованим РА. Коморбідність РА з ХКС менше позначається на фізичній складовій здоров'я хворих, але суттєво погіршує психічну складову здоров'я, сприяючи соціальній дезадаптації, розвитку тривожності та виникненні схильності до депресій, негативно відображається на сприйнятті хворим перспектив свого лікування.

4.2. Оцінка основних параметрів Холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів з поєднаним перебігом ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому

Одним із складних питань сучасної медицини є питання інтегральної оцінки стану здоров'я пацієнта, надання медичної допомоги пацієнтам із супутньою та поєднаною патологією, призначення лікування з урахуванням взаємодії медикаментозних препаратів, надання рекомендацій щодо режиму і тривалості їх прийому [36, 205, 284].

Відчутна та виправдана активна зацікавленість дослідників в останнє десятиліття до поліморбідності при ревматоїдному артриті, проте концепція ведення таких пацієнтів повністю ще не інтегрована у клінічну практику [18, 32, 300]. За даними різних авторів [34, 42], у пацієнтів із РА у 10,8-48% випадків причиною передчасної летальності є серцево-судинні катастрофи. У представлених нещодавно дослідженнях показано, що ризик кардіоваскулярних ускладнень у хворих РА значно вище, ніж в загальній популяції хворих, і не відрізняється від ризику кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які страждають захворюваннями з доведеним високим кардіоваскулярним ризиком (цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія) [19, 46, 173].

Найбільш частою формою поліморбідного стану для РА є ХКС, стенокардія напруги. Активізація імунної системи розглядається як найважливіший фактор ризику прогресування серцево-судинної патології. В науковій літературі останнім часом з'явилося чимало публікацій щодо значення медіаторів запалення не тільки в розвитку симптомів РА, але і у виникненні запалення судинної стінки з наступним розвитком генералізованого атеросклерозу, зокрема коронарного [82, 126]. Окрім неспецифічних запальних процесів в окремих випадках у пацієнтів розвиток РА супроводжується специфічним ураженням серця та гістологічно проявляється утворенням ревматоїдних гранульом, які можуть розвиватись в будь-яких ділянках серця і його оболонках. Поліморфізм гістологічних змін призводить до появи особливостей перебігу кардіоваскулярної патології при РА: множинні ураження коронарних артерій,

висока частота «безбольової» ішемії міокарда та «німого» інфаркту міокарда, малосимптомний перебіг хронічної серцевої недостатності, атипова маніфестація серцево-судинних подій і розвиток раптової серцевої смерті як дебюту кардіоваскулярної патології. Все це багато в чому визначає низьку ступінь звернення за медичною допомогою, і веде до пізньої діагностики, та несвоєчасного початку терапії, що ще більше підвищує ризик несприятливих наслідків при РА. Медико-соціальна значимість цієї проблеми визначається також її високою поширеністю, неухильно прогресуючим перебігом, незадовільним довгостроковим прогнозом і відсутністю позитивної динаміки кардіоваскулярної захворюваності та смертності при РА протягом останніх десятиліть, незважаючи на значне зниження цих показників у загальній популяції. Таким чином, несвоєчасна діагностика кардіоваскулярних проявів у хворих РА визначає несприятливі епідеміологічні тенденції.

Електричну активність серця у обраного контингенту хворих вивчали за допомогою холтерівського моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ). Для реєстрації ЕКГ використовували систему трьох модифікованих відведень. Ішемічні епізоди реєструвались за умов появи косонизхідної або горизонтальної депресії сегмента ST або його елевації на 1мм і більше, тривалістю не менше 60с. Епізодом ішемії вважався епізод із вказаними вище змінами, який виникав не раніше як через 1 хв від попереднього. Всі пацієнти вели щоденники, в яких вказували період сну, фізичної активності та відпочинку, прийом їжі та лікарських препаратів, суб'єктивні больові відчуття впродовж доби. Отримані результати ХМ ЕКГ дали можливість оцінити у обстежених динаміку ЧСС, кількості епізодів больової (БІМ) та безбольової ішемії (ББІМ), їх тривалість, зміну ектопічної активності на фоні проведеної терапії.

ХМ ЕКГ проводили з дослідженням варіабельності серцевого ритму (BCP). Аналізували наступні часові показники: SDNN - стандартне відхилення величин нормальних інтервалів NN протягом 24 год; SDANN - стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ; rMSSD - стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів NN; pNN50-

відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс. Спектральний аналіз проводився за допомогою наступних показників: HF– високочастотний компонент спектра (0,15-0,4 Гц), LF– низькочастотний компонент спектра (0,04-0,15 Гц), LF/HF– коефіцієнт симпатопарасимпатичного балансу, TP– загальна потужність спектру.

Проаналізовано ЧСС та варіабельність серцевого ритму при первинному огляді пацієнтів. Як видно з наведеної таблиці 4.4, у хворих групи РА+ХКС у порівнянні із пацієнтами групи ХКС, спостерігали достовірно ($p<0,05$) вищі показники ЧСС, так ЧСС_{min} вищою була на 3,1%, ЧСС_{сер} – на 12,73%, ЧСС_{max} – на 11,6% відповідно. Підсилення симпатoadреналових впливів підтверджується при аналізі варіабельності серцевого ритму. Порівняння показників спектрального аналізу ВСР у обраного контингенту вказує на більш виражене зниження загальної потужності спектру (34,82%, $p<0,001$), високочастотної складової спектру (15,94%, $p<0,05$) у пацієнтів на РА+ХКС у порівнянні із хворими на ХКС. Вказані відмінності вегетативного регуляторного тону стосувались і часових показників. Так, SDNN у групі хворих на РА з поєднаною патологією на ХКС був достовірно нижчим у порівнянні із аналогічним показником в групі хворих на ізольовану ХКС (11,56%, $p<0,05$).

Таблиця 4.4 – ЧСС та показники ВСР у хворих на ХКС та РА + ХКС

	ХКС, n = 61	РА + ХКС, n= 60	p
ЧСС _{min} , уд/хв	54,2±3,5	56,4±4,2	$p<0,05$
ЧСС _{сер} , уд/хв	76,1±4,7	87,2±6,3	$p<0,001$
ЧСС _{max} , уд/хв	121,5±5,6	135,6±7,1	$p<0,05$
HF, мс	345±63	290±54	$p<0,05$
LF, мс	806±46	993±29	$p<0,05$
TP, мс	1838±116	1198±193	$p<0,001$
SDNN, мс	49,3±5,1	43,6±4,9	$p<0,05$
RMSSD, мс	23,2±1,43	21,9±0,79	$p<0,05$
pNN50%	8,37±1,12	5,31±0,83	$p<0,05$

Примітка: n – кількість хворих, p – вірогідність різниці між групами ХКС та РА + ХКС

З наукових джерел відомо, що прогностично несприятливим для якості здоров'я визначається зниження часового показника. Позитивна кореляція між ступенем зниження показників ВСР і тяжкістю перебігу патологічного процесу віддзеркалює, на думку багатьох авторів, участь порушень вегетативного балансу в клінічних проявах хвороби і є кількісною мірою оцінки глибини ураження і прогнозу видужання.

Виявлене зниження тонуусу парасимпатичної нервової системи та порушення фізіологічних механізмів добового контролю варіабельності ритму серця корелювало із показниками активності та тривалості РА (див. табл. 4.5). Так, показник HF(%) становив $29,7 \pm 2,3$ у пацієнтів із активністю I ступеня, $26,9 \pm 1,7$ - у разі активності II ступеня та $25,4 \pm 2,5$ - активності III ступеня; показник TP становив 1821 ± 131 , 1583 ± 242 та 1219 ± 210 у разі активності I, II та III ступеня відповідно. При цьому виявлено достовірну різницю між вказаними показниками у пацієнтів I та III ступеню активності з $p < 0,05$. Аналіз даних вказував на найбільшу відмінність у кожній з груп у хворих з наявністю позасуглобових проявів РА. Аналіз показників варіабельності серцевого ритму у хворих із тривалістю РА < 5 років та > 10 років вказував на найбільш виражене зниження показників варіабельності із зростанням тривалості РА. Так, показники HF зменшувались на 17,55% ($p < 0,05$), TP на 27,39% ($p < 0,05$) та SDNN на 7,52% ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 4.5 – Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у групі хворих на РА+ХКС, n= 60

	HF, %	TP, мс	SDNN, мс
Активність РА			
I	$29,2 \pm 2,3$	1821 ± 131	$89,7 \pm 8,2$
II	$26,9 \pm 1,7$	1583 ± 242	$86,9 \pm 6,7$
III	$25,4 \pm 2,5^*$	$1219 \pm 210^*$	$85,4 \pm 9,8$

Тривалість РА			
<5 років	30,2±1,7	1789±152	45,2±2,8
5-10 років	25,6±2,4	1634±247	44,5±3,7
>10 років	24,9±1,8**	1299±193**	41,8±2,9

Примітка: *-достовірні відмінності стосовно одного показника в групі обстежених з I та III ступенем активності РА ($p<0,05$); **-достовірні відмінності стосовно одного показника в групі обстежених з тривалістю РА <5 років та >10 років ($p<0,05$).

Привертає увагу аналіз аритмій у обраного контингенту хворих. Серед порушень ритму по кількості випадків переважали надшлуночкові екстрасистолі (табл. 4.6). Фібриляцію передсердь найчастіше спостерігали в групі хворих із поєднанням РА та ХКС, хоча відмінності, порівняно з групою хворих на ХКС, не були достовірними.

Таблиця 4.6 – Порушення автоматизму та провідності у хворих на ХКС та РА + ХКС, n (%)

	ХКС, n= 61	РА + ХКС, n= 60
Частота надшлуночкових екстрасистол	13 (21,31%)	15 (25,00%)
Частота шлуночкових екстрасистол	6 (9,84%)	7 (11,67%)
Фібриляція передсердь	2 (3,28%)	3 (5,00%)
Порушення провідності (НБПНПГ)	8 (13,11%)	7 (11,67%)
Порушення провідності (НБЛНПГ)	9 (14,75%)	11 (18,33%)

За даними ХМ ЕКГ, нами проведено аналіз ішемічних змін у обраного контингенту хворих. Як видно з наведених даних (табл.4.7), у пацієнтів із поєднаною патологією РА та ХКС, достовірно ($p<0,05$) частіше було виявлено епізоди як больової (на 23,21%) так і безбольової (на 36,62%) ішемії міокарда. При цьому співвідношення епізодів ББІМ до БІМ у пацієнтів із РА+ХКС було вищим (1,6) за аналогічний показник у групі хворих на ХКС (див. рисунок 4.3).

Те ж саме стосується й тривалості епізодів БІМ та ББІМ, вона була достовірно більшою у пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС, як показано на рисунку 4.4.

Необхідно також зазначити, що загальна частота порушень ритму та провідності серця асоціювала з частотою виникнення ББІМ коефіцієнт кореляції Спірмена (R_{sp}) дорівнював в основній групі 0,49, у групі хворих на ХКС – 0,41, $p < 0,05$.

Таблиця 4.7 – Показники ХМ ЕКГ у хворих на ХКС та РА + ХКС

	ХКС, n= 61	РА + ХКС, n= 60
Епізоди больової ішемії міокарда, n	6,42±0,93	8,36±0,97*
Тривалість епізодів больової ішемії міокарда, хв/доб	7,36±1,07	9,51±1,34
Епізоди безбольової ішемії міокарда, n	8,36±0,87	13,19±1,48*
Тривалість епізодів безбольової ішемії міокарда, хв/доб	9,22±2,19	12,71±2,24*
Депресія сегмента ST, мкВ	211±39	209±19
Інверсія зубця Т, n (%)	11 (18,03%)	18 (30,00%)*

Примітка: *-достовірні відмінності стосовно одного показника між групами пацієнтів на ХКС та РА + ХКС ($p < 0,05$).

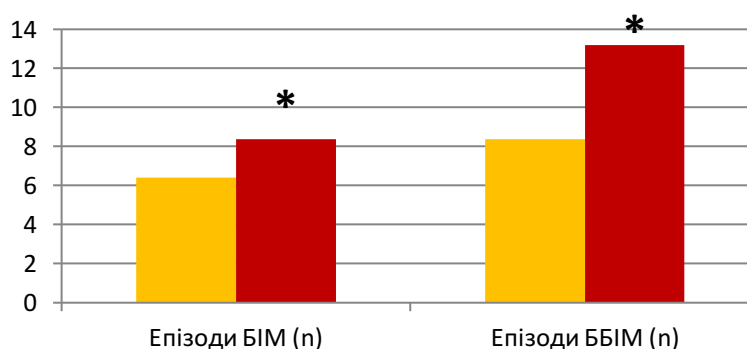


Рис. 4.3 – Порівняльний аналіз реєстрації БІМ та ББІМ за даними ХМ ЕКГ у пацієнтів з ХКС та у поєднанні з РА

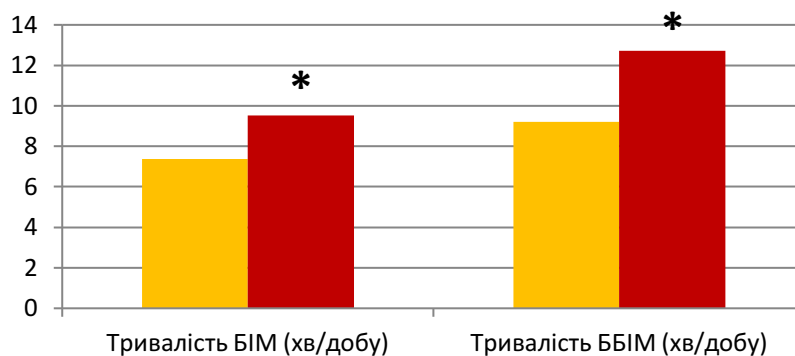


Рис.4.4 – Порівняльний аналіз тривалості епізодів БІМ та ББІМ за даними ХМ ЕКГ у пацієнтів з ХКС та у поєднанні з РА

Виявлений зв'язок показників, на думку деяких авторів, вказує на потенціювання перебігу даних нозологій. Відомо, що при РА створюються умови для гіперпродукції медіаторів запалення (білки гострої фази запалення, цитокіни, імунні комплекси) та зниження концентрації судинного NO. В результаті чого активується дисфункція ендотелію, вазоконстрикція, перекисне окиснення ліпідів, гіперкоагуляція, що активізує симпатичну нервову систему та пригнічує вагусний вплив, що в свою чергу призводить до хронізації процесів запалення. Таким чином, одночасна оцінка запальної активності РА і варіабельності серцевого ритму може бути додатковим методом виявлення пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних подій.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СТАНДАРТНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СХЕМ ТА ДОДАТКОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ L- ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З ТА БЕЗ СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

Підвищений кардіоваскулярний ризик у хворих на РА потребує ретельного дослідження у кожного пацієнта та розробки заходів з його корекції. За РА підвищення ризику розвитку ССЗ та появи ускладнень визначається не лише традиційними факторами (індекс маси тіла, гіподинамія, стрес, паління тощо), а й фактом вираженого перебігу системних запальних реакцій зі збільшеною та постійною циркуляцією у крові ряду медіаторів запалення [4, 144, 193], посттрасляційною модифікацією в таких умовах ряду пептидів/білків з набуттям ними авто антигенних властивостей і стимуляцією імунної відповіді; високою активністю вільнорадикальних процесів, прогресуючим розвитком ЕД і широким спектром ранніх кількісно/якісних змін показників ліпідограми. Наразі терапевтичні схеми РА передбачають призначення у великих дозах імуносупресорів (хворобомодифікуючих антиревматичних ліків), лімітоване призначення стероїдів (мінімальні підтримуючі дози та у випадку загострення - короткочасне значне збільшення дозування), що саме по собі є кроком до зменшення активності РА і паралельного зменшення кардіоваскулярного ризику; проте, активна корекція факторів ризику та проявів ЕД залишається вкрай актуальною [146, 212].

EULAR випустила рекомендації щодо стратегії ведення хворих з кардіоваскулярним ризиком та РА ще у 2010 році, оновивши їх у 2015/16 роках. Попри значний прогрес у пошуку нових лікарських засобів та схем, розробці ряду специфічних рекомендацій для ведення хворих на РА із супутньою патологією ССС, сила їх та доказова база наразі вважаються слабкими [215, 240], що залишає великий простір для пошуку нових ефективних засобів та стратегій ведення даної когорти хворих.

Для вирішення даного завдання всіх наших хворих було розподілено до основної групи та групи порівняння. До кожної з них увійшли пацієнти, зіставні за віком, статтю, активністю хвороби, тривалістю патологічного процесу і спектром супутньої патології.

5.1. Аналіз клінічної ефективності L-лізину у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього хронічного коронарного синдрому

Згідно інструкції виробника та ряду проведених досліджень, L-лізину есцинат чинить протизапальну, протинабрякову та знеболювальну дію. Препарат знижує активність лізосомальних гідролаз, що запобігає розщепленню мукополісахаридів у стінках капілярів та у сполучній тканині, яка їх оточує, і тим самим нормалізує підвищену судинно-тканинну проникність і проявляє антиексудативну (протинабрякову), протизапальну та знеболювальну дії. Препарат підвищує тонус судин, виявляє помірний імунокоригуючий та гіпоглікемічний ефекти. Перелічені ефекти роблять препарат потенційно привабливим для призначення хворим на РА та РА і супутню ХКС, як з метою впливу на активність системного запального процесу при основному захворювання, так і для зменшення проявів ендотеліальної дисфункції.

Проведені нами спостереження показали, що у хворих обох підгруп – порівняльної, зі включенням стандартної терапії для лікування РА (та за потреби – ХКС), та основної, із додатковим застосуванням L-лізину есцинату – наприкінці курсу лікування відбувся суттєвий регрес клінічної симптоматики. В обох підгрупах значно зменшилася кількість хворих, які вказували на зменшення інтенсивності болю в суглобах, обмеження рухливості, тривалість ранкової скутості та утруднення ходи. В обох підгрупах наприкінці курсу лікування не було жодного пацієнта, який би продовжував скаржитися на набряклість суглобів і утруднення ходи (таб.5.1).

Проте, кількість хворих, які зазначали відсутність ефекту щодо ступеня прояву ряду скарг, відрізнялася суттєво: так, у основній групі лише 10% хворих з РА та ХКС зазначали попередню інтенсивність больового синдрому наприкінці курсу лікування, що було в 2,3 рази менше, ніж у групі порівняння. Також, за

ізолюваного перебігу РА всі хворі основної, і 91,4% хворих груп порівняння відзначили вагоме для них полегшення болю.

Таблиця. 5.1 – Кількість хворих із наявністю скарг та змін суглобів без позитивної динаміки на РА та РА + ХКС після лікування.

	РА+ ХКС, до лікування n= 60	РА+ІХС, група порівняння n= 30	РА+ІХС, основна група n= 30	РА, до лікування, n=35	РА, група порівняння n= 20	РА, основна група n= 15
Суглобовий біль	53 (88,3%)	10 33,3%	3 10,0%	32 (91,4%)	3 15,0%	0
Набряклість суглобів	21 (35,0%)	0	0	12 (34,3%)	0	0
Локальна гіпертермія	2 (3,3%)	0	0	4 (11,4%)	0	0
Обмеження рухливості	30 (50,0%)	11 36,7%	3 10,0%	18 (51,4%)	3 15,0%	1 6,7%
Ранкова скутість	50 (83,3%)	18 60%	17 56,7%	29 (82,9%)	5 25,0%	4 26,7%
Утруднення ходи	29 (48,3%)	0	0	17 (48,6%)	0	0

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі

Обмеження рухливості ефективно усувалося у більшості пацієнтів із РА та РА + ХКС. Динаміка була суттєвішою у пацієнтів без супутнього ХКС: лише 1 хворий (6,7%) не відзначав полегшення за РА у основній групі, та 15,0% - у групі порівняння. Відсоток хворих без покращення щодо обмеження рухливості у групі РА + ХКС був вищим: 36,7% у групі порівняння, проте, втричі менше – усього 10% - у основній групі.

Отже, у хворих на поєднання РА і ХКС повільніше відбувається регрес клінічної симптоматики у процесі лікування за застосування стандартних

терапевтичних схем з більшим відсотком пацієнтів, які не відзначають полегшення болю та обмеження рухливості наприкінці курсу лікування (в півтора раза більше - щодо вираженості болю та обмеженості рухливості в суглобах). Додаткове призначення L-лізину призводить до суттєвішого регресу зазначеної симптоматики за ізолюваного РА, і навіть суттєвіше - за поєднання РА + ХКС. При цьому, кількість пацієнтів, які не відчули достатнього терапевтичного ефекту, суттєво зменшується і стає практично однаковою в обох підгрупах.

На наступному етапі ми оцінили динаміку інтегральних маркерів активності РА під впливом лікування з та без додаткового призначення L-лізину. Виявлено, що у хворих обох підгруп спостерігалася тенденція до зменшення індексу активності DAS28: у групі порівняння - на 14,2% за РА і на 14,8% - за РА + ХКС (рис.5.1). Дана різниця не була підтверджена статистично в обох випадках.

Додаткове призначення L-лізину есцинату потенціювало ефекти базового лікування, і дозволяло досягти кращих результатів у зменшенні активності РА. Індекс активності зменшувався на 30,6% в основній групі у хворих на РА та на 37,0% - у хворих на РА+ХКС (рис.5.1), обидві зміни носили вірогідний характер при порівнянні з вихідними значеннями. Таким чином, додаткове застосування L-лізину есцинату збільшує вірогідність отримання кращого терапевтичного результату як за РА, так і за РА+ХКС у контролі активності захворювання. Краща ефективність у групі хворих із поєднаною патологією може свідчити як підтвердження коморбідного та взаємообтяжливого перебігу РА і ХКС, при якому у процесі лікування сумується позитивна терапевтична дія на кожен із станів.

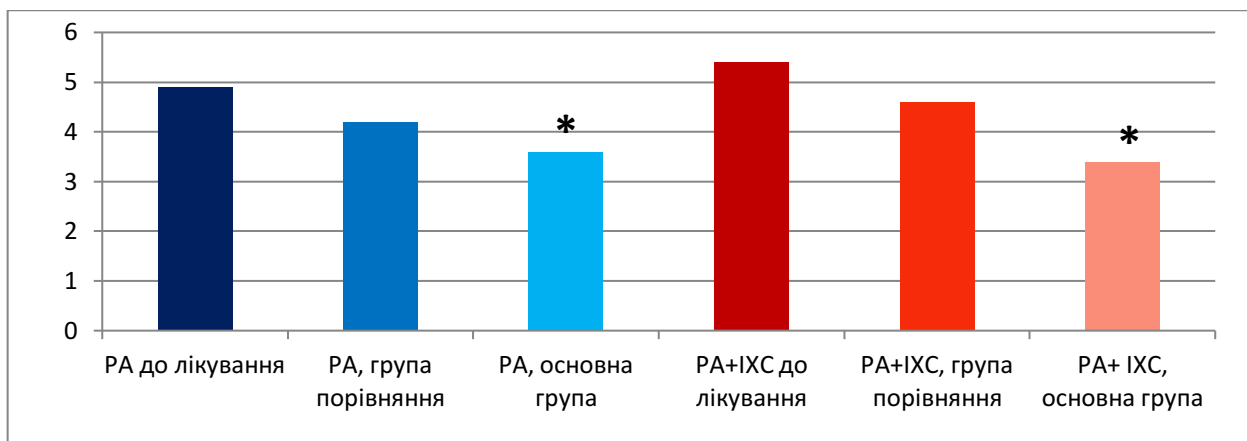


Рис.5.1 – Індекс DAS28 у хворих на РА та РА+ХКС після лікування

Аналіз відсоткового складу хворих із різним ступенем активності РА за DAS28 після лікування теж виявив суттєву ефективність проведеного лікування в обох підгрупах. Як серед хворих на РА, так і серед пацієнтів з РА+ХКС суттєво змінилося співвідношення з різним ступенем активності основного захворювання. (таб.5.2). Так, у групі порівняння за РА не залишилося жодного хворого з високим ступенем активності; 73,3% відповідали критеріям середнього ступеня активності, 20% - низькому, і 6,7% - неактивному процесу. Серед хворих на РА+ХКС динаміка дещо відрізнялася: у 13,3% пацієнтів групи порівняння не відзначено зменшення активності РА, відсоток хворих із середнім ступенем активності відповідав такому у хворих на РА без супутньої патології ССС, і лише у 13,3% хворих вдалося досягти малої активності процесу. При цьому, у жодного хворого не спостерігали зменшення індексу $DAS28 < 2.6$, що вказував би на неактивний процес.

Включення до лікування L-лізину потенціювало протизапальний ефект стандартної терапії в обох підгрупах. У хворих на РА основної групи вдвічі виріс відсоток хворих із низькою активністю процесу та тих, які досягли критеріїв відсутності активності РА. У підгрупі РА+ХКС на фоні додаткового призначення L-лізину 12,5% сягнули критеріїв неактивного процесу, вдвічі збільшилася частка пацієнтів, у яких РА відповідав низькій активності процесу, і не залишилося жодного хворого, у котрого РА б залишався на високому рівні активності.

Таблиця. 5.2 – Відсоток хворих на РА із різним ступенем активності за DAS28 після лікування

	DAS 28<2.6	DAS28 2.6-3.2	DAS28 3.2-5.1	DAS28 >5.1
РА, до лікування n= 35	0	0	13 37,1%	22 62,9%
РА, група порівняння n= 15	1 6,6%	3 20,0%	11 73,2%	0
РА, основна група n= 20	2 10,0%	6 30%	8 40,0%	0
РА+ХКС, до лікування n= 60	0	0	24 23,0%	36 77,0%
РА+ХКС, група порівняння n= 30	0	4 13,3%	22 73,4%	4 13,3%
РА+ХКС, основна група n= 30	4 12,5%	10 33,3%	16 54,2%	0

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі

Таким чином, класичні терапевтичні схеми упродовж нашого періоду спостереження є значно менш ефективними за умов поєднання РА і ХКС. При застосуванні базисної терапії у даного контингенту рідко вдається досягти повного зменшення активності процесу, проте, зберігається відсоток хворих, у яких РА зберігає високу активність. Додаткове включення до лікування L-лізину потенціює ефекти стандартного лікування, збільшуючи ймовірність зменшення активності процесу РА.

У процесі лікування відзначали покращення кожного з компонентів індексу DAS28 у досліджуваних пацієнтів (рис.5.2, таб.5.3.)

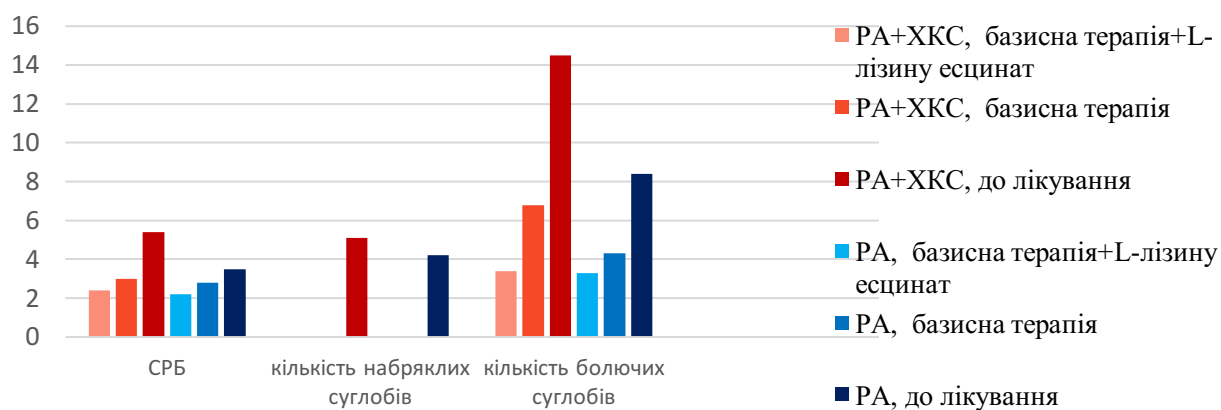


Рис.5.2 – Кількість набряклих та кількість болючих суглобів, вміст С-реактивного білка у крові хворих на РА та РА + ХКС до та після лікування.

Позитивну динаміку відзначали у всіх підгрупах. Показник КБС за РА без ССЗ достовірно зменшилася як у групі порівняння, так і в основній групі (таб. 5.3.), достовірної різниці між підгрупами не виявлено.

У групі хворих на РА+ХКС вірогідне зменшення КБС відмічали як у хворих на базовій терапії, так і з включенням досліджуваного засобу. Проте, коморбідність ХКС з РА негативно позначилась на ефективності стандартної терапії: попри значний відсоток динаміки у групі порівняння, абсолютне значення КБС в понад півтора рази перевищувало показник хворих на РА, які отримували таке ж лікування – очевидно, за рахунок суттєво вищого вихідного рівня показника. Навпаки, в основній групі РА+ХКС кінцеве значення КБС після лікування наблизилось до показника хворих на РА, виявивши суттєву позитивну клінічну динаміку – зменшившись на 76,5%. Також, зафіксовано вірогідну різницю між значеннями КБС у групі порівняння та основній у хворих на РА+ХКС, що свідчить на користь суттєвого терапевтичного ефекту L-лізину у складі лікувального комплексу.

КНС дорівнювала нулю наприкінці курсу лікування у всіх пролікованих хворих – набряки суглобів ефективно були усунуті як за призначення базової терапевтичної схеми, так і за додавання до комплексу ліків L-лізину.

Таблиця.5.3 – Динаміка клініко-лабораторних маркерів у хворих на РА та РА+ХКС під впливом різних варіантів лікування

Група / показник		КБС	КНС	СРБ
РА	До лікування	8,4±2,6	4,2±1,0	3,5±0,2
	Група порівняння	4,3±0,27	0	2,8±0,21
	Динаміка	-48,8% $p_1 < 0,05$	-100% $p_1 = 0$	-20,0%
	Основна група	3,3±0,21	0	2,2±0,14
	Динаміка	-60,7% $p_2 < 0,05$	-100% $p_2 = 0$	-37,1% $p_2 < 0,05$
РА+ХКС	До лікування	14,5±3,3	5,1±0,81	5,4±1,02
	Група порівняння	6,8±0,42	0	3±0,18
	Динаміка	-53,1% $p_3 < 0,05$	-100% $p_3 = 0$	-44,4% $p_3 < 0,05$
	Основна група	3,4±0,16	0	2,4±0,22
	Динаміка	-76,5% $p_4 < 0,01$ $p_5 < 0,05$	-100% $p_4 = 0$	-55,5% $p_4 < 0,05$

Примітка: p – кількість хворих, p_1 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА до і після лікування у групі порівняння; p_2 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА до і після лікування в основній групі; p_3 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА+ ХКС до і після лікування у групі порівняння; p_4 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА+ХКС до і після лікування в основній групі; p_5 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих порівняльної і основної груп

Рівень СРБ у хворих на РА вірогідно змінювався лише у основній групі: позитивна динаміка складала 37,1%. Тенденцію до зменшення спостерігали і у групі порівняння, проте, дана зміна не була підтверджена статистично. Вірогідної різниці між групою порівняння і основною – не виявлено.

Динаміка рівня СРБ була суттєвішою і достовірною в обох підгрупах у хворих на РА та ХКС. І хоча вміст СРБ у крові хворих з РА = ХКС основної групи наприкінці лікування відповідав такому у хворих на РА, динаміка показника була у 2,5 рази суттєвішою. Також, виявлено вірогідну різницю між значеннями групи порівняння і основної групи (20,0%), що свідчить на користь доцільності

призначення хворим із коморбідністю L-лізину есцинату у складі лікувального комплексу.

Скутість суглобів як за РА, так і за поєднання РА+ХКС в обох групах змінювалася подібно: зменшувалася до години в ранковий час, хоча дані зміни не набули вірогідного підтвердження.

Інтенсивність больових відчуттів, оцінюваних за ВАШ, після призначеного лікування у хворих зменшувалася (рис. 5.3).

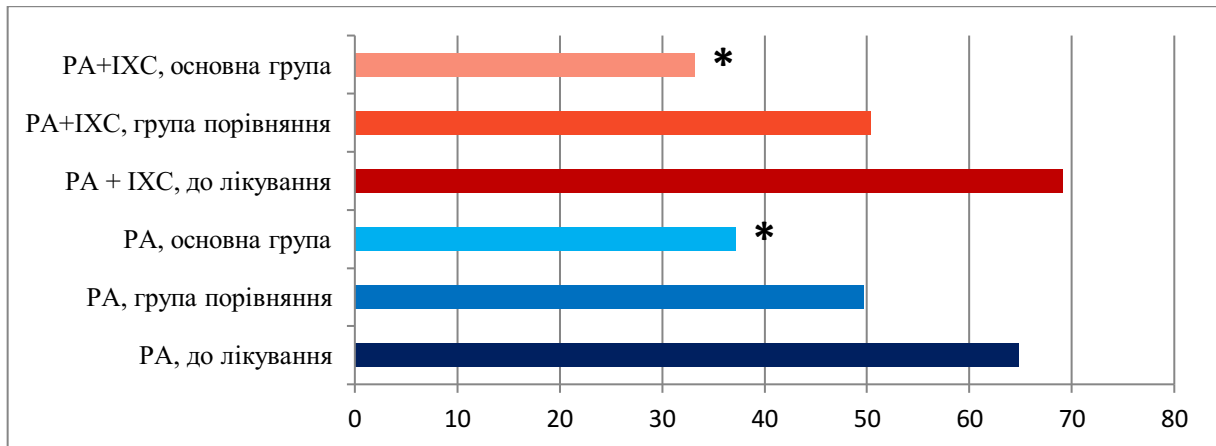


Рис.5.3 – Динаміка оцінки болю за візуальною аналоговою шкалою після лікування хворими на РА та РА+ХКС

Менш суттєву динаміку відзначали у хворих групи порівняння (27,5% - за РА+ХКС, та 23,3% - за РА), зміни при порівнянні з результатами до лікування були вірогідними. Суттєвішого характеру набула регресія інтенсивності болю за ВАШ у основній групі: як за РА, так і за РА+ХКС показник перетнув бар'єр у 40 мм, склавши відповідно 37,2 та 33,2 (вважається, що 40 мм – поріг, за якого хворі розцінюють біль як клінічно значимий та шукають способи його полегшення). Зміни були вірогідними в обох підгрупах, порівнюючи з вихідним рівнем показника, а у випадку РА + ХКС – при порівнянні зі значеннями групи порівняння (динаміка – -32,9%).

У процесі лікування покращувався і загальний стан пацієнтів – як на думку хворого, так і лікаря (рис.5.4.). Динаміка порівняно зі значеннями до початку лікування була суттєво, хоча і не підтвердженою статистично у групі порівняння хворих і з РА, і за РА+ХКС.

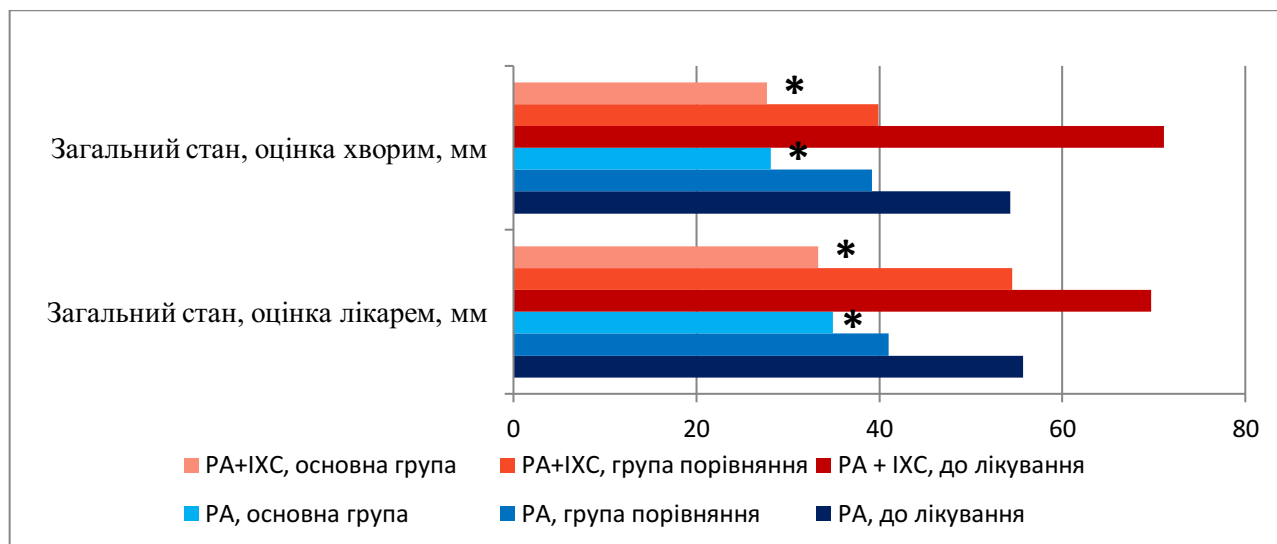


Рис.5.4 – Динаміка оцінки загального стану хворим та лікарем за візуальною аналоговою шкалою після лікування хворими на РА та РА+ХКС

У основній групі кінцеві значення загальної оцінки стану хворими на РА та РА+ХКС за ВАШ були майже однаковими, а динаміка у хворих на РА+ХКС була дещо суттєвішою, ніж у хворих на РА (30,9% та 28,3% відповідно). Результати оцінки показника були статистично вірогідними, порівнюючи з показниками до початку лікування.

Загальна оцінка стану хворого лікарем мала ті ж особливості, що й оцінка хворим (рис.5.4.), за єдиним виключенням: фахівці оцінювали стан здоров'я хворих на РА+ХКС у групі порівняння як такий, що зазнав вкрай незначної динаміки, порівняно з оцінкою пацієнтом. При цьому, усереднена оцінка лікарем загального стану хворих з РА+ХКС відповідала вихідним значенням хворих на РА. Наприкінці курсу лікування у хворих основної групи спостерігали суттєво вищі значення оцінки загального стану лікарем за ВАШ, як за РА, так і за коморбідності, вірогідних відмінностей між двома зазначеними підгрупами не виявлено.

Очевидно, хворі на РА+ХКС дещо оптимістично сприймають перші ознаки покращення, і не будучи в змозі оцінити повністю об'єктивно свій стан за різними критеріями, дають йому у групі порівняння дещо завищену оцінку. Стандартний терапевтичний комплекс вірогідно призводить до покращення

стану здоров'я, згідно оцінок як хворих, так і лікаря, за РА, але є недостатньо ефективним за поєднання РА та ХКС. Додаткове призначення L-лізину у складі лікувального комплексу сприяє повнішому регресу клінічної симптоматики у хворих на РА, проте, дія його максимально проявляється за коморбідності.

Після проведеного курсу лікування у пацієнтів змінювався і індекс НАQ. Зменшився відсоток пацієнтів з індексом $HAQ \geq 2,0$, котрий відповідає важчому перебігу захворювання: за РА динаміка склала 45,1% у групі порівняння та 52,8% - у основній групі, обидві зміни були підтверджені статистично. У хворих на РА+ХКС групи порівняння відсоток хворих з індексом $HAQ \geq 2,0$ зменшився не так значно – лише на 34,6% у групі порівняння, проте, вірогідно і суттєво – на 62,5% - у основній групі (таб.5.4).

Таблиця.5.4 - Динаміка індексу НАQ у хворих на ревматоїдний артрит після лікування

	Індекс НАQ	Відсоток хворих із індексом $HAQ \geq 2,0$
РА, до лікування	$1,53 \pm 0,07$	$34,1 \pm 3,22$
РА, група порівняння	$1,27 \pm 0,11$ $p_1 < 0,05$	$18,7 \pm 1,45$ $p_1 < 0,01$
РА, динаміка	-16,9%	-45,1%
РА, основна група	$1,22 \pm 0,09$ $p_2 < 0,05$	$16,1 \pm 0,94$ $p_2 < 0,01$
РА, динаміка	-20,3%	-52,8%
РА+ХКС, до лікування	$1,89 \pm 0,31$	$56,9 \pm 4,17$
РА+ХКС, група порівняння	$1,36 \pm 0,10$ $p_3 < 0,05$	$37,6 \pm 3,07$ $p_3 < 0,05$
РА+ХКС, динаміка	-28,0%	-34,6%
РА+ХКС, основна група	$1,19 \pm 0,04$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$	$21,3 \pm 1,04$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
РА+ХКС, динаміка	-37,0%	-62,5%

Примітка: n – кількість хворих, p_1 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА до і після лікування у групі порівняння; p_2 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА до і після лікування в основній групі; p_3 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА+ ХКС до і після лікування

у групі порівняння; p_4 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА+ХКС до і після лікування в основній групі; p_5 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих порівняльної і основної груп

За РА без супутніх ССЗ індекс НАQ зменшувався вірогідно у групі порівняння та основній – порівняно з вихідними значеннями, до лікування: на 16,9 та 20,3% відповідно; вірогідних відмінностей між групами не виявлено (таб.54.). Проте, у групі хворих із коморбідністю динаміка індексу НАQ була вірогідною і суттєвішою: показник зменшився на 28,0% у групі порівняння та 37% - у основній групі. Також, підтверджено статистично різницю між значеннями індексу НАQ групи порівняння та основної групи хворих на РА+ХКС.

Після отриманого лікування покращувалася і якість життя пацієнтів з РА, за даними оцінки складових опитувальника SF-36. За РА у групі порівняння статистично вірогідна динаміка виявлена лише для 3 складових фізичної складової здоров'я: на 26,2%, 24,9% та 30,7% покращувалися показники рольового функціонування, больових відчуттів та оцінки здоров'я в цілому. Хоча всі компоненти психологічної складової здоров'я виявляли у даній групі хворих тенденцію до покращення, дані зміни не набули статистичного підтвердження.

У основній групі відзначали статистично вірогідні, суттєвіші, ніж у групі порівняння, зміни вищеперелічених показників (29,5%, 39,7% та 46,3% відповідно), і виявили вірогідне покращення всіх 4 компонентів психологічної складової здоров'я пацієнта.

Сумарно, фізична складова здоров'я за РА у групі порівняння і основній вірогідно покращувалася, порівняно з вихідними значеннями до лікування (таб.5.5), але вірогідної різниці між значеннями групи порівняння і основної – не виявлено. Психологічна складова здоров'я у групі порівняння виявляла тенденцію до покращення – до 35,1%, але без статистичного підтвердження. У хворих основної групи динаміка даного показника склала 46%, що було вірогідно вище, ніж до початку лікування та у групі порівняння після завершення лікування.

Таблиця 5.5 – Динаміка компонентів опитувальника SF-36, фізичної та психологічної складових здоров'я після лікування хворими на РА та РА+ХКС

	РА, група порівняння	РА, основна група	РА+ХКС, група порівняння	РА+ХКС, основна група
PF	22,2%	32,5%	11,3%	44,5% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
RF	26,2% $p_1 < 0,05$	29,5% $p_2 < 0,05$	34,5% $p_3 < 0,05$	56,6% $p_4 < 0,05$
BP	24,9% $p_1 < 0,05$	39,7% $p_2 < 0,05$	16,8% $p_3 < 0,05$	43,1% $p_4 < 0,05$
GH	30,7% $p_1 < 0,05$	46,3% $p_2 < 0,01$	17,2%	48,8% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
VT	21,7%	37,6% $p_2 < 0,05$	18,1%	69,7% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
SF	27,9%	46,7% $p_2 < 0,05$	33,6%	84,0% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,01$
RE	21,0%	38,2% $p_2 < 0,05$	37,2%	89,7% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,001$
MH	17,1%	29,7% $p_2 < 0,05$	35,3%	61,3% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,01$
PCS	33,1% $p_1 < 0,05$	42,5% $p_2 < 0,05$	32,9% $p_3 < 0,05$	48,0% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
MCS	35,1%	46,0% $p_2 < 0,05$	51,4% $p_3 < 0,01$	96,1% $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,001$

Примітка: p_1 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА до і після лікування у групі порівняння; p_2 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА до і після лікування в основній групі; p_3 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА+ ХКС до і після лікування у групі порівняння; p_4 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА+ХКС до і після лікування в основній групі; p_5 – вірогідність змін при порівнянні даних хворих порівняльної і основної груп

У хворих на РА + ХКС стандартні терапевтичні схеми виявляли незначну ефективність щодо більшості показників фізичної складової здоров'я; вірогідна позитивна динаміка у групі порівняння виявлена лише для рольового функціонування та болю. Відсоток покращення фізичного функціонування та загального стану здоров'я був майже вдвічі меншим, ніж у групі порівняння хворих на РА без ССЗ. Як у хворих на РА групи порівняння, виявляли позитивну динаміку компонентів психологічної складової здоров'я порівняно зі значеннями до лікування, проте вона не підтверджувалася статистично.

У основній групі, навпаки, всі 8 складових індексу SF-36, фізичної та психологічної складових здоров'я змінювалися суттєво і статистично вірогідно: як у порівнянні з вихідними рівнями до лікування, так і з результатами оцінки у групі пацієнтів, які додатково отримували L-лізину (таб.5.5.)

Таким чином, стандартне лікування у хворих на РА призводить до покращення фізичного здоров'я, але не нормалізує психологічну складову, що розцінюється нами як недостатній вплив на покращення якості життя пацієнтів. Лікування із додатковим застосуванням L-лізину призводить до помірного покращення не лише фізичної, але і психологічної складової здоров'я.

Нами здійснено оцінку клінічної відповіді у хворих на РА і РРА + ХКС за ACR20/50/70.

Виявлено, що у кожній групі були пацієнти, які не мали достатньої ефективності при оцінці ряду показників здоров'я у комплексі. Кількість нереспондерів була більшою у групі пацієнтів, які додатково отримували L-лізину, порівняно з основною групою – як за РА (3:1), так і за поєднання РА+ХКС (11:4) (таб.5.6.). Кількість нереспондерів у групі порівняння хворих з РА+ХКС, порівняно з групою порівняння хворих на РА, була більшою майже вдвічі.

Таблиця 5.6 - Порівняння частоти клінічної відповіді за ACR20/50/70 у хворих на РА під впливом різних варіантів лікування

Показник		Групи хворих			
		РА, група порівняння n=15	РА, основна група n=16	РА+ХКС, група порівняння n=30	РА+ХКС, основна група n=30
Респондери	ACR20	7 46,6%	6 37,5%	14 46,7%	15 50%
	ACR50	4 26,7%	5 31,2%	5 16,6%	9 30,0%
	ACR70	1 6,7%	4 25%	0	2 6,7
Нереспондери ACR		3 20%	1 6,3%	11 36,7%	4 13,3

Примітка. n – кількість хворих

Відсоток, який досягнув 70%-го рівня покращення симптоматики, був у групі порівняння незначним за РА, і не виявлено жодного хворого із такого рівня позитивною динамікою у групі порівняння за РА+ХКС. Частка хворих із суттєвим, 70%-им покращенням зростала у основній групі, складаючи 25% за РА без супутньої патології ССС; і виявили 2 випадки суттєвого покращення за поєднання РА та ХКС. Кількість пацієнтів, які подолали 50%-ий поріг покращення, була подібною за РА у основній і порівняльній групах, але зростала майже вдвічі у основній групі хворих на РА+ХКС, в зіставленні з групою порівняння.

Таким чином, включення L-лізину до лікувального комплексу хворих на РА, і особливо – на поєднання РА і ХКС призводить суттєвішого покращення якості життя досліджуваних шляхом значного зменшення вираженості больових відчуттів, покращення загального стану хворих. Стандартний терапевтичний комплекс вірогідно призводить до покращення стану здоров'я, згідно оцінок як хворих, так і лікаря, за РА, але є недостатньо ефективним за коморбідності. Додаткове призначення L-лізину у складі лікувального комплексу сприяє

повнішому регресу клінічної симптоматики у хворих на РА, і дія його краще виражена у групі хворих на РА +ХКС.

Позитивна динаміка компонентів як фізичної, так і психологічної складових здоров'я у хворих на РА+ХКС, які отримували L-лізину, є ще меншою, порівняно із хворими на РА. Очевидно, що оцінка свого стану хворими є більш песимістичною у зв'язку із сумациєю проявів обох захворювань. Додаткове застосуванням L-лізину у складі терапевтичного комплексу призводить до суттєвого, статистично вірогідного покращення обидвох складових здоров'я індексу SF-36 у хворих на поєднану патологію – РА та ХКС, що свідчить про суттєве покращення якості життя в цілому, а також зменшення кількості нереспондерів за оцінкою клінічної відповіді за оцінкою частоти клінічної відповіді ACR20/50/70 у основній групі як за РА, та і за РА+ХКС, зі збільшенням частки хворих, які виявляють покращення, що відповідає 50% та 70%.

5.2. Порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на біохімічні параметри крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього хронічного коронарного синдрому

Важлива роль в об'єктивізації позитивного впливу медикаментів на ознаки патології та окремі ланки патогенезу захворювання, а також виявленні небажаних впливів належить біохімічним дослідженням.

Пацієнти обох груп – порівняння і основної – перенесли повний курс лікування добре. Будь-яких небажаних явищ у себе вони не спостерігали. При аналізі одержаних повторних результатів загального аналізу крові та біохімічного дослідження крові відмічено, що аналізовані показники (рівень сечовини, білірубіну, загального білка, альбумінів, глюкози, заліза, калію, кальцію, натрію) зберігалися в межах нормальних значень, не виявивши ніякої динаміки порівняно з вихідними значеннями. Тобто, модифікація лікувальних схем із додатковим призначенням L-лізину есцинату є безпечною і не супроводжується появою небажаних змін лабораторних показників – як за

окремого перебігу РА, так і за РА із супутньою ХКС.

У хворих із РА, і з РА та ХКС відзначали зменшення рівня загального холестеролу крові наприкінці курсу лікування (8,1% та 13,4% - у групах порівняння; 16,4% та 26,8% - у основній групі за РА і РА=ХКС відповідно) (рис.5.5.). Воно було статистично непідтверджено у групі порівняння, та вірогідним у основній групі як за РА, так і за РА+ХКС (у співставленні з показниками до лікування).

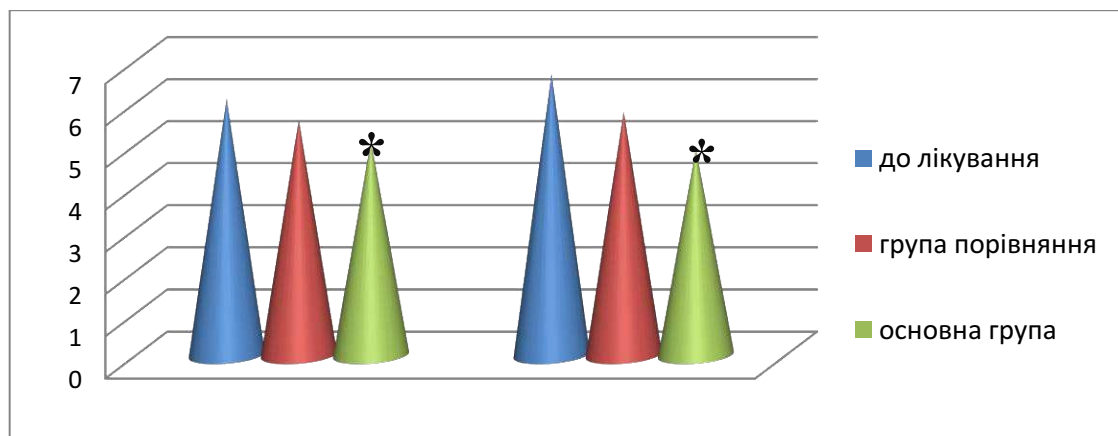


Рис.5.5 – Динаміка вмісту загального холестеролу крові хворих на РА та РА+ХКС після лікування

Динаміка вмісту у крові ХС ЛПНЩ у хворих на РА після лікування була схожою (рис.5.6). Призначення стандартної терапії несуттєво впливало на рівень ХС ЛПНЩ, змінюючи їх у групі порівняння на 10,8% (РА) та 11,9% (РА+ХКС). Вміст ХС ЛПНЩ змінювався недостовірно і в основній групі хворих на РА – на 16,2%. Проте, виявлено достовірне покращення даного показника у хворих на РА+ХКС основної групи. Вміст ХС ЛПНЩ у крові наприкінці лікування у хворих цієї групи зменшувався на 33,3%, і це було підтверджено статистично ($p < 0,05$).

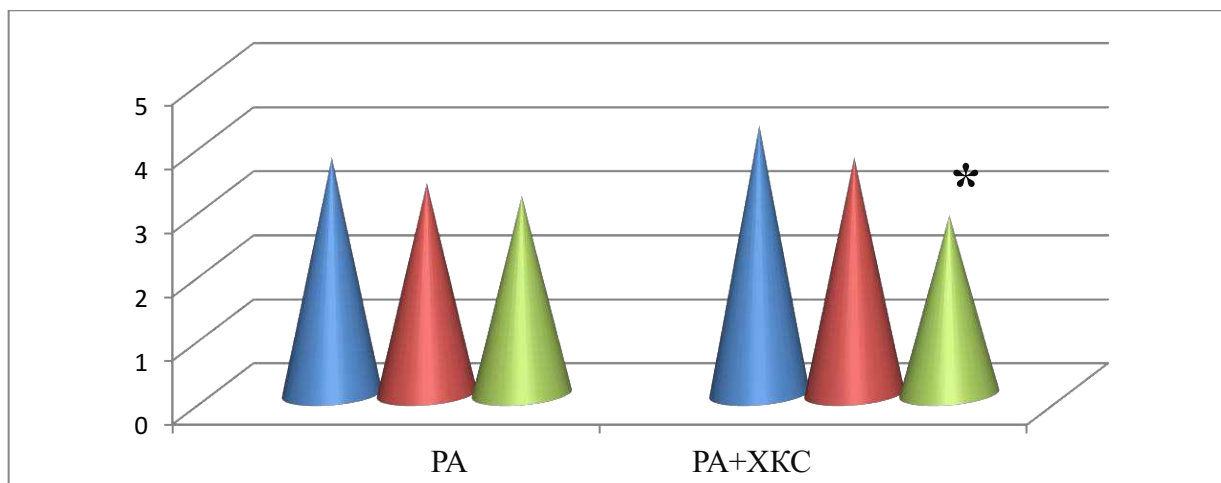


Рис.5.6 – Динаміка вмісту ХС ЛПНЩ у крові хворих на РА та РА+ХКС після лікування

Рівень ХС ЛПВЩ залишався незмінним після курсу лікування за РА у групі порівняння, і демонстрував тенденцію до зростання на 18,1% у групі порівняння за РА+ХКС (не підтверджено статистично) (рис.5.8). У основній групі вміст ХС ЛПВЩ крові був дещо вищим, ніж до лікування, але аналогічно, не набув вірогідної різниці – як при співставленні з вихідними значеннями, так і з даними групи порівняння.

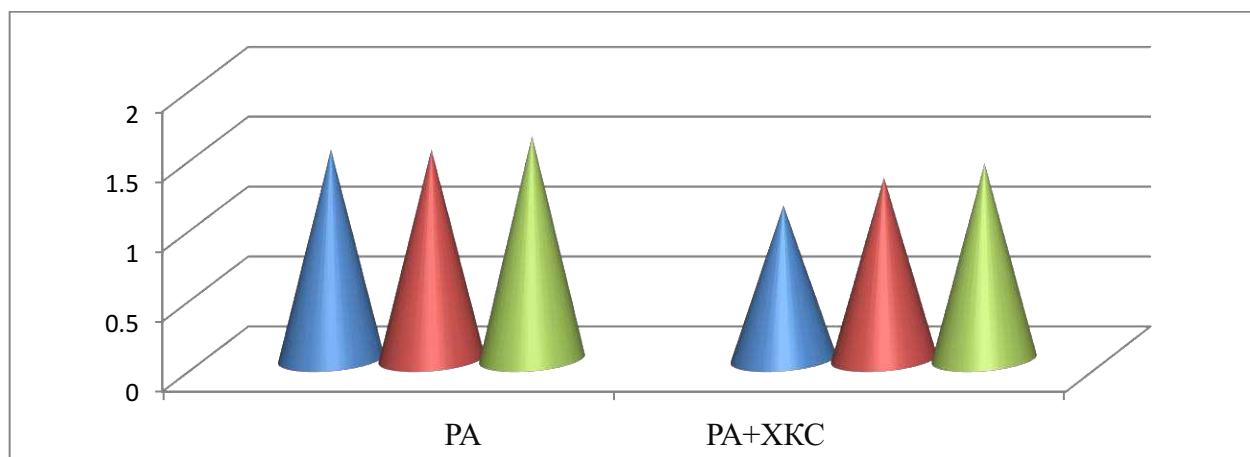


Рис.5.7 – Динаміка вмісту ХС ЛПВЩ у крові хворих на РА та РА+ХКС після лікування

Вміст тригліцеридів крові за РА теж мав тенденцію до покращення, як видно на рис.5.7 Він незначно і невірогідно (12,5%) зменшувався у групі порівняння за РА, та на 18,5% - за РА+ХКС.

В основній групі тенденція була підтверджена статистично: динаміка вмісту тригліцеридів складала 29,3% у хворих на ізольований перебіг РА (при цьому, кінцевий середній рівень тригліцеридів крові спускався до верхньої межі середньопопуляційної норми) та 33,4% - у хворих на РА+ХКС (рис.5.8).

Дослідниками описаний «ліпідний парадокс» - незвична асоціація з кардіоваскулярним ризиком у пацієнтів на РА. Під час активної фази захворювання, у ряду хворих відзначають низькі показники загального холестеролу крові і ХС ЛПНЩ, але вищий рівень кардіоваскулярного ризику (15). Ефективна антиревматична терапія зменшує активність хвороби, але супроводжується підвищенням концентрації ліпідів крові на певний час. Згодом, у пацієнтів з добре контрольованим перебігом РА рівні ліпідів крові стабілізуються і відповідають середньопопуляційним [2].

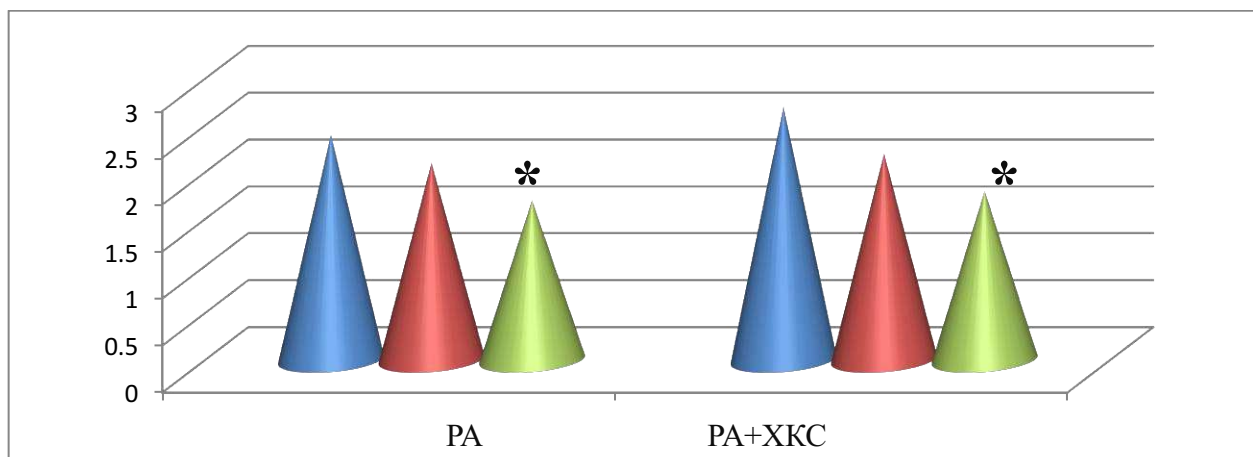


Рис.5.8 – Динаміка вмісту тригліцеридів у крові хворих на РА та РА+ХКС після лікування

Стандартні терапевтичні схеми не виявляють достатнього ефекту щодо нормалізації показників ліпідограми у хворих на РА. Враховуючи вищу частоту виявлення змін показників ліпідограми у хворих на РА, зокрема, у молодому віці, та світові дані про вищий ступінь кардіоваскулярного ризику за РА, слід у процесі лікування більшу увагу приділити своєчасному виявленню та корекції даних відхилень.

L-лізину есцинат у складі терапевтичного комплексу навряд чи здатен

виявляти пряму гіполіпідемічну дію, принаймі, такі властивості не виявлені. Очевидно, що нормалізація показників ліпідограми наприкінці курсу лікування у хворих основної групи є непрямим ефектом, наслідком успішно реалізованої протизапальної, знеболювальної дії та ефективного зменшення активності РА.

5.3. Порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату на показники ендотеліальної дисфункції, імунологічної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього хронічного коронарного синдрому

Існуюча доказова база на підтримку уявлень про пряму асоціацію вираженості системного запалення, ЕД та синтезу NO у хворих на РА, зростання у даного контингенту рівня кардіоваскулярного ризику, більш ранній вік початку прояву ХКС та висока частота асоціації РА і ХКС, порівняно із основною популяцією роблять актуальним дослідження вмісту продуктів метаболізму NO не лише до початку лікування, але й оцінки динаміки у процесі лікування.

При дослідженні рівнів обох метаболітів азоту у крові хворих на РА з та без супутнього ХКС до лікування нами були виявлено однакові особливості: в обох підгрупах хворих рівень нітритів і нітратів достовірно вищий, ніж у здорових людей. У процесі лікування хворих на РА та РА + ХКС груп порівняння суттєвої динаміки даних показників не виявлено. За РА без супутнього ХКС спостерігається тренд до зменшення як вмісту нітритів, так і нітратів у групі порівняння, більш виражений, хоч і не підтверджений статистично, в основній групі (рис.5.9). Очевидно, за РА без супутньої патології ССЗ прояви ЕД мінімальні, і зменшення вмісту метаболітів монооксиду азоту у крові віддзеркалює протизапальну ефективність проведеного лікування. Зокрема, зменшення перебігу вільнорадикальних процесів, пригнічення утворення пероксинітриту і інших агресивних форм NO за рахунок нормалізації регуляції активності індукцибельної ізоформи NO-синтази.

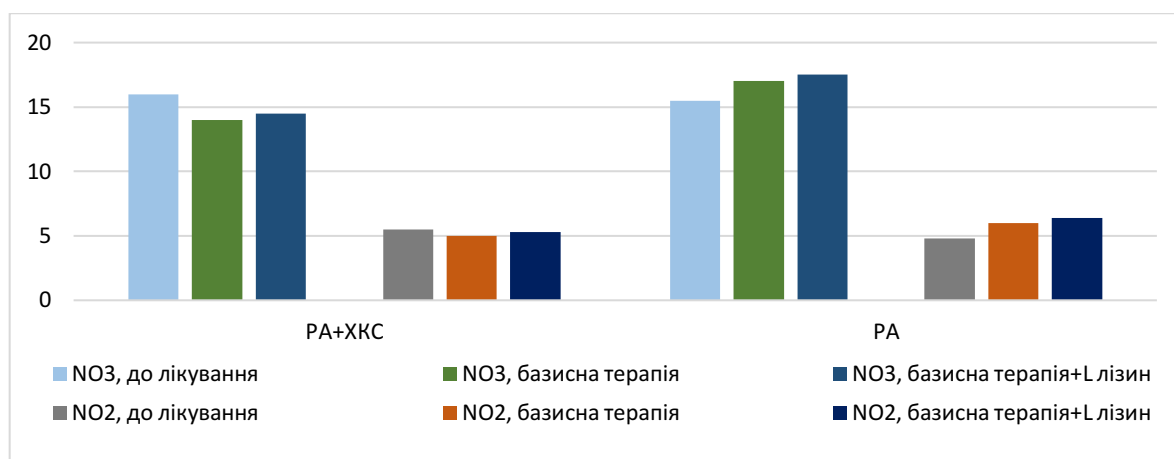


Рис.5.9 – Динаміка вмісту метаболітів оксиду азоту у крові хворих на РА та РА+ХКС після лікування

У хворих на РА та ХКС вихідні рівні нітритів та нітратів були меншими, ніж у хворих на РА тих же вікових груп чи з аналогічною тривалістю захворювання. Дане явище нами було інтерпретоване як прояв ЕД: пригнічення ендотеліальної NO-синтази із частковим виснаженням механізмів стимуляції NO-синтази, що супроводжується зменшенням сумарного вмісту метаболітів NO за коморбідної патології.

У процесі лікування у групі хворих на РА і РА+ХКС виявлено тенденцію, обернену до тої, що була описана у хворих на РА. На фоні стандартного лікування у групі порівняння вміст нітритів і нітратів залишався без змін. Проте, із додатковим призначенням L-лізину есцинату, на фоні зменшення активності РА та вираженості запального процесу, вміст нітратів і нітритів крові у хворих дещо зріс, хоч дана зміна і не була підтверджена статистично. Враховуючи покращення кардіологічної та ревматологічної симптоматики, таке явище можна розцінювати як позитивний вплив на ЕД із нормалізацією утворення NO.

Нами вивчено динаміку під впливом різних варіантів лікування вмісту VEGF, оскільки саме його високий вміст у крові хворих на РА асоціюється із подовженням тривалості і тяжкості захворювання, розвитком інвалідизуючих ускладнень (ремоделювання хрящової та кісткової тканини, розвиток остеопорозу, розвиток паннусу і анкілозу), хронічним болем.

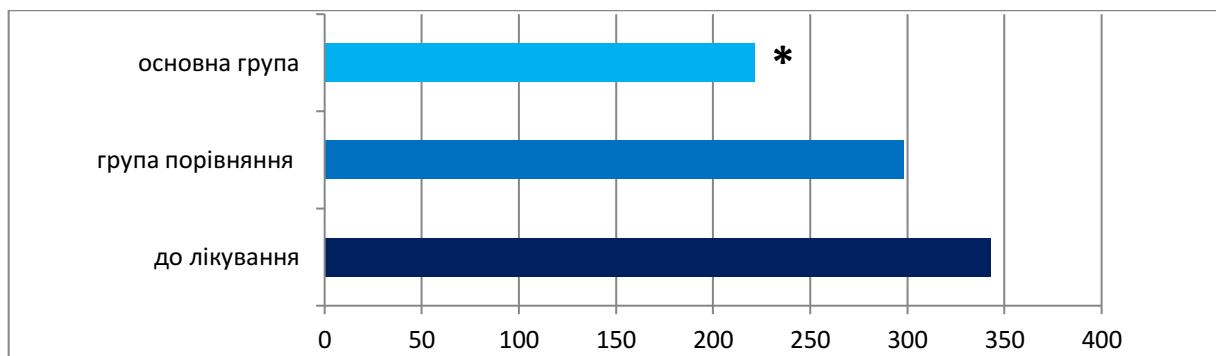


Рис.5.10 – Динаміка вмісту VEGF у крові хворих на РА після лікування

Концентрація VEGF незначно – на 12,8% - змінювалася у групі порівняння, і даний факт не підтверджений статистично. Проте, вміст даного маркера суттєво і вірогідно зменшувався у хворих основної групи – на 41,7%, паралельно із зменшенням вираженості клінічної симптоматики та біохімічних показників-індикаторів запального процесу (рис. 5.10).

Виявлено, що різна тривалість захворювання та вік хворих на РА впливають на вміст sCD28 у крові. Показник зростає по мірі збільшення тривалості РА, є вищим у молодому віці і в нашій популяції вдвічі перевищує рівні групи контролю.

У процесі лікування вміст sCD28 у крові зменшувався: на 21,2% - у групі порівняння та на 21,9% – у основній групі (рис.5.11). Очевидно, на вміст даної молекули у крові впливає виключно антиревматична терапія, хоча деяке зменшення показника може свідчити про досягнення стабілізації імунної відповіді у пацієнтів обох груп.

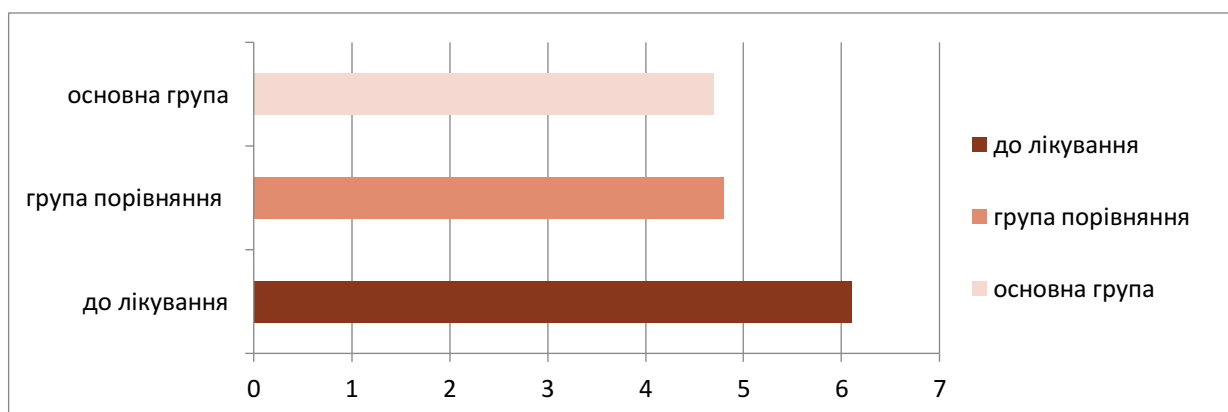


Рис.5.11 – Динаміка вмісту sCD28 у крові хворих на РА після лікування

Отже, призначення стандартного лікування зі включенням базисної терапії основного захворювання пацієнтам з РА та РА+ХКС є ефективним щодо коригування проявів ревматологічної симптоматики, зменшення рівня активності РА, проте, недостатньо покращує якість життя, незначно впливаючи на показники психологічної складової здоров'я. При застосуванні стандартних терапевтичних схем за РА залишається певна частка хворих-нереспондерів, і є вкрай малим відсоток тих, хто досягнув 50% та 70% рівнів покращення. Застосування L-лізину есцинату в комплексному лікуванні хворих на РА та РА із супутньою ХКС потенціює протизапальну, знеболювальну дію базового лікування, повноцінно покращує всі складові якості життя хворих та збільшує частку тих, хто відзначає суттєве покращення, зводячи до малого відсоток нереспондерів.

Модифікація лікування шляхом додавання до терапевтичного комплексу L-лізину есцинату супроводжується проявом помірного гіполіпідемічного ефекту з покращенням рівнів загального холестерину, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів у хворих, зменшенням рівня прозапального маркера VEGF.

На вміст sCD28у крові хворих на РА впливає переважно антиревматична терапія, і зменшення показника на 22,0% як у основній, так і в групі порівняння може свідчити про досягнення стабілізації імунної відповіді у пацієнтів обох груп.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Ревматоїдний артрит (РА) є найбільш поширеним ревматологічним захворюванням та становить глобальну проблему для системи охорони здоров'я, особливо в контексті інвалідизації пацієнтів з даною патологією. У глобальному масштабі загальна захворюваність на РА постійно зростає з 1990 року і становить 0,6-1% популяції [213, 260].

За даними Департаменту медичної статистики МОЗ, у 2010 році в Україні кількість хворих на РА становила 116 492 (з них понад 52 тис. – особи працездатного віку), захворюваність на цю патологію склала 6190. З кожним роком кількість хворих на РА збільшується.

У той же час, виживання хворих на РА, особливо за відсутності клінічної ремісії, можна порівняти з виживанням при таких захворюваннях, як цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу, ХКС. Порівняно з особами, що мають ті ж стать і вік, але не хворіють на РА, смертність у хворих з цією патологією вища в 2,5 рази, а загальна статистика показує, що РА скорочує життя пацієнтів щонайменше на 10-15 років [39, 48].

Незважаючи на появу сучасних лікувальних стратегій, ревматоїдний артрит асоціюється з високим рівнем супутніх захворювань, інфекцій, злоякісних новоутворень та серцево-судинної патології, зокрема ХКС чи навіть інфаркт міокарда [22, 55, 293].

Згідно з швейцарським дослідженням, ризик серцевого нападу зростає на 60% у пацієнтів, яким протягом останнього року встановили діагноз РА. Численні дослідження показують, що число кардіоваскулярних подій у пацієнтів з РА зростає майже вдвічі, навіть за умов модифікації факторів ризику ССЗ. Цікавим є також той факт, що велика кількість досліджень показують високу частоту “німого” інфаркту міокарда серед пацієнтів з РА, а на коронарографії у даної групи хворих виявляється значно вища ступінь атеросклеротичних змін коронарних артерій, навіть за відсутності вираженої симптоматики стенокардії. Таким чином, поширеність ССЗ, в першу чергу ХКС, у пацієнтів з РА помітно

більша, ніж у популяції, що потребує особливої уваги науковців та практикуючих лікарів до даної групи пацієнтів [52, 167, 276, 295].

Водночас, розуміння патогенетичних механізмів, що призводять до такої клінічної картини залишається недостатнім, як і накопиченні знання про предиктори такої коморбідності, фактори ризику, методи ранньої діагностики та особливості лікувальної тактики, що і обумовлює актуальність вивчення особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з поєднанням двох захворювань - РА та ХКС.

Відповідно, в ході нашого дослідження було обстежено 156 хворих, з них – 60 мали встановлені діагнози РА та ХКС, 35 – лише РА без супутньої кардіоваскулярної патології та 61 – з ХКС. Критерієм включення в дослідження стала наявність цільового захворювання (ізолювана ХКС, РА окремо або у поєднанні з ХКС) у пацієнтів обох статей віком 35-85 років за умови отримання інформованої згоди на участь. Контрольні обстеження виконані в групі практично здорових осіб ($n = 22$), у яких на момент обстеження не було загострень хронічної патології органів дихання, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Особи, що ввійшли до групи контролю, були зіставними з пацієнтами інших груп за віком та статтю.

Вік пацієнтів з РА + ХКС коливався у межах від 38 до 79 років (середній вік – $61,4 \pm 13,6$ років), хворих на РА – 35-80 років (середній вік – $58,1 \pm 17,6$ років). За віком, у відповідності до класифікації ВООЗ, всіх пацієнтів розподілено на наступні групи: молодий вік (35-44 роки); середній вік (45-59 років); похилий вік (60-74 роки), старечий вік (старші 75 років). У дослідженні загалом взяли участь 76 чоловіків та 80 жінок.

За кількістю уражених суглобів у обстежених хворих з діагностованим РА переважав поліостеоартроз (85,3% випадків): із моноартрозом обстежено 6 людей (6,3%), із олігоартрозом, ураження 2-3 суглобів – у 8 (8,4) осіб. Клініко-рентгенологічні зміни відповідали I стадії у 8 хворих (8,4%), II стадії – у 47 (49,5%) пацієнтів та III стадії – у 43 (45,3%) обстежених. Функціональні порушення різного ступеня виявлено у всіх обстежених, з них порушення

функції суглобів I – у 9 (9,5%) хворих, II – у 47 (49,5%), і III – у 23 (24,2%) учасників дослідження.

Серед обстежених пацієнтів переважали особи з серопозитивним варіантом РА - 77 (79,9%). У дослідженні переважна більшість хворих мала високу активність РА за DAS28 (показник DAS28 склав $4,1 \pm 0,91$).

Діагноз ХКС було верифіковано на основі анамнезу, клінічних та лабораторних досліджень, змін на ЕКГ та під час проведення ХМ ЕКГ. Розподіл пацієнтів щодо ФК в групі РА+ХКС та ХКС на початку лікування відбувався наступним чином: 54 осіб (44,3%) було верифіковано СС II ФК, а у 68 хворих (55,7 %) - СС III ФК. Тривалість анамнезу ХКС у обстежених пацієнтів складала в середньому $8,6 \pm 2,1$ років.

Усі хворі були рандомно поділені на дві групи: 50 пацієнтів (група порівняння), які отримували стандартне лікування (СЛ), та 45 хворих (основна група).

Хворі на РА груп порівняння отримували стандартне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколом «Ревматоїдний артрит», згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 р. №263. Базисне лікування РА включало призначення курсу метотрексату в дозі 10 мг 1 раз на тиждень, НПЗП (диклофенак натрію 150 мг/добу) ін'єкційно упродовж тижня з переходом на таблетовану форму до 1 місяця; та коригування дози глюкокортикоїдів. Пацієнти з ХКС як базову терапію отримували ацетилсаліцилову кислоту (препарат аспірин, 100мг на добу), розувастатин (препарат мертеніл, 10 – 20 мг на добу), нітрати за потребою.

Хворі основної групи додатково до базисного лікування отримували L-лізину есцинат у дозі 10 мл (2 ампули) шляхом повільних внутрішньовенних інфузій після розведення разової дози до об'єму 50 мл 0,9% розчином натрію хлориду .тривалістю 10 днів.

Для порівняння ефективності різних схем фармакотерапії РА у кожній групі визначали відсоток осіб, у яких в процесі лікування зменшилися КБС, КНС хоча б на 20%, та покращення на 20% принаймні 3 з наступних показників: загальної

оцінки стану здоров'я лікарем, загальної оцінки стану здоров'я пацієнтом, оцінки болю за ВАШ, функціонального стану за HAQ та лабораторних маркерів запалення (ШОЕ чи СРБ).

До програми клінічного обстеження пацієнтів входили обов'язкові дослідження, а саме: анамнез (оцінка тривалості симптомів РА, визначення кількості болючих суглобів (КБС) та кількості набряклих суглобів (КНС), родинний анамнез захворювання); фізикальний огляд хворого (оцінка суглобів 66/68 з виявленням болючих та набряклих суглобів); лабораторне біохімічне дослідження крові (ШОЕ, вміст РФ, СРБ); інструментальні дослідження (ЕКГ, ехокардіоскопія, рентгенографія суглобів кистей та стоп, рентгенографія органів грудної клітки). Активність РА визначали за допомогою клінічних індексів DAS28 (ШОЕ) та DAS28 (СРБ). Було оцінено наступні кількісні показники опитувальника SF36: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування (RP), загальний стан здоров'я (GH), інтенсивність болю (BP), соціальне функціонування (SF), життєва активність (VT), рольове функціонування, яке залежить від емоційного стану (RE) та психічне здоров'я (MH).

Лабораторне обстеження передбачало як стандартні, загально клінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з дослідженням рівнів калію, натрію, креатиніну, АлАТ, АсАТ, білірубіну, глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої та низької густини, триацилгліцеринів) так і наукову складову, а саме оцінку ендотеліальну дисфункцію шляхом дослідження NO-продукуючої функції ендотелію та кількісної оцінки вмісту у крові хворих судинного ендотеліального фактора росту (VEGF); визначення вмісту VEGF та CD28 у сироватці крові; дослідження рівня VEGF та CD28 у день надходження й через один місяць лікування.

Математичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою описової статистики, порівняння кількісних даних проводили за U-критерієм Уїлкоксона-Манна-Уїтніча або критерієм Крскелла-Уолліса для незалежних вибірок та T-критерієм Уїлкоксона для залежних вибірок.

Дослідження основних демографічних та клініко-анамнестичних даних показало, що у підгрупі хворих на РА + ХКС усереднений індекс активності хвороби DAS28 був вищим, ніж у хворих на ізольований РА. Частота ураження тих чи інших суглобів була приблизно однаковою у обох групах хворих, проте у хворих на ізольований РА виявлено 6-11 болючих суглобів, що було достовірно менше, ніж 10-21 у хворих на РА + ХКС ($p < 0,05$). Також, за поєднаної патології відсоток хворих із високою активністю був вірогідно вищим, ніж окремо за РА. Вміст СРБ у крові хворих з РА + ХКС був достовірно вищим, ніж в пацієнтів з ізольованим РА та склав $5,4 \pm 0,22$. Загалом встановлено, що приєднання ХКС до існуючого РА у хворих супроводжується обтяженням обох компонент індексу активності останнього, а ранній початок та більша тривалість РА супроводжуються раннім розвитком супутнього ХКС.

Отримані результати співставні з результатами інших дослідників та мають закономірне пояснення. Так, вища активність РА та вираженість больового синдрому в пацієнтів із ХКС була наведена та обґрунтована тим, що ці фактори безпосередньо впливають на фізичну активність пацієнта, а саме знижують її, що прискорює процес розвитку супутньої патології ССС [52, 207]. Рівень СРБ також був вищим серед пацієнтів з поєднанням обох патологій в дослідженнях інших авторів. Будучи маркером запалення, СРБ вказує на вищу активність запального процесу, що, в свою чергу, пов'язано з активізацією атеросклеротичного ураження коронарних артерій та розвитку ХКС [5, 140].

У процесі дослідження лабораторних показників встановлено, що відсоток хворих з порушеннями ліпідного спектру був різним у кожній із досліджених підгруп. Поєднана патологія РА і ХКС характеризувалася зростанням частки хворих із гіперліпідемією: більш ніж вдвічі – в молодому віці, на третину – у хворих середнього віку, і по досягненню 60-річчя всі обстежені нами хворі мали прояви гіперліпідемії.

Найсуттєвіші зміни виявлено при аналізі рівнів загального холестеролу, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ, коефіцієнту атерогенності.

Частота гіперхолестеринемії (загальний холестерол понад 5,0 ммоль/л) склала 43,4% у популяції хворих на РА, та 57,6% у хворих на РА + ХКС. Рівні ХС ЛПНЩ перевищували 3,0 ммоль/л у 62,7% хворих на РА та у 81,2% хворих на РА+ХКС. Кількісний вміст ХС ЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л виявлений у 22,9% хворих на РА та у 39,6% хворих на РА + ХКС. Вміст тригліцеридів крові перевищував верхню межу допустимого значення – 1,7 ммоль/л – лише у кожного третього хворого на РА і більш, ніж у половини хворих на РА + ХКС.

Таким чином, і серед хворих на РА без супутніх ССЗ, і за поєднання РА + ХКС, виявляється високий відсоток пацієнтів з гіперліпідеміями, найчастіше діагностується підвищення рівня ХС ЛПНЩ. У хворих на РА з супутньою ХКС достовірно вищі показники вмісту загального холестеролу і ХС ЛПНЩ у крові та достовірно менший вміст ХС ЛПВЩ, порівняно з хворими на РА. Дані зміни виражені найбільше у пацієнтів, які хворіють на РА до 10 років, тобто, збільшення тривалості захворювання нівелює дану різницю. Також, дані зміни підтверджені статистично у хворих молодого та середнього віку. Зростання індексу атерогенності вище 3.5 у хворих молодого та середнього віку за поєднання РА і ХКС свідчить про вищий ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень у даних вікових групах, та потребує ретельнішої уваги фахівців.

Отримані дані співпадають із рядом спостережень авторів, які підтверджують наявність субклінічного атеросклерозу і доцільність його діагностики у хворих на ранній стадії РА без історії ССЗ у минулому. Високі рівні ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, холестеролу та індексу атерогенності були виявлені у хворих з РА та супутніми ССЗ. Такі показники ліпідограми пов'язані з процесами генералізованого запалення в організмі пацієнта і вважаються факторами підвищення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з РА та призводять до прискорення розвитку атеросклерозу і, як наслідок, ХКС. Велика кількість досліджень вказують на гіперліпідемію в пацієнтів з РА та ССЗ [52, 104, 135, 214].

Водночас, дослідження університету Алабами показали, що серед когорти людей, переважно старечого віку, з РА не було чіткого зв'язку між ХС, ХС

ЛПНЩ та ХКС, проте вищий рівень ХС ЛПВЩ був обернено пов'язаний з розвитком ІМ та інсульту [50, 216]. Така розбіжність може бути пов'язана з тим, що у пацієнтів із тривалим перебігом РА відбувається явище, так званого, ліпідного «парадоксу», що характеризується зниженням рівня фракцій ХС ЛПНЩ та холестерину, зменшенням індексу атерогенності та підвищенням рівня ХС ЛПВЩ [134, 183, 214]. Аналогічна закономірність спостерігалась і у нашому дослідженні – гіперліпідемія була виражена найбільше у пацієнтів, які хворіють на РА до 10 років.

Вивчаючи показники ендотеліальної дисфункції та імунологічної відповіді, отримали наступні результати.

При дослідженні рівнів обох метаболітів азоту у крові хворих на РА з та без супутнього ХКС виявлено однакові особливості: в обох підгрупах хворих рівень нітритів і нітратів достовірно підвищений, ніж у здорових людей. Достовірних відмінностей між рівнями метаболітів у хворих на РА та РА + ХКС не виявлено, але спостерігалась тенденція до меншого вмісту нітритів (14,7%) та нітратів (15,4%) крові у хворих на РА + ХКС порівняно зі значеннями, зафіксованими у хворих на РА без супутньої патології ССЗ. В обох підгрупах з РА показники нітратів і нітритів крові перевищували достовірно значення групи хворих з ХКС без супутньої патології опорно-рухового апарату.

Аналіз рівня нітритів залежно від вікової категорії пацієнтів показав, що він був найвищим у підгрупі хворих середнього віку - як із РА, так і з поєднаною патологією. Зі збільшенням віку хворих він поступово зменшувався, сягаючи найменших значень у хворих старечого віку. У цій віковій підгрупі вміст NO_2 був меншим навіть за показники здорових людей (на 9,5% - за РА, і на 26,7% - за поєднаної патології), хоча дані відмінності не підтверджені статистично.

Такі зміни свідчать про наявність ендотеліальних порушень у пацієнтів з РА та РА + ХКС, чого не спостерігається при ізольованій серцево-судинній патології. Доведено, що функції ендотелію порушуються раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу, а отже для пацієнтів

з РА такі порушення стають ще однією передумовою для розвитку атеросклерозу і захворювань ССС.

Схоже дослідження проводилося групою авторів з метою вивчення показників ендотеліальної функції у пацієнтів з РА та артеріальною гіпертензією, в ході якого виявлено аналогічні результати – ендотеліальна функція порушена у пацієнтів з РА, проте не змінена – у хворих з ССЗ [40, 66].

Нами не виявлено достовірних відмінностей при порівнянні значень концентрації VEGF у крові хворих на РА та РА+ХКС до лікування, проте, встановлено, що у обох підгрупах даний показник вірогідно перевищував рівні, характерні для здорових осіб: на 76,3% - у хворих на РА та на 65,1% - у хворих на РА + ХКС.

Не виявлено також залежності даного показника від віку хворих – різниця у всіх вікових підгрупах була мінімально, статистично недостовірною і складала менше 5%. Проте, аналіз вмісту у крові даного білка залежно від тривалості захворювання сумарно у всіх хворих на РА (ізолюваний та з супутньою ХКС) виявив, що концентрація його плавно зростає по мірі подовження тривалості хвороби. При РА, що тривав до 5 років, вміст VEGF збільшується, порівняно з контролем, на 32,5; при тривалості 5-10 років – на 54,9%, і понад 10 років – на 94,5% (майже вдвічі).

Прогресування РА асоціюють з раннім розвитком вік-залежних коморбідних захворювань, які включають ССЗ, хвороби легень, остеопороз та порушення когнітивних функцій. Однією з гіпотез щодо причин такої асоціації є теорія «імунного старіння», результатом якого є наростання з часом у хворих на РА як суглобових, так і позасуглобових проявів РА, розвиток яких є імуноопосередкованим [17, 136].

В багатьох дослідженнях інших авторів встановлено кореляцію між концентрацією у крові і показниками, які визначають активність РА: ШОЕ, вміст СРБ, КБС і КНС, вміст у крові РФ та якість життя хворих [51]. Наші результати співпадають із даним спостереженням, підтверджуючи наростання активності

VEGF - опосередкованих процесів по мірі збільшення тривалості захворювання і поступового погіршення стану хворих.

В ході мета-аналізу, проведеного корейськими дослідниками, виявлено значно вищі рівні циркулюючого VEGF у пацієнтів з РА та позитивну кореляцію між рівнями VEGF та активністю захворювання при РА, аналогічно нашим результатам [132, 182].

Аналіз середніх величин концентрації sCD28 у крові хворих на РА та РА+ХКС не виявив різниці. Проте, в обидвох підгрупах вміст даної молекули вірогідно був вдвічі вищим за значення контрольної групи. Тому, надалі аналіз вмісту sCD28 залежно від віку хворих та тривалості хвороби проводився спільно для підгруп РА і РА+ХКС.

Виявлено, що різна тривалість захворювання супроводжується різним вмістом sCD28 у крові хворих. Вірогідним стало зменшення показника на 26,7% у хворих, які страждали на РА понад 10 років порівняно з тими, які хворіли на РА до 10 років.

Також, виявлено різний вміст sCD28 у пацієнтів з РА різних вікових груп. Максимальну концентрацію виявляли у хворих середнього віку, а мінімальну (різниця була достовірною) – у старечому віці. По мірі збільшення тривалості захворювання у крові хворих зростає вміст VEGF, який, водночас, не виявив вікової залежності за РА і не змінювався додатково за супутнього ХКС. Отже, основним у визначенні рівнів даного регуляторного протеїна у крові хворих є саме хронічний запальний процес при РА. Рівні sCD28 вищі у хворих із менш тривалим РА, і починають зменшуватися зі збільшенням тривалості захворювання. При цьому, показники дещо вищі у хворих молодого та середнього віку, що дає можливість розглядати їх як потенційні біомаркери активності захворювання.

В цілому, пацієнти з РА та, загалом, хронічними запальними захворюваннями, мають високий ризик серцево-судинної захворюваності та смертності. В першу чергу це пов'язано з ранньою ендотеліальною дисфункцією, що оцінюється дослідженнями вазореактивності, навіть за відсутності

виявленого атеросклерозу. Ендотелій судин бере участь у регуляції фізіологічних процесів, що відбуваються в судинах, таких як судинний тонус, запальна реакція та згортання крові. Пошкодження ендотелію є ключовою подією в атерогенезі, що призводить до збільшення проникності для запальних клітин. Крім того, підвищена експресія молекул адгезії та цитокінів корелює з ендотеліальною дисфункцією, що сприяє інфільтрації моноцитів на субендотеліальному рівні [65, 252]. Таким чином, ендотелій є “тригером” судинного ризику і вивчення його дисфункції може допомогти з’ясувати механізми, що стимулюють запуск та прискорення атеросклеротичних процесів. Наші результати вивчення рівнів sCD28, VEGF, метаболітів монооксиду азоту, а також аналогічні висновки інших науковців, вказують на участь саме ендотеліальної дисфункції у розвитку ХКС при РА [3, 27, 53, 151, 252].

В ході аналізу загального стану здоров’я та якості життя пацієнтів із коморбідними РА і ХКС встановлено, що характерною є нижча оцінка власного стану здоров’я, яка додатково погіршується з віком та по мірі зростання тривалості основного захворювання [7]. За даними індексу HAQ, у хворих із РА + ХКС суттєвішим є обмеження фізичних функцій, а також у цієї групи вищий відсоток хворих із порушенням функцій, яке розцінене як значне, порівняно з ізольованим РА. Коморбідність РА з ХКС менше позначається на фізичній складовій здоров’я хворих, але суттєво погіршує психічну складову здоров’я, сприяючи соціальній дезадаптації, розвитку тривожності та виникненні схильності до депресій, негативно відображається на сприйнятті хворим перспектив свого лікування.

Схожі результати продемонстрували також дослідження інших авторів, які показують що фактори ризику ССЗ самі по собі або в комбінації, а також безпосередньо захворювання ССС (в т.ч. ХКС) асоціюються з більш високою активністю захворювання чи інвалідизацію при РА, що продемонстровано гіршими результатами за такими шкалами як HAQ-DI, DAS28-ESR і CDAI scores. Це підкреслює важливість розпізнавання факторів ризику та управління ними не

лише для запобігання ССЗ, а й для покращення потенційного прогнозу з приводу РА [105, 142].

З метою оцінки тяжкості перебігу ХКС та інших ССЗ у хворих з РА за можливого впливу останнього на розвиток клінічної картини хвороб ССС, проводили ХМ ЕКГ. За отриманими даними нами проведено аналіз ішемічних змін у обраного контингенту хворих. Так, у пацієнтів із поєднаною патологією РА та ХКС, достовірно ($p < 0,05$) частіше було виявлено епізоди як больової (на 23,21%), так і безбольової (на 36,62%) ішемії міокарда. При цьому співвідношення епізодів ББІМ до БІМ у пацієнтів із РА+ХКС було вищим (1,6) за аналогічний показник у групі хворих на ХКС. Те ж саме стосується й тривалості епізодів БІМ та ББІМ, вона була достовірно більшою у пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС.

Такі результати моніторингу ЕКГ свідчать про можливий вищий ступінь ураження коронарних артерій в пацієнтів з РА, що підтверджується результатами багатьох інших досліджень. Так, чимало публікацій вказують на те, що пацієнти з РА мають більшу кількість нестабільних атеросклеротичних бляшок. Основною причиною пошкодження бляшки є, імовірно, накопичення окислених запальних клітин, що містять ліпопротеїни низької щільності, і активацією запальних механізмів, що призводить до витончення покриття. Пацієнти з РА також мають підвищений рівень системних медіаторів запалення, деякі з яких були пов'язані з наявністю атеросклеротичних бляшок в коронарних чи сонних артеріях [35, 47]. Також окремі дослідження показують вищу частоту STEMI та ГКС, а також інсультів у пацієнтів з РА, порівнюючи з особами без даної патології, що свідчить на користь наших результатів досліджень [24, 59, 148].

В цілому, такі висновки показують важливість моніторингу ЕКГ-змін у пацієнтів з РА, а за наявності скарг, клінічних проявів та сумнівних результатів неінвазивних методів дослідження – розглядати проведення планової коронарографії з метою запобігання кардіоваскулярним подіям.

Проведені нами подальші етапи дослідження показали, що у хворих обох підгруп – порівняльної, зі включенням стандартної терапії для лікування РА (та

за потреби – ХКС), та основної, із додатковим застосуванням L-лізину есцинату – наприкінці курсу лікування відбувся суттєвий регрес клінічної симптоматики. В обох підгрупах значно зменшилася кількість хворих, які вказували на зменшення інтенсивності болю в суглобах, обмеження рухливості, тривалість ранкової скутості та утруднення ходи. В обох підгрупах наприкінці курсу лікування не було жодного пацієнта, який би продовжував скаржитися на набряклість суглобів і утруднення ходи.

Проте, кількість хворих, які зазначали відсутність ефекту щодо ступеня прояву ряду скарг, відрізнялася суттєво: так, у основній групі лише 10% хворих з РА та ХКС зазначали попередню інтенсивність больового синдрому наприкінці курсу лікування, що було в 2,3 рази менше, ніж у групі порівняння. Також, за ізолюваного перебігу РА всі хворі основної, і 91,4% хворих груп порівняння відзначили вагоме для них полегшення болю.

Обмеження рухливості ефективно усувалося у більшості пацієнтів із РА та РА + ХКС. Динаміка була суттєвішою у пацієнтів без супутнього ХКС: лише 1 хворий (6,25%) не відзначав полегшення за РА у основній групі, та 20% - у групі порівняння. Відсоток хворих без покращення щодо обмеження рухливості у групі РА + ХКС був вищим: 36,7% у групі порівняння, проте, втричі менше – усього 10% - у основній групі.

Отже, у хворих на поєднання РА і ХКС повільніше відбувається регрес клінічної симптоматики у процесі лікування за застосування стандартних терапевтичних схем з більшим відсотком пацієнтів, які не відзначають полегшення болю та обмеження рухливості наприкінці курсу лікування (у півтора рази більше - щодо вираженості болю та обмеженості рухливості в суглобах). Додаткове призначення L-лізину призводить до суттєвішого регресу зазначеної симптоматики за ізолюваного РА, і навіть суттєвіше - за поєднання РА + ХКС. При цьому, кількість пацієнтів, які не відчули достатнього терапевтичного ефекту, суттєво зменшується і стає практично однаковою в обох підгрупах.

Аналіз відсоткового складу хворих із різним ступенем активності РА за DAS28 після лікування теж виявив суттєву ефективність проведеного лікування в обох підгрупах. Як серед хворих на РА, так і серед пацієнтів з РА+ХКС суттєво змінилося співвідношення з різним ступенем активності основного захворювання. Так, у групі порівняння за РА не залишилося жодного хворого з високим ступенем активності; 73,3% відповідали критеріям середнього ступеня активності, 20% - низькому, і 6,7% - неактивному процесу. Серед хворих на РА+ХКС динаміка дещо відрізнялася: у 13,3% пацієнтів групи порівняння не відзначено зменшення активності РА, відсоток хворих із середнім ступенем активності відповідав такому у хворих на РА без супутньої патології ССС, і лише у 13,3% хворих вдалося досягти малої активності процесу. При цьому, у жодного хворого не спостерігали зменшення індексу $DAS28 < 2.6$, що вказував би на неактивний процес.

Таким чином, в ході нашого дослідження встановлено особливості скарг, клінічного перебігу, лабораторних показників, результатів інструментальних методів обстеження та ендотеліальної функції у пацієнтів з РА із супутньою патологією ССС та без неї. Отримані результати є важливими в контексті розуміння патогенетичних механізмів протікання РА, що призводять до розвитку ССЗ та в свою чергу, може покращити діагностику, профілактичні заходи, та лікування для таких пацієнтів. Вивчення результатів лікування таких пацієнтів і стало наступним етапом нашого дослідження.

Включення до лікування L-лізину потенціювало протизапальний ефект стандартної терапії в обох підгрупах. У хворих на РА основної групи вдвічі виріс відсоток хворих із низькою активністю процесу та тих, які досягли критеріїв відсутності активності РА. У підгрупі РА+ХКС на фоні додаткового призначення L-лізину 12,5% сягнули критеріїв неактивного процесу, вдвічі збільшилася частка пацієнтів, у яких РА відповідав низькій активності процесу, і не залишилося жодного хворого, у котрого РА б залишався на високому рівні активності.

У групі хворих на РА+ХКС вірогідне зменшення КБС відмічали як у хворих

на базовій терапії, так і з включенням досліджуваного засобу. Проте, коморбідність ХКС з РА негативно позначилась на ефективності стандартної терапії: попри значний відсоток динаміки у групі порівняння, абсолютне значення КБС в понад півтора раза перевищувало показник хворих на РА, які отримували таке ж лікування – очевидно, за рахунок суттєво вищого вихідного рівня показника. Навпаки, в основній групі РА+ХКС кінцеве значення КБС після лікування наблизилось до показника хворих на РА, виявивши суттєву позитивну клінічну динаміку – зменшившись на 76,5%. Також, зафіксовано вірогідну різницю між значеннями КБС у групі порівняння та основній у хворих на РА+ХКС, що свідчить на користь суттєвого терапевтичного ефекту L-лізину у складі лікувального комплексу.

Після проведеного курсу лікування у пацієнтів змінювався індекс НАQ, покращувалась якість життя пацієнтів з РА, за даними оцінки складових опитувальника SF-36, покращувався і загальний стан пацієнтів, зменшувались скарги на біль та скутість. У основній групі, навпаки, всі 8 складових індексу SF-36, фізичної та психологічної складових здоров'я змінювалися суттєво і статистично вірогідно: як у порівнянні з вихідними рівнями до лікування, так і порівнюючи з результатами оцінки у групі порівняння.

Таким чином, включення L-лізину до лікувального комплексу хворих на РА, і особливо – на поєднання РА і ХКС призводить суттєвішого покращення якості життя досліджуваних шляхом значного зменшення вираженості больових відчуттів, покращення загального стану хворих. Стандартний терапевтичний комплекс вірогідно призводить до покращення стану здоров'я, згідно оцінок як хворих, так і лікаря, за РА, але є недостатньо ефективним за коморбідності. Додаткове призначення L-лізину у складі лікувального комплексу сприяє повнішому регресу клінічної симптоматики у хворих на РА, і дія його краще виражена у групі хворих на РА +ХКС.

Аналогічні результати отримували й інші дослідники. Схожі дослідження з використанням L-лізину проводилися для пацієнтів з різними захворюваннями сполучної тканини та опорно-рухового препарату. Так, у групі пацієнтів з

дорсалгіями на фоні остеохондрозу поперекового відділу хребта, в результаті терапії L-лізином вдалося досягнути значного покращання у 85 % пацієнтів. Біль повністю регресував у 19 хворих з 35 і достовірно зменшився у всіх хворих [30].

У дослідженні групи науковців з Узбекистану застосування L-лізину у пацієнтів з РА призводило до зменшення тривалості ранкової скутості, зниження больових відчуттів та зменшення кількості уражених суглобів [139].

При порівнянні результатів лабораторних досліджень до та після проведеного лікування, відмічається виражений позитивний ефект. Так, у хворих із РА, і з РА та ХКС відзначали зменшення рівня загального холестеролу крові наприкінці курсу лікування. Динаміка вмісту у крові ХС ЛПНЩ у хворих на РА після лікування була схожою, вміст ХС ЛПНЩ у крові наприкінці лікування у хворих цієї групи зменшувався на 33,3%, і це було підтверджено статистично ($p < 0,05$). В основній групі динаміка вмісту тригліцеридів складала 29,3% у хворих на ізольований перебіг РА.

Стандартні терапевтичні схеми не виявляють достатнього ефекту щодо нормалізації показників ліпідограми у хворих на РА [43, 217]. Враховуючи вищу частоту виявлення змін показників ліпідограми у хворих на РА, зокрема, у молодому віці, та світові дані про вищий ступінь кардіоваскулярного ризику за РА, слід у процесі лікування більшу увагу приділити своєчасному виявленню та корекції даних відхилень.

L-лізину есцинат у складі терапевтичного комплексу навряд чи здатен виявляти пряму гіполіпідемічну дію, принаймі, такі властивості не виявлені. Очевидно, що нормалізація показників ліпідограми наприкінці курсу лікування у хворих основної групи є непрямим ефектом, наслідком успішно реалізованої протизапальної, знеболювальної дії та ефективного зменшення активності РА.

Схожі результати спостерігали в іншому дослідженні, в ході якого пацієнти з серцево-судинними захворюваннями отримували L-лізин, в результаті чого у них відзначалося покращення показників ліпідного профілю [37].

Наступним етапом нашого дослідження став порівняльний аналіз впливу стандартних терапевтичних схем та додаткового застосування L-лізину есцинату

на показники ендотеліальної дисфункції, імунологічної відповіді у хворих на ревматоїдний артрит з та без супутнього ХКС.

У хворих на РА та ХКС вихідні рівні нітритів та нітратів були меншими, ніж у хворих на РА тих же вікових груп чи з аналогічною тривалістю захворювання. Дане явище нами було інтерпретоване як прояв ЕД: пригнічення ендотеліальної NO-синтази із частковим виснаженням механізмів стимуляції NO-синтази, що супроводжується зменшенням сумарного вмісту метаболітів NO за коморбідної патології. У процесі лікування у групі хворих на РА і РА+ХКС виявлено тенденцію, обернену до тої, що була описана у хворих на РА. На фоні стандартного лікування у групі порівняння вміст нітритів і нітратів залишався без змін. Проте, із додатковим призначенням L-лізину есцинату, на фоні зменшення активності РА та вираженості запального процесу, вміст нітратів і нітритів крові у хворих дещо зріс, хоч дана зміна і не була підтверджена статистично.

Концентрація VEGF незначно – на 12,8% - змінювалася у групі порівняння, і даний факт не підтверджений статистично. Проте, вміст даного маркера суттєво і вірогідно зменшувався у хворих основної групи – на 41,7%, паралельно із зменшенням вираженості клінічної симптоматики та біохімічних показників-індикаторів запального процесу. У процесі лікування вміст sCD28 у крові зменшувався: на 21,2% - у групі порівняння, та на 21,9% – у основній групі.

Таким чином, застосування L-лізину підсилює позитивний ефект від лікування, дозволяє покращити показники ліпідного обміну, позитивно впливає на ендотеліальну функцію, що може бути корисним в контексті як лікування пацієнтів з РА та ХКС, так і для запобігання розвитку атеросклерозу і ураження коронарних артерій у пацієнтів на ранніх етапах діагностики РА.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено вирішення актуального наукового завдання кардіоревматології, а саме удосконалення діагностики поєданого перебігу ревматоїдного артриту та хронічного коронарного синдрому, індивідуалізація лікувальних заходів.

1. Аналіз основних демографічних та клініко-анамнестичних даних, що характеризують перебіг РА окремо та у поєднанні з ХКС показує, що ранній початок та більша тривалість РА супроводжуються раннім розвитком супутнього ХКС у хворих Північної Буковини, яка може виявлятися у даного контингенту вже у молодому – до 45 років – віці. У хворих на ізольований РА без супутньої патології ССС виявлено менше болючих суглобів ніж у хворих на РА + ХКС (у 1,8 раза, $p < 0,05$). За коморбідного перебігу РА та ХКС виявлено вищий відсоток СРБ (у 1,5 раза, $p < 0,05$). Також, приєднання ХКС до існуючого РА у хворих супроводжується обтяженням обох компонент індексу активності останнього.

2. За коморбідності РА та ХКС відмічається збільшення вмісту у крові ХС ЛПНЩ (на 13,5% ($p < 0,05$), триацилгліцеролів (на 12,5%, $p < 0,05$) та зменшення ХС ЛПВЩ (на 12,5%, $p < 0,05$) порівняно зі хворими з ізольованим РА. Дані зміни виражені найбільше у хворих, які хворіють на РА до 10 років (у 2,2 раза, $p < 0,05$), тобто, збільшення тривалості захворювання нівелює дану різницю; а також, підтверджені статистично у хворих молодого та середнього віку. Зростання індексу атерогенності вище 3,5 у хворих молодого та середнього віку за поєднання РА і ХКС свідчить про вищий ризик розвитку ускладнень ССЗ у даних вікових групах.

3. У молодому та середньому віці на фоні менш вираженої ендотеліальної дисфункції з меншою тривалістю РА вміст метаболітів NO у крові хворих значно зростає, особливо суттєво за рахунок компоненту NO_3^- (на 41,8%), який утворюється переважно при гострому чи хронічному запаленні. По мірі збільшення тривалості захворювання у крові хворих зростає вміст VEGF (на 76,3% - у хворих на РА та на 65,1% - у хворих на РА + ХКС) порівняно зі здоровими індивідуумами. Рівні sCD28 вищі у хворих із менш

тривалим РА, і починають зменшуватися зі збільшенням тривалості захворювання (на 26,7%). При цьому, показники дещо вищі у хворих молодого та середнього віку (у 1,7 раза, $p<0,05$), що дає можливість розглядати їх як потенційні біомаркери активності захворювання.

4. Свій глобальний загальний стан хворі на РА з ХКС розцінювали, як важчий на 25,1%, порівняно із хворими на РА без супутньої патології ($69,7\pm 6,39$ мм проти $55,7\pm 4,27$ мм, $p<0,05$). Поєднання РА з ХКС несприятливо позначається на функціональній активності пацієнтів (індекс НАQ у 1,1 раза вищий, $p<0,05$), і характеризується суттєвішим порушенням функцій хворих. Сумарна фізична складова SF-36 у хворих на РА і РА + ХКС не відрізнялася, а сумарна психічна складова SF-36 – зменшувалася на 29,5% у хворих із коморбідністю.

5. У хворих групи РА та ХКС у порівнянні із пацієнтами групи ХКС, спостерігали достовірно вищі показники ЧСС, так ЧСС_{min} вищою була на 3,1%, ЧСС_{сер} – на 12,73%, ЧСС_{max} - на 11,6% відповідно. Порівняння показників спектрального аналізу ВСР вказує на більш виражене зниження загальної потужності спектру (34,82%, $p<0,001$), високочастотної складової спектру (15,94%, $p<0,05$) у пацієнтів з поєднанням РА та ХКС, що корелювало із показниками активності та тривалості РА. Також у цих пацієнтів достовірно частіше було виявлено епізоди як больової (на 23,21%) так і безбольової (на 36,62%) ішемії міокарда. При цьому співвідношення епізодів ББІМ до БІМ у пацієнтів із РА+ХКС було вищим (1,6) за аналогічний показник у групі хворих на ХКС. Те ж саме стосується й тривалості епізодів БІМ та ББІМ, вона була достовірно більшою у пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС.

6. Додавання L-лізину до лікувального комплексу хворих на РА та ХКС призводить до зниження частоти скарг на обмеження рухливості (на 40%), ранкову скутість (у 2,9 раза), зменшення рівня СРБ (на 37,1%), суб'єктивного зменшення вираженості клінічних проявів РА та його впливу на фізичну активність (на 30,9% - за результатами оцінки загального стану хворими), а також до покращення якості життя пацієнтів (на 46% – за даними

SF-36), покращання ліпідного спектра крові (зниженню рівня ХС ЛПНЩ та тригліцеридів – на 29,9-33,3%), функціонального стану ендотелію (підвищення рівня нітратів/нітритів, зниження вмісту VEGF на 41,7% та sCD28 – на 21,9%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою верифікації прогресування та ризику розвитку ускладнень ССЗ у пацієнтів з РА рекомендовано проводити визначення рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ та ТГ незалежно від віку та тривалості захворювань.
2. В якості потенційних біомаркерів ендотеліальної дисфункції можна використовувати рівні метаболітів NO у крові пацієнтів з РА з та без супутньою ХКС, а для оцінки активності РА у пацієнтів різних вікових груп та різної тривалості захворювання слід використовувати рівні VEGF та sCD28.
3. З метою покращення якості життя, стабілізації імунної відповіді у вигляді зменшення рівня прозапального маркера VEGF у пацієнтів з поєднаним перебігом РА та ХКС додатково до базисного лікування слід призначати L-лізину есцинат у дозі 10 мл (2 ампули) шляхом повільних внутрішньовенних інфузій після розведення разової дози до об'єму 50 мл 0,9% розчином натрію хлориду .тривалістю 10 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Букач ОП, Бровчук ПВ, Бровчук МП, Кушнір ЛД. Оцінка якості життя у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Вер 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2017, с. 14.
2. Букач ОП, Федів ОІ, Сидорчук ЛП. Зміни ліпідного обміну у хворих на ревматоїдний артрит із супутньою артеріальною гіпертензією, абдомінальним ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від поліморфізму гена T-786C ендотеліальної оксиду азоту синтази. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(1):79-84. doi: [10.22141/2224-0721.13.1.2017.96762](https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.1.2017.96762)
3. Букач ОП. Асоціація T-786C поліморфізму гена ендотеліальної оксиду азоту синтази з ревматоїдним артритом у поєднанні з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017;5(1):720-7.
4. Букач ОП. Особливості перебігу та оптимізація лікування ревматоїдного артриту в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ожирінням та цукровим діабетом типу 2 [дисертація]. Івано-Франківськ; 2019. 258 с.
5. Гайдучок ІГ. Імунологічні синдроми у хворих на системні аутоімунні хвороби: імунопатогенез та тактика ведення [дисертація]. Харків; 2021. 471 с.
6. Гонт АА, Зарудна ОІ. Ревматоїдний артрит – історія, сучасні погляди, тактика, результат. Медсестринство. 2020;4:30-6. doi: [10.11603/2411-1597.2020.4.11870](https://doi.org/10.11603/2411-1597.2020.4.11870)
7. Гусарчук АГ, Ілащук ТО. Показники якості життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(4):33-41. doi: [10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.4](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.4)
8. Гусарчук АГ. Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на ревматоїдний артрит та ХКС. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю

Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021.

9. Гусарчук АГ. Особливості поєднаного перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артриту: попередження серцево-судинних ускладнень. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Превентивна медицина: реалії та перспектива; 2018 Жов 18-19; Чернівці. Чернівці; 2018, с. 145.

10. Гусарчук АГ. Особливості ураження серця у хворих з ішемічною хворобою серця на фоні ревматоїдного артриту. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 137.

11. Гусарчук АГ. Оцінка ефективності застосування препарату капікор в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит та ХКС. Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2019; 2019 Кві 02-05; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:181.

12. Гусарчук АГ. Функціональний стан міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією, поєднаною з метаболічним синдромом. Матеріали V Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 04-06; Чернівці. ВІМСО Journal. 2018;2018:167.

13. Гусарчук АГ. Частота виявлення порушень ритму у пацієнтів із ревматоїдним артритом за результатами добового моніторування електрокардіограми. Матеріали VII Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2020; 2020 Кві 07-08; Чернівці. ВІМСО Journal. 2020;2020:161.

14. Данюк ІЩ, Риндіна НГ, Іващук ЮВ. Особливості систолічної функції та ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит.

Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(5):118-24. doi: [10.26693/jmbs05.05.118](https://doi.org/10.26693/jmbs05.05.118)

15. Джус МБ, Мостбауер ГВ, Карасевська ТА, Івашківський ОІ. Віддалені наслідки суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослих з ювенільним ревматоїдним артритом з різними імуногенетичними маркерами. Галицький лікарський вісник. 2017;24(3):7-11.

16. Джус МБ. Асоціація клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом. Медична наука України. 2018;14(1-2):24-33. doi: [10.32345/2664-4738.1-2.2018.04](https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2018.04)

17. Джус МБ. Вплив терапії на розвиток віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом. ScienceRise: Medical Science. 2018;6:20-6. doi: [10.15587/2519-4798.2018.143366](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.143366)

18. Джус МБ. Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку [дисертація]. Київ; 2019. 429 с.

19. Джус МБ. Ревматоїдний артрит у практиці сімейного лікаря: ключові моменти діагностики та лікування. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;5:70.

20. Джус МБ. Якість життя та віддалені наслідки у молодих дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом в Україні. Acta Medica Leopoliensia. 2017;23(4):4-11. doi: [10.25040/aml2017.04.004](https://doi.org/10.25040/aml2017.04.004)

21. Жарікова ЮВ. Лікування ревматоїдного артриту – на межі ревматології та психіатрії. Український медичний часопис. 2021;2:2-4. doi: [10.32471/umj.1680-3051.142.205268](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.142.205268)

22. Ждан ВМ, Лебідь ВГ, Хайменова ГС, Іщейкіна ЮО. Фактори ризику ішемічної хвороби серця у хворих на ревматоїдний артрит. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):95-9. doi: [10.31718/2077-1096.20.1.95](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.95)

23. Журавльова ЛВ, Олійник МО, Сікало ЮК, Федоров ВО. Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Київ: Медкнига; 2020. Розділ 1, Ревматоїдний артрит; с. 8-41.

24. Заїчко КО, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Добова варіабельність рівня розчинних тол-подібних рецепторів 2 в сироватці крові жінок, хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з перебігом захворювання. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):5-12. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10820](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10820)

25. Заїчко КО, Станіславчук МА. Добова варіабельність рівня ендотеліальної NO-синтази (NOS3) в сироватці крові жінок, хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок із перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал. 2020;1:47-52. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14821](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14821)

26. Заїчко КО, Станіславчук МА. Патогенетичне значення ендотеліальної NO-синтази та поліморфізму промотора гена NOS3 при ревматоїдному артриті. Український ревматологічний журнал. 2018;1:35-40.

27. Заїчко КО. Циркадні ритми продукції ендотеліальної синтази оксиду азоту та тол-подібних рецепторів 2 у жінок, хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування [дисертація]. Вінниця; 2020. 212 с.

28. Ілащук ТО, Гусарчук АГ. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(1):104-11. doi: [10.26693/jmbs07.01.104](https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.104)

29. Ілащук ТО, Сучеван АГ. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ревматоїдним артритом: сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2019;19(3):112-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.17](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.17)

30. Кобеляцький ЮЮ, Бобрик ІС, Нетлюх АМ, Ілащук П, Івахненко ДС. Результати багатоцентрового ретроспективного контрольованого клінічного дослідження ефективності й безпеки L-лізину есцинату® в лікуванні набряків

головного мозку травматичного й післяопераційного генезу. Международный неврологический журнал. 2020;16(8):21-32.

31. Кондратюк В, Стахова А. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматоїдний артрит: внесок резистентної артеріальної гіпертензії. InterConf. 2021;55:249-2 66. doi: [10.51582/interconf.7-8.05.2021.028](https://doi.org/10.51582/interconf.7-8.05.2021.028)

32. Королюк О. Практичне ведення супутніх серцево-судинних захворювань при ревматоїдному артриті. Здоров'я України 21 сторіччя. 2019;18:24-5.

33. Кравчун ПГ, Ковальова ЮО, упорядники. Ревматоїдний артрит. Харків; 2018. 16 с.

34. Курята ОВ, Сіренко ОЮ. Кардіоваскулярний ризик та ревматологічні захворювання (кардіоревматологічний синдром). Дніпро: Герда; 2017. 87 с.

35. Левченко ВГ. Оптимізація оцінки серцево-судинного ризику та атеросклеротичних уражень судин у жінок, хворих на ревматоїдний артрит [дисертація]. Київ; 2018. 171 с.

36. Неміш І. Сучасні підходи до класифікації, діагностики та лікування ревматологічних захворювань з позиції доказової медицини. Український ревматологічний журнал. 2022;2:4-7. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17217](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17217)

37. Орос ММ, Грабар ВВ, Девіняк ОТ, Орос ММ. Аналіз ефективності використання L-лізину есцинату при лікуванні дискогенної радикулопатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2020;16(2):26-41

38. Пехенько ВС. Оптимізація патогенетичної терапії ревматоїдного артриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією [дисертація]. Київ; 2017. 170 с.

39. Поник РМ, Коритко ЗІ. Захворюваність та особливості реабілітації хворих на ревматоїдний артрит в умовах сьогодення. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;3 183-7. doi: [10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10504](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10504)

40. Рекалов ДГ, Данюк ІО, Риндіна НГ. Клініко-лабораторні маркери, асоційовані з атеросклерозом загальних сонних артерій, у хворих на

ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Український ревматологічний журнал, 2021;3:1-5. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16325](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16325)

41. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.

42. Савченко ОВ, Приступа ЛН, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку ішемічної хвороби серця у хворих на ревматоїдний артрит. Патент України № 122754. 2018 Січ 25.

43. Савченко ОВ. Оптимізація лікування дисліпідемії у хворих на ревматоїдний артрит [автореферат]. Івано-Франківськ; 2019. 23 с.

44. Савченко ОВ. Оптимізація профілактики ішемічної хвороби серця у хворих на ревматоїдний артрит залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017;5(2):786-93.

45. Стахова А, Кондратюк В. Функціональні зміни міокарда у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну гіпертензію. Грааль науки. 2021;6:374-8. doi: [10.36074/grail-of-science.25.06.2021.066](https://doi.org/10.36074/grail-of-science.25.06.2021.066)

46. Стахова АП. Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичні особливості та лікування [дисертація]. Київ; 2021. 223с.

47. Узун КС, Батушкін ВВ, Гнилорібов АМ, Узун ДЮ, Кузеванова МВ. Ішемічні та неішемічні ураження серця у хворих на ревматоїдний артрит. І. клінічні і субклінічні зміни у міокарді, поширеність та тяжкість атеросклерозу, особливості впливу традиційних факторів ризику, роль системного запалення. Український ревматологічний журнал. 2021;4:46-51. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16483](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16483)

48. Узун КС, Гнилорібов АМ, Батушкін ВВ, Узун ДЮ. Ішемічні та неішемічні ураження серця у хворих на ревматоїдний артрит. II. Вплив лікування на розвиток хвороби серця при РА. Український ревматологічний журнал. 2022;1:31-5. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16493](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16493)

49. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2021;4:52-6. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499)
50. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал. 2022;2:55-9. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17186](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17186)
51. Фуштей ІМ, Сідь ЄВ, Риндіна НГ. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(4):216-21. doi: [10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-216-221](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-216-221)
52. Ханюков ОО, Єгудіна ЄД, Калашникова ОС. Менеджмент серцево-судинного ризику в пацієнтів із ревматоїдним артритом. Артеріальна гіпертензія. 2018;5:21-33. doi: [10.22141/2224-1485.5.61.2018.148786](https://doi.org/10.22141/2224-1485.5.61.2018.148786)
53. Adawi M, Pastukh N, Saaida G, Sirchan R, Watad A, Blum A. Inhibition of endothelial progenitor cells may explain the high cardiovascular event rate in patients with rheumatoid arthritis. QJM. 2018;111(8):525-9. doi: [10.1093/qjmed/hcy099](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy099)
54. Adlan AM, Paton JF, Lip GY, Kitas GD, Fisher JP. Increased sympathetic nerve activity and reduced cardiac baroreflex sensitivity in rheumatoid arthritis. J Physiol. 2017;595(3):967-81. doi: [10.1113/JP272944](https://doi.org/10.1113/JP272944)
55. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, 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(1):17-28. doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209775](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775)
56. Agca R, Hopman LHGA, Laan KJC, van Halm VP, Peters MJL, Smulders YM, et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. J Rheumatol. 2020;47(3):316-24. doi: [10.3899/jrheum.180726](https://doi.org/10.3899/jrheum.180726)

57. Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, Martínez-Hervás S, González-Navarro H. Impact of Cholesterol Metabolism in Immune Cell Function and Atherosclerosis. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2022 Jul 7];12(7):2021. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2021> doi: [10.3390/nu12072021](https://doi.org/10.3390/nu12072021)
58. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, Wang TJ, Bradham W, Ormseth MJ, Chung CP, et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis-Related Chronic Inflammation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020[cited 2022 May 18];9(10):e014661. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.014661?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org doi: [10.1161/JAHA.119.014661](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014661)
59. Ahmed O, Krishnamurthy V, Kaba RA, Tahir H. The management of cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(8):947-58. doi: [10.1080/14656566.2022.2076594](https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2076594)
60. Ajeganova S, Andersson MLE, Frostegård J, Hafström I. Higher levels of anti-phosphorylcholine autoantibodies in early rheumatoid arthritis indicate lower risk of incident cardiovascular events. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 27];23(1):201. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-021-02581-0> doi: [10.1186/s13075-021-02581-0](https://doi.org/10.1186/s13075-021-02581-0)
61. Akbal N, Aydin K, Tezcan ME. Metabolic syndrome is not uncommon in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. *Neth J Med*. 2019;77(6):204-9.
62. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72. doi: [10.1001/jama.2018.13103](https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103)
63. Alpizar-Rodriguez D, Finckh A. Is the prevention of rheumatoid arthritis possible? *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1383-9. doi: [10.1007/s10067-020-04927-6](https://doi.org/10.1007/s10067-020-04927-6)
64. Andreadou I, Schulz R, Papapetropoulos A, Turan B, Ytrehus K, Ferdinandy P, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(12):6510-22. doi: [10.1111/jcmm.15279](https://doi.org/10.1111/jcmm.15279)

65. Anwar MM, Tariq EF, Khan U, Zaheer M, Ijaz SH. Rheumatoid Vasculitis: Is It Always a Late Manifestation of Rheumatoid Arthritis? Cureus[Internet]. 2019[cited 2022 Apr 28];11(9):e5790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/31728237/> doi: [10.7759/cureus.5790](https://doi.org/10.7759/cureus.5790)
66. Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis: the Role of Hypertension. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 05];22(8):56. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11906-020-01064-y.pdf> doi: [10.1007/s11906-020-01064-y](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01064-y)
67. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Cell. 2019;176(6):1248-64. doi: [10.1016/j.cell.2019.01.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021)
68. Araújo C, Laszczyńska O, Viana M, Dias P, Maciel MJ, Moreira I, et al. Missed Opportunities in Symptomatic Patients before a First Acute Coronary Syndrome: The EPIHeart Cohort Study. Cardiology. 2018;139(2):71-82. doi: [10.1159/000484713](https://doi.org/10.1159/000484713)
69. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfrikakis PP. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2018[cited 2022 May 25];19(7):1890. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/7/1890> doi: [10.3390/ijms19071890](https://doi.org/10.3390/ijms19071890)
70. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PLCM, Popa CD. Low disease activity ($\text{DAS28} \leq 3.2$) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. Ann Rheum Dis. 2017;76(10):1693-9. doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210997](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210997)
71. Ascone G, Di Ceglie I, Walgreen B, Sloetjes AW, Lindhout E, Bot I, et al. High LDL levels lessen bone destruction during antigen-induced arthritis by inhibiting osteoclast formation and function. Bone [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 1];130:115140. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S875632821930434X> doi:
[10.1016/j.bone.2019.115140](https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115140)

72. Aslanalp Z, Tikiz C, Ulusoy A, Orguc Ş, Bİlgİ Yedekci A, Ulman C. The Relationship Between Serum Angiogenic Factor Levels and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol.* 2020;35(3):416-25. doi: [10.46497/ArchRheumatol.2020.7416](https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7416)

73. Bajraktari IH, Rexhepi S, Berisha I, Lahu A, Kryeziu A, Durmishi B, et al. Prevalence of Asymptomatic Arterial Hypertension and Its Correlation with Inflammatory Activity in Early Rheumatoid Arthritis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(5):641-4. doi: [10.3889/oamjms.2017.146](https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.146)

74. Balberova OV, Bykov EV, Shnayder NA, Petrova MM, Gavriluk OA, Kaskaeva DS, et al. The "Angiogenic Switch" and Functional Resources in Cyclic Sports Athletes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 17];22(12):6496. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6496> doi: [10.3390/ijms22126496](https://doi.org/10.3390/ijms22126496)

75. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019;15(2):102-8. doi: [10.1016/j.reuma.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.002)

76. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):545-57. doi: [10.1007/s00281-020-00806-z](https://doi.org/10.1007/s00281-020-00806-z)

77. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biol.* 2018;14:618-25. doi: [10.1016/j.redox.2017.09.009](https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.09.009)

78. Bassu S, Zinellu A, Sotgia S, Mangoni AA, Floris A, Farina G, et al. Oxidative Stress Biomarkers and Peripheral Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: A Monocentric Cross-Sectional Case-Control Study. *Molecules* [Internet]. 2020[cited 2022 May 25];25(17):3855. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/17/3855> doi: [10.3390/molecules25173855](https://doi.org/10.3390/molecules25173855)

79. Bauer ME. Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: impact on clinical progression. *Immun Ageing* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 9];17:6. Available from: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-020-00178-w> doi: [10.1186/s12979-020-00178-w](https://doi.org/10.1186/s12979-020-00178-w)
80. 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* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 14];21(24):9505. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/24/9505> doi: [10.3390/ijms21249505](https://doi.org/10.3390/ijms21249505)
81. Berendsen MLT, van Maaren MC, Arts EEA, den Broeder AA, Popa CD, Fransen J. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017;44(9):1325-30. doi: [10.3899/jrheum.160670](https://doi.org/10.3899/jrheum.160670)
82. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):679-90. doi: [10.1016/j.autrev.2019.05.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005)
83. Błyszczuk P, Szekanecz Z. Pathogenesis of ischaemic and non-ischaemic heart diseases in rheumatoid arthritis. *RMD Open*[Internet]. 2020[cited 2022 May 1];6(1):e001032. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/1/e001032.long> doi: [10.1136/rmdopen-2019-001032](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001032)
84. Bondonno CP, Blekkenhorst LC, Liu AH, Bondonno NP, Ward NC, Croft KD, et al. Vegetable-derived bioactive nitrate and cardiovascular health. *Mol Aspects Med*. 61 (2018) 83–91. doi: [10.1016/j.ijcard.2017.06.099](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.099)
85. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):404-20. doi: [10.1038/s41584-018-0022-8](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8)
86. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, Galdiero MR, Modestino L, Ferrara AL, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 10];21(15):5294. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432634/pdf/ijms-21-05294.pdf> doi: [10.3390/ijms21155294](https://doi.org/10.3390/ijms21155294)

87. Broadley I, Pera A, Morrow G, Davies KA, Kern F. Expansions of Cytotoxic CD4⁺CD28⁻ T Cells Drive Excess Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis and Other Chronic Inflammatory Conditions and Are Triggered by CMV Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 24];8:195. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00195/full> doi: [10.3389/fimmu.2017.00195](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00195)

88. Brucoli M, Boffano P, Romeo I, Corio C, Benecch A, Ruslin M, et al. Epidemiology of maxillofacial trauma in the elderly: A European multicenter study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020;121(4):330-8. doi: [10.1016/j.jormas.2019.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.09.002)

89. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina*[Internet]. 2019[cited 2022 May 26];55(6):249. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/6/249> doi: [10.3390/medicina55060249](https://doi.org/10.3390/medicina55060249)

90. Cacciapaglia F, Anelli MG, Rinaldi A, Fornaro M, Lopalco G, Scioscia C, et al. Lipids and Atherogenic Indices Fluctuation in Rheumatoid Arthritis Patients on Long-Term Tocilizumab Treatment. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 14];2018:2453265. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/2453265/> doi: [10.1155/2018/2453265](https://doi.org/10.1155/2018/2453265)

91. Cai W, Tang X, Pang M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients With Rheumatoid Arthritis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*[Internet]. 2022[cited 2022 Apr 18];9:855141. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.855141/full> doi: [10.3389/fmed.2022.855141](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.855141)

92. Carmeliet P, Li X, Treps L, Conradi LC, Loges S. RAISEing VEGF-D's importance as predictive biomarker for ramucirumab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2018;29(3):527-9. doi: [10.1093/annonc/mdy028](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy028)

93. Cavalli G, Favalli EG. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: impact of classic and disease-specific risk factors. *Ann Transl Med*[Internet]. 2018[cited 2022 Jun 5];6(1):82. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/22386/21874> doi: [10.21037/atm.2018.10.72](https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.72)

94. Chan YH, Ngai MC, Chen Y, Wu MZ, Yu YJ, Zhen Z, et al. Cumulative Rheumatic Inflammation Modulates the Bone-Vascular Axis and Risk of Coronary Calcification. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019[cited 2022 Jun 4];8(11):e011540. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.118.011540?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org doi: [10.1161/JAHA.118.011540](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011540)

95. Chang CK, Cheng WC, Ma WL, Chen PK, Chen CH, Shen PC, et al. The Potential Role of Electronegative High-Density Lipoprotein H5 Subfraction in RA-Related Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2021[cited 2022 May 22];22(21):11419. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11419> doi: [10.3390/ijms222111419](https://doi.org/10.3390/ijms222111419)

96. Chang CY, Chen CH, Chen YM, Hsieh TY, Li JP, Shen MY, et al. Association between Negatively Charged Low-Density Lipoprotein L5 and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Clin Med*[Internet]. 2019[cited 2022 Apr 3];8(2):177. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/2/177> doi: [10.3390/jcm8020177](https://doi.org/10.3390/jcm8020177)

97. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, Wang X, Elashoff D, Curtis JR, et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):46–57. doi: [10.1002/art.39833](https://doi.org/10.1002/art.39833)

98. Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 11];10(4):881. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070480/pdf/cells-10-00881.pdf> doi: [10.3390/cells10040881](https://doi.org/10.3390/cells10040881)

99. Chen Q, Fan K, Chen X, Xie X, Huang L, Song G, et al. Ezrin regulates synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis through YAP and Akt signalling. *J Cell Mol Med*. 2021;25(19):9378-89. doi: [10.1111/jcmm.16877](https://doi.org/10.1111/jcmm.16877)
100. Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 11];2020:8293921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072120/pdf/MI2020-8293921.pdf> doi: [10.1155/2020/8293921](https://doi.org/10.1155/2020/8293921)
101. Cioffi G, Ognibeni F, Dalbeni A, Giollo A, Orsolini G, Gatti D, et al. High prevalence of occult heart disease in normotensive patients with rheumatoid arthritis. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):736-43. doi: [10.1002/clc.22926](https://doi.org/10.1002/clc.22926)
102. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):706-13. doi: [10.1016/j.autrev.2019.05.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.007)
103. Corrado A, Colia R, Rotondo C, Sanpaolo E, Cantatore FP. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Curr Med Res Opin*. 2019;35(12):2197-205. doi: [10.1080/03007995.2019.1654988](https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1654988)
104. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48-54. doi: [10.1136/annrheumdis-2017-211735](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735)
105. Cui K, Movahedi M, Bombardier C, Kuriya B. Cardiovascular risk factors are negatively associated with rheumatoid arthritis disease outcomes. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 13];13:1759720X20981217. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890714/pdf/10.1177_1759720X20981217.pdf doi: [10.1177/1759720x20981217](https://doi.org/10.1177/1759720x20981217)
106. Curtis JR, Xie F, Crowson CS, Sasso EH, Hitraya E, Chin CL, et al. Derivation and internal validation of a multi-biomarker-based cardiovascular disease

risk prediction score for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 10];22(1):282. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7718706/pdf/13075_2020_Article_2355.pdf doi: [10.1186/s13075-020-02355-0](https://doi.org/10.1186/s13075-020-02355-0)

107. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):135-50. doi: [10.1016/j.jbspin.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.002)

108. Dalbeni A, Giollo A, Bevilacqua M, Cioffi G, Tagetti A, Cattazzo F, et al. Traditional cardiovascular risk factors and residual disease activity are associated with atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis patients. *Hypertens Res*. 2020;43(9):922-8. doi: [10.1038/s41440-020-0441-1](https://doi.org/10.1038/s41440-020-0441-1)

109. Daniel CM, Davila L, Makris UE, Mayo H, Caplan L, Davis L, et al. Ethnic Disparities in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Incidence and Prevalence Among Rheumatoid Arthritis Patients in the United States: a Systematic Review. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(9):525-32. doi: [10.1002/acr2.11170](https://doi.org/10.1002/acr2.11170)

110. de Cerqueira DPA, Pedreira ALS, de Cerqueira MG, Santiago MB. Biological therapy in rheumatoid vasculitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1717-24. doi: [10.1007/s10067-020-05459-9](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05459-9)

111. Del Buono M, Abbate A, Toldo S. Interplay of inflammation, oxidative stress and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2018;104(24):1991-2. doi: [10.1136/heartjnl-2018-313313](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313313)

112. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(1):19-33. doi: [10.1007/s40744-019-00189-0](https://doi.org/10.1007/s40744-019-00189-0)

113. Druce KL, Cordingley L, Short V, Moore S, Hellman B, James B, et al. Quality of life, sleep and rheumatoid arthritis (QUASAR): a protocol for a prospective UK mHealth study to investigate the relationship between sleep and quality of life in adults with rheumatoid arthritis. *BMJ Open* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 07];8(1):e018752. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829597/pdf/bmjopen-2017-018752.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2017-018752](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018752)

114. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290-7. doi: [10.1136/ard.61.4.290](https://doi.org/10.1136/ard.61.4.290)

115. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):849-58. doi: [10.1093/rheumatology/key361](https://doi.org/10.1093/rheumatology/key361)

116. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 22];361:k1036. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889899/> doi: [10.1136/bmj.k1036](https://doi.org/10.1136/bmj.k1036)

117. Erre GL, Piras A, Piga M, Fedele AL, Mangoni AA, Lazzerini PE, et al. QT and QT dispersion intervals in long-standing and moderately active rheumatoid arthritis: results from a multicentre cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):516-22.

118. Erusalimsky JD. Oxidative stress, telomeres and cellular senescence: What non-drug interventions might break the link? *Free Radic Biol Med*. 2020;150:87-95. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.008)

119. Falahee M, Finckh A, Raza K, Harrison M. Preferences of Patients and At-risk Individuals for Preventive Approaches to Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2019;41(7):1346-54. doi: [10.1016/j.clinthera.2019.04.015](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.015)

120. Ferreira HB, Melo T, Paiva A, do Rosario Domingues MDR. Insights in the Role of Lipids, Oxidative Stress and Inflammation in Rheumatoid Arthritis Unveiled by New Trends in Lipidomic Investigations. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 26];10(1):45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824304/pdf/antioxidants-10-00045.pdf> doi: [10.3390/antiox10010045](https://doi.org/10.3390/antiox10010045)

121. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 28];20(4):102776. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997221000392?via%3Di> hub doi: [10.1016/j.autrev.2021.102776](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776)
122. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 13];20(4):102776. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997221000392?via%3Di> hub doi: [10.1016/j.autrev.2021.102776](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776)
123. Finckh A, Alpizar-Rodriguez D, Roux-Lombard P. Value of Biomarkers in the Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):585-7. doi: [10.1002/cpt.727](https://doi.org/10.1002/cpt.727)
124. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96. doi: [10.1016/j.immuni.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006)
125. Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;120(4):713-35. doi: [10.1161/circresaha.116.309326](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.309326)
126. Fragoulis GE, Panayotidis I, Nikiphorou E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):431-46. doi: [10.2174/1570161117666190619143842](https://doi.org/10.2174/1570161117666190619143842)
127. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, Mera A, González-Gay MA, Gómez R, Lago F, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:196-206. doi: [10.1016/j.bcp.2019.03.030](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.030)
128. Frostegård J. Antibodies against phosphorylcholine and protection against atherosclerosis, cardiovascular disease and chronic inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(5):525-32. doi: [10.1080/1744666X.2022.2070475](https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2070475)

129. García-Chagollán M, Hernández-Martínez SE, Rojas-Romero AE, Muñoz-Valle JF, Sigala-Arellano R, Cerpa-Cruz S, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients: Relationship among its clinical components. *J Clin Lab Anal*[Internet]. 2021[cited 2022 Mar 15];35(3):e23666. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23666> doi: [10.1002/jcla.23666](https://doi.org/10.1002/jcla.23666)
130. García-Chagollán M, Ledezma-Lozano IY, Hernández-Bello J, Sánchez-Hernández PE, Gutiérrez-Ureña SR, Muñoz-Valle JF. Expression patterns of CD28 and CTLA-4 in early, chronic, and untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 03];34(5):e23188. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246387/pdf/JCLA-34-e23188.pdf> doi: [10.1002/jcla.23188](https://doi.org/10.1002/jcla.23188)
131. Garg N, Syngle A, Krishan P. Nitric Oxide: Link between Inflammation and Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Int J Angiol*. 2017;26(3):165-9. doi: [10.1055/s-0036-1597577](https://doi.org/10.1055/s-0036-1597577)
132. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, John GS, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther*[Internet]. 2020[cited 2022 Mar 4];22(1):206. doi: [10.1186/s13075-020-02229-5](https://doi.org/10.1186/s13075-020-02229-5)
133. Gian Luca Erre, Matteo Piga, Anna Laura Fedele, Silvia Mura, Alessandra Piras, Maria Luisa Cadoni, et al. Prevalence and Determinants of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018[cited 2022 May 22];2018:6548715. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816852/pdf/MI2018-6548715.pdf> doi: [10.1155/2018/6548715](https://doi.org/10.1155/2018/6548715)
134. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther*. 2019;41(7):1246-55. doi: [10.1016/j.clinthera.2019.04.018](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.018)

135. Giollo A, Bissell LA, Buch MH. Cardiovascular outcomes of patients with rheumatoid arthritis prescribed disease modifying anti-rheumatic drugs: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):697-708. doi: [10.1080/14740338.2018.1483331](https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1483331)
136. Giollo A, Cioffi G, Ognibeni F, Orsolini G, Dalbeni A, Bixio R, et al. Tumour necrosis factor inhibitors reduce aortic stiffness progression in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2021[cited 2022 May 11];23(1):158. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8173737/pdf/13075_2021_Article_2546.pdf doi: [10.1186/s13075-021-02546-3](https://doi.org/10.1186/s13075-021-02546-3)
137. Gomes KWP, Luz AJP, Felipe MRB, Beltrão LA, Sampaio AXC, Rodrigues CEM. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):258-63. doi: [10.1080/14397595.2017.1316813](https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1316813)
138. González-Fernández C, Esteban MA, Cuesta A. Molecular characterization of the T cell costimulatory receptors CD28 and CTLA4 in the European sea bass. *Fish Shellfish Immunol*. 2021;109:106-15. doi: [10.1016/j.fsi.2020.12.006](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.12.006)
139. Graham GG, Scott KF. Limitations of drug concentrations used in cell culture studies for understanding clinical responses of NSAIDs. *Inflammopharmacology*. 2021;29(5):1261-78. doi: [10.1007/s10787-021-00871-2](https://doi.org/10.1007/s10787-021-00871-2)
140. Grange L, Alliot-Launois F. Rheumatoid arthritis. *Rev Prat*. 2022;72(1):68-70.
141. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 27];6:15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41413-018-0016-9> doi: [10.1038/s41413-018-0016-9](https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9)
142. Gwinnutt JM, Verstappen SM, Humphreys JH. The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 25];34(2):101562. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694220300796> doi:
[10.1016/j.berh.2020.101562](https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101562)

143. Hafiane A, Favari E, Daskalopoulou SS, Vuilleumier N, Frias MA. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity and cardiovascular risk in autoimmune and non-autoimmune diseases. *Metabolism* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 14];104:154141. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026049520300056>
 doi:[10.1016/j.metabol.2020.154141](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154141)

144. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 24];3(1):e58-e70. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913%2820%2930221-6> doi: [10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6)

145. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133-44. doi: [10.1038/s41584-020-0371-y](https://doi.org/10.1038/s41584-020-0371-y)

146. Herlitz-Cifuentes H, Vejar C, Flores A, Jara P, Bustos P, Castro I, et al. Plasma from Patients with Rheumatoid Arthritis Reduces Nitric Oxide Synthesis and Induces Reactive Oxygen Species in A Cell-Based Biosensor. *Biosensors (Basel)* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 27];9(1):32. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6374/9/1/32> doi: [10.3390/bios9010032](https://doi.org/10.3390/bios9010032)

147. Hollan I, Ronda N, Dessein P, Agewall S, Karpouzas G, Tamargo J, et al. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(2):104-14. doi: [10.1093/ehjcvp/pvz033](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz033)

148. Holmqvist M, Mantel Ä, Wällberg-Jonsson S, James S, Jernberg T, Askling J. Findings on Coronary Angiographies in Patients With Rheumatoid Arthritis and Ischemic Heart Disease: Are They Different From Patients Without Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Care Research*. 2021;73(5):658-65. doi: [10.1002/acr.24214](https://doi.org/10.1002/acr.24214)

149. Huang W, Hickson LJ, Eirin A, Kirkland JL, Lerman LO. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(10):611-27. doi: [10.1038/s41581-022-00601-z](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00601-z)

150. Huff WX, Bam M, Shireman JM, Kwon JH, Song L, Newman S, et al. Aging- and Tumor-Mediated Increase in CD8+CD28- T Cells Might Impose a Strong Barrier to Success of Immunotherapy in Glioblastoma. *Immunohorizons.* 2021;5(6):395-409. doi: [10.4049/immunohorizons.2100008](https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2100008)

151. Huff WX, Kwon JH, Henriquez M, Fetcko K, Dey M. The Evolving Role of CD8+CD28- Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2022 Jun 18];20(11):2810. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/11/2810> doi: [10.3390/ijms20112810](https://doi.org/10.3390/ijms20112810)

152. Huffman KM, Jessee R, Andonian B, Davis BN, Narowski R, Huebner JL, et al. Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 18];23;19(1):12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260091/pdf/13075_2016_Article_1215.pdf doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1215-7>

153. Husarchuk A, Ilashchuk T. Evaluation of Main Parameters of Holter ECG Monitoring in Patients with Combined Rheumatoid Arthritis and Ischemic Heart Disease. *Clinical Pathology & Research Journal.* 2022;6(1):000147. doi: [10.23880/cprj-16000147](https://doi.org/10.23880/cprj-16000147)

154. Husarchuk AG, Ilashchuk TO, Okipniak IV, Vasiuk VL, Mykytiuk OM, Mikulets LV, et al. Parameters of endothelial dysfunction and immune response in patients with rheumatoid arthritis with and without ischemic heart disease. *Wiadomości Lekarskie.* 2022;75(8 P 2):1985-90. doi: [10.36740/WLek202208208](https://doi.org/10.36740/WLek202208208)

155. Husarchuk AG. Frequency of detection of rhythm disturbances in patients with rheumatoid arthritis as a result of 24-h electrocardiographic holter monitoring. *Матеріали VIII Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених BIMCO 2021; 2021 Кві 06-09; Чернівці. BIMCO Journal.* 2021;2021:95.

156. Husarchuk AG. Parameters of endothelial dysfunction and immune response in patients with rheumatoid arthritis with and without ischemic heart disease. В: Матеріали 103-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 96.

157. Husarchuk AG. Peculiarities of cardiac injury in patients with ischemic heart disease on rheumatoid arthritis background. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020.

158. Hyndman IJ. Rheumatoid arthritis: past, present and future approaches to treating the disease. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(4):417-9. doi: [10.1111/1756-185x.12823](https://doi.org/10.1111/1756-185x.12823)

159. Ingegnoli F, Buoli M, Antonucci F, Coletto LA, Esposito CM, Caporali R. The Link Between Autonomic Nervous System and Rheumatoid Arthritis: From Bench to Bedside. *Front Med (Lausanne)*[Internet]. 2020[cited 2022 May 7];7:589079. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.589079/full> doi: [10.3389/fmed.2020.589079](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.589079)

160. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Ohmura K, Tanaka M, Ito H, et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1480-7. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215463](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215463)

161. Jagpal A, Curtis JR. Gastrointestinal Perforations with Biologics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for Clinicians. *Drug Saf.* 2018;41(6):545-53. doi: [10.1007/s40264-018-0639-1](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0639-1)

162. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 06];2:10. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390616/pdf/41927_2018_Article_14.pdf doi: [10.1186/s41927-018-0014-y](https://doi.org/10.1186/s41927-018-0014-y)

163. Jamthikar AD, Gupta D, Puvvula A, Johri AM, Khanna NN, Saba L, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis using carotid ultrasound B-mode imaging. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):1921-39. doi: [10.1007/s00296-020-04691-5](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04691-5)

164. Jawad A. Subclinical coronary artery disease in recent-onset of rheumatoid arthritis. *Saudi Med J* [Internet]. 2019[cited 2022 Mar 10];40(2):202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402462/pdf/SaudiMedJ-40-202.pdf> doi: [10.15537/smj.2019.2.23945](https://doi.org/10.15537/smj.2019.2.23945)

165. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes.* 2019;10(5):280-90. doi: [10.4239/wjd.v10.i5.280](https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.280)

166. Kanaan GN, Harper ME. Cellular redox dysfunction in the development of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017;1861(11 Pt A):2822–9. doi: [10.1016/j.bbagen.2017.07.027](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.07.027)

167. Karpouzas GA, Bui VL, Ronda N, Hollan I, Ormseth SR. Biologics and atherosclerotic cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a review of evidence and mechanistic insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(4):355-74. doi: [10.1080/1744666X.2021.1899809](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1899809)

168. Karpouzas GA, Ormseth SR, Hernandez E, Budoff MJ. Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020 ;72(3):400-8. doi: [10.1002/art.41122](https://doi.org/10.1002/art.41122)

169. Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, et al. Drug Treatment Algorithm and Recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis-Secondary Publication. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2022[cited 2022 Mar 26];roac017. Available from: <https://academic.oup.com/mr/advance-article/doi/10.1093/mr/roac017/6549864> doi: [10.1093/mr/roac017](https://doi.org/10.1093/mr/roac017)

170. Kerola AM, Rollefstad S, Semb AG. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Impact of Inflammation and Antirheumatic Treatment. *Eur Cardiol*[Internet]. 2021[cited 2022 May 13];16:e18. Available from: <https://www.eurjournal.com/articles/atherosclerotic-cardiovascular-disease-rheumatoid-arthritis-impact-inflammation-and> doi: [10.15420/ecr.2020.44](https://doi.org/10.15420/ecr.2020.44)
171. Khanna NN, Jamthikar AD, Gupta D, Piga M, Saba L, Carcassi C, et al. Rheumatoid Arthritis: Atherosclerosis Imaging and Cardiovascular Risk Assessment Using Machine and Deep Learning-Based Tissue Characterization. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2019[cited 2022 Jun 25];21(2):7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-019-0766-x> doi: [10.1007/s11883-019-0766-x](https://doi.org/10.1007/s11883-019-0766-x)
172. Kim JW, Kong JS, Lee S, Yoo SA, Koh JH, Jin J, et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to biologics in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med*. 2020;52(5):843-53. doi: [10.1038/s12276-020-0443-8](https://doi.org/10.1038/s12276-020-0443-8)
173. Kim SH, Lee SH, Kim HR, Min HK. Cardiovascular disease risk calculators to reflect the subclinical atherosclerosis of coronary artery in rheumatoid arthritis: a pilot study. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 11];5(1):39. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8404264/pdf/41927_2021_Article_213.pdf doi: [10.1186/s41927-021-00213-3](https://doi.org/10.1186/s41927-021-00213-3)
174. Kmyta V, Savchenko O, Prystupa L. Association of genotypes for Bcl1 polymorphism in the glucocorticoid receptor gene with ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(Suppl 2):820. doi: [10.1136/annrheumdis-2017-eular.3998](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.3998)
175. Kotani K, Miyamoto M, Ando H. The Effect of Treatments for Rheumatoid Arthritis on Endothelial Dysfunction Evaluated by Flow-Mediated Vasodilation in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):10-8. doi: [10.2174/1570161114666161013113457](https://doi.org/10.2174/1570161114666161013113457)
176. Król M, Kepinska M. Human Nitric Oxide Synthase-Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and

Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 23];22(1):56. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/56> doi: [10.3390/ijms22010056](https://doi.org/10.3390/ijms22010056)

177. Krüger K, Nüßlein H. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol*. 2019;78(3):221-7. doi: [10.1007/s00393-018-0584-5](https://doi.org/10.1007/s00393-018-0584-5)

178. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2409-17. doi: [10.1016/j.dsx.2019.06.005](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.005)

179. Kurmann RD, Mankad R. Atherosclerotic Heart Disease in Women With Autoimmune Rheumatologic Inflammatory Conditions. *Can J Cardiol*. 2018;34(4):381-9. doi: [10.1016/j.cjca.2018.01.015](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.015)

180. Le THV, Kwon SM. Vascular Endothelial Growth Factor Biology and Its Potential as a Therapeutic Target in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 May 20];22(10):5387. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/10/5387> doi: [10.3390/ijms22105387](https://doi.org/10.3390/ijms22105387)

181. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 7];22(21):12035. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/12035> doi: [10.3390/ijms222112035](https://doi.org/10.3390/ijms222112035)

182. Lee YH, Bae SC. Correlation between circulating VEGF levels and disease activity in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2018;77(3):240-8. doi: [10.1007/s00393-016-0229-5](https://doi.org/10.1007/s00393-016-0229-5)

183. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):136-40. doi: [10.1016/j.tcm.2016.07.006](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.07.006)

184. Liu XH, Ding JY, Zhu ZH, Wu XC, Song YJ, Xu XL, et al. Recent advances in enzyme-related biomaterials for arthritis treatment. *Front Chem* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 12];10:988051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9424673/pdf/fchem-10-988051.pdf> doi: [10.3389/fchem.2022.988051](https://doi.org/10.3389/fchem.2022.988051)

185. Liu Y, Rui XX, Shi H, Qiu YH, Peng YP. Norepinephrine Inhibits Th17 Cells via β 2-Adrenergic Receptor (β 2-AR) Signaling in a Mouse Model of Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit.* 2018;24:1196-204. doi: [10.12659/msm.906184](https://doi.org/10.12659/msm.906184)
186. Liu YX, Yuan PZ, Wu JH, Hu B. Lipid accumulation and novel insight into vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl).* 2021;99(11):1511-526. doi: [10.1007/s00109-021-02109-8](https://doi.org/10.1007/s00109-021-02109-8)
187. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Darvalics B, Olesen KKW, Bøtker HE, et al. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1400-9. doi: [10.1093/rheumatology/keaa374](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa374)
188. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Kjaersgaard A, Bøtker HE, Maeng M. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest*[Internet]. 2018[cited 2022 May 3];48(5):e12915. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.12915> doi: [10.1111/eci.12915](https://doi.org/10.1111/eci.12915)
189. Lourido L, Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Defining the proteomic landscape of rheumatoid arthritis: progress and prospective clinical applications. *Expert Rev Proteomics.* 2017;14(5):431-44. doi: [10.1080/14789450.2017.1321481](https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1321481)
190. Łuczaj W, Moniuszko-Malinowska A, Domingues P, Domingues MR, Gindzienska-Sieskiewicz E, Skrzydlewska E. Plasma lipidomic profile signature of rheumatoid arthritis versus Lyme arthritis patients. *Arch Biochem Biophys.* 2018;654:105-14. doi: [10.1016/j.abb.2018.07.021](https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.07.021)
191. Łuczak A, Madej M, Kasprzyk A, Doroszko A. Role of the eNOS uncoupling and the nitric oxide metabolic pathway in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 13];2020:1417981. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174952/pdf/OMCL2020-1417981.pdf> doi: [10.1155/2020/1417981](https://doi.org/10.1155/2020/1417981)
192. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022;185(16):2853-78. doi: [10.1016/j.cell.2022.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010)

193. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(3):475-87. doi: [10.1016/j.rdc.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.006)

194. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk - new paradigms. *Int J Cardiol*. 2019;286:190-7. doi: [10.1016/j.ijcard.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.005)

195. Mahagna H, Caplan A, Watad A, Bragazzi NL, Sharif K, Tiosano S, et al. Rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A cross-sectional study and a review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(5):683-91. doi: [10.1016/j.berh.2019.01.021](https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.01.021)

196. Mahler M, Martinez-Prat L, Sparks JA, Deane KD. Precision medicine in the care of rheumatoid arthritis: Focus on prediction and prevention of future clinically-apparent disease. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 05];19(5):102506. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300586?via%3Di> doi: [10.1016/j.autrev.2020.102506](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102506)

197. Mahtta D, Gupta A, Ramsey DJ, Rifai MA, Mehta A, Krittanawong C, et al. Autoimmune Rheumatic Diseases and Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Analysis From the VITAL Registry. *Am J Med*. 2020;133(12):1424-32. doi: [10.1016/j.amjmed.2020.05.026](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.026)

198. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, Hansen KB, Rasmussen MI, Chailyan A, et al. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One* [Internet]. 2019[cited 2022 Jun 24];14(6):e0217624. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0217624> doi: [10.1371/journal.pone.0217624](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217624)

199. Malczuk E, Țlustochowicz W, Kramarz E, Kisiel B, Marczak M, Țlustochowicz M, et al. Early Myocardial Changes in Patients with Rheumatoid Arthritis without Known Cardiovascular Diseases-A Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Study. *Diagnostics*[Internet]. 2021[cited 2022 May

6];11(12):2290. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/12/2290> doi: [10.3390/diagnostics11122290](https://doi.org/10.3390/diagnostics11122290)

200. Manavalan JS, Arpadi S, Tharmarajah S, Shah J, Zhang CA, Foca M, et al. Abnormal Bone Acquisition With Early-Life HIV Infection: Role of Immune Activation and Senescent Osteogenic Precursors. *J Bone Miner Res.* 2016;31(11):1988-96. doi: [10.1002/jbmr.2883](https://doi.org/10.1002/jbmr.2883)

201. Mangoni AA, Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Piga M, Erre GL. Protective Effects of Methotrexate against Proatherosclerotic Cytokines: A Review of the Evidence. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 15];2017:9632846. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/9632846/> doi: [10.1155/2017/9632846](https://doi.org/10.1155/2017/9632846)

202. Mateen S, Moin S, Shahzad S, Khan AQ. Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 8];12(6):e0178879. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178879> doi: [10.1371/journal.pone.0178879](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178879)

203. Matsui T. Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Arerugi.* 2022;71(3):159-67. doi: [10.15036/arerugi.71.159](https://doi.org/10.15036/arerugi.71.159)

204. McCormick N, Wallace ZS, Sacks CA, Hsu J, Choi HK. Decomposition Analysis of Spending and Price Trends for Biologic Antirheumatic Drugs in Medicare and Medicaid. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):234-41. doi: [10.1002/art.41138](https://doi.org/10.1002/art.41138)

205. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2328-37. doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31472-1)

206. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, Jiménez-Arellano MP, Saavedra MA, Cruz-Domínguez MP, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res.* 2018;133:277-88. doi: [10.1016/j.phrs.2018.01.009](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.009)

207. Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart.* 2020;106(7):487-92. doi: [10.1136/heartjnl-2019-315555](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315555)

208. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(5):669-82. doi: [10.1016/j.berh.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.03.013)
209. Moroni L, Selmi C, Angelini C, Meroni PL. Evaluation of Endothelial Function by Flow-Mediated Dilation: a Comprehensive Review in Rheumatic Disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(6):463-75. doi: [10.1007/s00005-017-0465-7](https://doi.org/10.1007/s00005-017-0465-7)
210. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2022 May 6];10(11):3017. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/11/3017> doi: [10.3390/cells10113017](https://doi.org/10.3390/cells10113017)
211. Mueller B, Figueroa A, Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the immune system: a context and time dependent stress response network. *Neurol Sci*. 2022;43(2):951-60. doi: [10.1007/s10072-021-05810-1](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05810-1)
212. Murakami K, Mimori T. Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: toward the best practice. *The Pathophysiology in Rheumatoid Arthritis*. *Clin Calcium*. 2018;28(5):595-600.
213. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985-2014. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):440-4. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216694](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216694)
214. Myasoedova E. Lipids and lipid changes with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular risk. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):277-84. doi: [10.1097/bor.0000000000000378](https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000378)
215. Navarro-Millán I, Cornelius-Schechter A, O'Beirne RJ, Morris MS, Lui GE, Goodman SM, et al. Views of primary care physicians and rheumatologists regarding screening and treatment of hyperlipidemia among patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 10];4:14. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057468/pdf/41927_2020_Article_112.pdf doi: [10.1186/s41927-020-0112-5](https://doi.org/10.1186/s41927-020-0112-5)

216. Navarro-Millán I, Yang S, Chen L, Yun H, Jagpal A, Bartels CM, et al. Screening of Hyperlipidemia Among Patients With Rheumatoid Arthritis in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1593-9. doi: [10.1002/acr.23810](https://doi.org/10.1002/acr.23810)

217. Navarro-Millán I, Young SR, Shurbaji S, McDavid C, Cornelius-Schechter A, Johnson B, et al. Barriers and facilitators for screening and treatment of hyperlipidemia among patients with inflammatory arthritis. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 02];4:26. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265623/pdf/41927_2020_Article_123.pdf doi: [10.1186/s41927-020-00123-w](https://doi.org/10.1186/s41927-020-00123-w)

218. Nawaz H, Ali A, Rehman T, Aslam A. Chronological effects of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy on oxidative stress and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1767-78. doi: [10.1007/s10067-020-05438-0](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05438-0)

219. Nazir AM, Koganti B, Gupta K, Memon MS, Zahid MBA, Kumar VS, et al. Evaluating the Use of Hydroxychloroquine in Treating Patients With Rheumatoid Arthritis. *Cureus* [Internet]. 2021[cited 2022 May 27];13(11):e19308. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8575345/pdf/cureus-0013-00000019308.pdf> doi: [10.7759/cureus.19308](https://doi.org/10.7759/cureus.19308)

220. Nikiphorou E, de Lusignan S, Mallen CD, Khavandi K, Bedarida G, Buckley CD, et al. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: a population-based study. *Heart*. 2020;106(20):1566-72. doi: [10.1136/heartjnl-2019-316193](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316193)

221. Nikiphorou E, Mackie SL, Kirwan J, Boers M, Isaacs J, Morgan AW, et al. Achieving consensus on minimum data items (including core outcome domains) for a longitudinal observational cohort study in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):550-5. doi: [10.1093/rheumatology/kew416](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew416)

222. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. Analysis of Data From the World Health Organization and

Coronary Artery Disease Risk Factors From NCD Risk Factor Collaboration. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*[Internet]. 2019[cited 2022 Jun 14];12:e005375. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>
doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375

223. Nyambuya TM, Dlodla PV, Mxinwa V, Nkambule BB. T-cell activation and cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol* [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 12];210:108313. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661619305339>

224. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):258-67. doi: [10.1080/14397595.2018.1546357](https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1546357)

~~225.~~ O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, Tereshchenko LG, Sotoodehnia N, Chen LY, et al. Association Between QT-Interval Components and Sudden Cardiac Death: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 21];10(10):e005485. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.117.005485?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed doi: 10.1161/CIRCEP.117.005485

226. Ouyang D, Ma YZ, Zou J, Wang YL, Chen Z, Yang YY, et al. Effectiveness and Safety of Iguratimod Monotherapy or Combined With Methotrexate in Treating Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022[cited 2022 Mar 20];13:911810. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9389904/pdf/fphar-13-911810.pdf> doi: [10.3389/fphar.2022.911810](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.911810)

227. Pan L, Wang T. Features of cardiac remodeling in Patients with Acute Coronary Syndrome Complicated with Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2017[cited 2022 Jul 3];7(1):10268. Available from:

<https://www.nature.com/articles/s41598-017-11123-1> doi: [10.1038/s41598-017-11123-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-11123-1)

228. Pangrazzi L, Reidla J, Arana JAC, Naismith E, Miggitsch C, Meryk A, et al. CD28 and CD57 define four populations with distinct phenotypic properties within human CD8⁺ T cells. *Eur J Immun*. 2020;50(3):363-79. doi: [10.1002/eji.201948362](https://doi.org/10.1002/eji.201948362)

229. Papathanasiou I, Anastasopoulou L, Tsezou A. Cholesterol metabolism related genes in osteoarthritis. *Bone* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 9];152:116076. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328221002386> doi: [10.1016/j.bone.2021.116076](https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116076)

230. Pappas DA, Litman HJ, Lesperance T, Kricorian G, Karis E, Rebello S, et al. Persistence on biologic DMARD monotherapy after achieving rheumatoid arthritis disease control on combination therapy: retrospective analysis of corona registry data. *Rheumatol Int*. 2021;41(2):381-90. doi: [10.1007/s00296-020-04667-5](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04667-5)

231. 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(9):2331-40. doi: [10.1007/s10067-018-4113-3](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4113-3)

232. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE, et al. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 23];19(4):1264. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1264> doi: [10.3390/ijms19041264](https://doi.org/10.3390/ijms19041264)

233. Pengnet S, Prommaouan S, Sumarithum P, Malakul W. Naringin Reverses High-Cholesterol Diet-Induced Vascular Dysfunction and Oxidative Stress in Rats via Regulating LOX-1 and NADPH Oxidase Subunit Expression. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019[cited 2022 May 7];2019:3708497. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/3708497/> doi: [10.1155/2019/3708497](https://doi.org/10.1155/2019/3708497)

234. Perucha E, Melchiotti R, Bibby JA, Wu W, Frederiksen KS, Roberts CA, et al. The cholesterol biosynthesis pathway regulates IL-10 expression in human Th1 cells. *Nat Commun* [Internet]. 2019[cited 2022 Feb 13];10(1):498. Available from:

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-08332-9> doi: [10.1038/s41467-019-08332-9](https://doi.org/10.1038/s41467-019-08332-9)

235. Phull AR, Nasir B, Haq IU, Kim SJ. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chem Biol Interact.* 2018;281:121–36. doi: [10.1016/j.cbi.2017.12.024](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.024)

236. Pirilä L, Sokka T, Kauppi MJ, Rantalaiho VM, Mervaala E, Puolakka K. Alternative interpretation of data for recommendations on how to manage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2017[cited 2022 Apr 11];76(12):e49. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/12/e49> doi: [10.1136/annrheumdis-2017-211505](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211505)

237. Pisetsky DS. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Costs and Challenges. *N C Med J.* 2017;78(5):337-40. doi: [10.18043/ncm.78.5.337](https://doi.org/10.18043/ncm.78.5.337)

238. Puentes-Osorio Y, Amariles P, Calleja MÁ, Merino V, Díaz-Coronado JC, Taborda D. Potential clinical biomarkers in rheumatoid arthritis with an omic approach. *Auto Immun Highlights [Internet].* 2021[cited 2022 Apr 02];12(1):9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165788/pdf/13317_2021_Article_152.pdf doi: [10.1186/s13317-021-00152-6](https://doi.org/10.1186/s13317-021-00152-6)

239. Qian Y, Mao M, Nian F. The Effect of TNF- α on CHD and the Relationship between TNF- α Antagonist and CHD in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cardiol Res Pract [Internet].* 2022[cited 2022 Aug 25];2022:6192053. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2022/6192053/> doi: [10.1155/2022/6192053](https://doi.org/10.1155/2022/6192053)

240. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1510-8. doi: [10.1002/acr.23171](https://doi.org/10.1002/acr.23171)

241. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells [Internet].* 2021[cited 2022 Mar 14];10(11):2857. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616326/pdf/cells-10-02857.pdf> doi: [10.3390/cells10112857](https://doi.org/10.3390/cells10112857)

242. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2019;46(4):360-9. doi: [10.3899/jrheum.171315](https://doi.org/10.3899/jrheum.171315)
243. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review [version 1; peer review: 1 approved]. *F1000Research* [Internet]. 2022[cited 2022 Jul 11];466 Available from: <https://f1000research.com/articles/11-466> doi: [10.12688/f1000research.112921.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.112921.1)
244. Ramos AL, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019;46(6):564-71. doi: [10.3899/jrheum.180668](https://doi.org/10.3899/jrheum.180668)
245. Rashdan NA, Shrestha B, Pattillo CB. S-glutathionylation, friend or foe in cardiovascular health and disease. *Redox Biol* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 17];37:101693. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720308983> doi: [10.1016/j.redox.2020.101693](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101693)
246. Rasmussen SE, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM, Farmer AD, Deleuran BW, Stengaard-Pedersen K, et al. Vagal influences in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(1):1-11. doi: [10.1080/03009742.2017.1314001](https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1314001)
247. Raud B, Gay C, Guiguet-Auclair C, Bonnin A, Gerbaud L, Pereira B, et al. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2020[cited 2022 May 27];10(1):3601. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60587-1> doi: [10.1038/s41598-020-60587-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60587-1)
248. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2019;57(1):27-36. doi: [10.5114/reum.2019.83236](https://doi.org/10.5114/reum.2019.83236)
249. Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, Madekurozwa M, van Batenburg-Sherwood J, Overby DR, et al. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul

14];83:100922. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S135094622030094X?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.preteyeres.2020.100922](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100922)

250. Reinoso-Cobo A, Gijon-Nogueron G, Caliz-Caliz R, Ferrer-Gonzalez MA, Vallejo-Velazquez MT, Miguel Morales-Asencio J, Ortega-Avila AB. Foot health and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open*[Internet]. 2020[cited 2022 May 17];10(5):e036903. Available from: doi: [10.1136/bmjopen-2020-036903](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-036903)

251. Renjith AS, Marwaha V, Aggarwal N, Koshy V, Singal VK, Kumar KVSH. Prevalence of left ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(3):622-6. doi: [10.4103/2249-4863.214431](https://doi.org/10.4103/2249-4863.214431)

252. Rezuş E, Macovei LA, Burlui AM, Cardoneanu A, Rezuş C. Ischemic Heart Disease and Rheumatoid Arthritis - Two Conditions, the Same Background. *Life* (Basel) [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 02];11(10):1042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8537055/pdf/life-11-01042.pdf> doi: [10.3390/life11101042](https://doi.org/10.3390/life11101042)

253. Ribatti D. The discovery of the fundamental role of VEGF in the development of the vascular system. *Mech Dev* [Internet]. 2019[cited 2022 Jul 14];160:103579. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477319301352?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.mod.2019.103579](https://doi.org/10.1016/j.mod.2019.103579)

254. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2021;128:1728-46. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.319077](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319077)

255. Ridker PM. Anticytokine Agents: Targeting Interleukin Signaling Pathways for the Treatment of Atherothrombosis. *Circ Res*. 2019;124(3):437-50. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313129](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313129)

256. Rihacek I, Nemec P, Rihacek M, Kianicka B, Berukstis A, Caprnda M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and hypertension related cardiovascular risk

in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2017;12(6):142-50. doi: [10.4172/1758-4272.1000149](https://doi.org/10.4172/1758-4272.1000149)

257. Romano S, Salustri E, Ruscitti P, Carubbi F, Penco M, Giacomelli R. Cardiovascular and metabolic comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2018[cited 2022 Feb 25];20(12):81. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11926-018-0790-9.pdf> doi: [10.1007/s11926-018-0790-9](https://doi.org/10.1007/s11926-018-0790-9)

258. Rudolph TK, Fuchs A, Klinka A, Schlichting A, Friedrichs K, Hellmich M, et al. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interaction in patients with unstable angina pectoris: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;248:7–13. doi: [10.1016/j.ijcard.2017.06.099](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.099)

259. Ruggio A, Pedicino D, Flego D, Vergallo R, Severino A, Lucci C, et al. Correlation between CD4+CD28null T lymphocytes, regulatory T cells and plaque rupture: An Optical Coherence Tomography study in Acute Coronary Syndromes. *Int J Cardiol*. 2019;276:289-92. doi: [10.1016/j.ijcard.2018.08.101](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.101)

260. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463-71. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215920](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920)

261. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Paschaliori C, Galiatsatos N, et al. Inflammation in Coronary Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 May 15];22(24):13471. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13471> doi: [10.3390/ijms222413471](https://doi.org/10.3390/ijms222413471)

262. Sakalyte R, Bagdonaite L, Stropuviene S, Naktinyte S, Venalis A. VEGF Profile in Early Undifferentiated Arthritis Cohort. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 22];58(6):833. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/6/833> doi: [10.3390/medicina58060833](https://doi.org/10.3390/medicina58060833)

263. Salis Z, Gallego B, Nguyen TV, Sainsbury A. Decrease in body mass index is associated with reduced incidence and progression of the structural defects of knee

osteoarthritis: a prospective multi-cohort study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2022[cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.42307> doi: [10.1002/art.42307](https://doi.org/10.1002/art.42307)

264. Sambamoorthi U, Shah D, Zhao X. Healthcare burden of depression in adults with arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(1):53-65. doi: [10.1080/14737167.2017.1281744](https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1281744)

265. Sandoo A. Important considerations for examining endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(3):112-5. doi: [10.31138/mjr.28.3.112](https://doi.org/10.31138/mjr.28.3.112)

266. Saramet EE, Negru RD, Oancea A, Constantin MML, Ancuta C. 24 h Holter ECG Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis-A Potential Role for a Precise Evaluation of QT Interval Duration and Associated Arrhythmic Complications. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2022 Mar 25];12(3):638. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/3/638> doi: [10.3390/diagnostics12030638](https://doi.org/10.3390/diagnostics12030638)

267. Sathishkumar C, Prabu P, Mohan V, Balasubramanyam M. Linking a role of lncRNAs (long non-coding RNAs) with insulin resistance, accelerated senescence, and inflammation in patients with type 2 diabetes. *Hum Genomics* [Internet]. 2018[cited 2022 May 14];12(1):41. Available from: <https://humgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40246-018-0173-3> doi: [10.1186/s40246-018-0173-3](https://doi.org/10.1186/s40246-018-0173-3)

268. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, Crowson C, Rollefstad S. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):361-79. doi: [10.1038/s41584-020-0428-y](https://doi.org/10.1038/s41584-020-0428-y)

269. Sewell J, Hussain SM, Wang Y, Wluka AE, Lim YZ, Carrington MJ, et al. Association between arthritis and cardiovascular risk factors in community-based adults: an opportunity to target cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022[2022 May 29];22(1):232. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-022-02674-x> doi: [10.1186/s12872-022-02674-x](https://doi.org/10.1186/s12872-022-02674-x)

270. Sharma S, Plant D, Bowes J, Macgregor A, Verstappen S, Barton A, et al. HLA-DRB1 haplotypes predict cardiovascular mortality in inflammatory polyarthritis independent of CRP and anti-CCP status. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2022[cited 2022 May 25];24(1):90. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-022-02775-0> doi: [10.1186/s13075-022-02775-0](https://doi.org/10.1186/s13075-022-02775-0)

271. Singh S, Singh S. JAK-STAT inhibitors: Immersing therapeutic approach for management of rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020[cited 2022 Jul 14];86:106731. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920311851?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.intimp.2020.106731](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106731)

272. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 24];4:18001. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp20181> doi: [10.1038/nrdp.2018.1](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1)

273. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210715](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715)

274. Solomon A, Stanwix AE, Castañeda S, Llorca J, Gonzalez-Juanatey C, Hodgkinson B, et al. Points to consider in cardiovascular disease risk management among patients with rheumatoid arthritis living in South Africa, an unequal middle income country. *BMC Rheumatol*[Internet]. 2020[cited 2022 Jun 6];4:42. Available from: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-020-00139-2> doi: [10.1186/s41927-020-00139-2](https://doi.org/10.1186/s41927-020-00139-2)

275. Song X, Lin Q. Genomics, transcriptomics and proteomics to elucidate the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1257-65. doi: [10.1007/s00296-017-3732-3](https://doi.org/10.1007/s00296-017-3732-3)

276. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019[cited 2022 Jun 26];170(1):ITC1-ITC16. Available from:

<https://www.acpjournals.org/doi/epdf/10.7326/AITC201901010>

doi:

[10.7326/aitc201901010](https://www.acpjournals.org/doi/epdf/10.7326/AITC201901010)

277. Stephan BCM, Harrison SL, Keage HAD, Babateen A, Robinson L, Siervo M. Cardiovascular Disease, the Nitric Oxide Pathway and Risk of Cognitive Impairment and Dementia. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 02];19(9):87. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554286/pdf/11886_2017_Article_898.pdf doi: [10.1007/s11886-017-0898-y](https://doi.org/10.1007/s11886-017-0898-y)

278. Sugihara T. Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: toward the best practice. Management of elderly rheumatoid arthritis. *Clin Calcium*. 2018;28(5):649-54.

279. Suzuki K, Takeuchi T. Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: toward the best practice. Towards precision medicine in rheumatoid arthritis. *Clin Calcium*. 2018;28(5):626-9.

280. Takata T, Araki S, Tsuchiya Y, Watanabe Y. Oxidative Stress Orchestrates MAPK and Nitric-Oxide Synthase Signal. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2020[cited 2022 Mar 5];21(22):8750. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8750> doi: [10.3390/ijms21228750](https://doi.org/10.3390/ijms21228750)

281. Taneja G, Sud A, Pendse N, Panigrahi B, Kumar A, Sharma AK. Nano-medicine and Vascular Endothelial Dysfunction: Options and Delivery Strategies. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(1):1-12. doi: [10.1007/s12012-018-9491-x](https://doi.org/10.1007/s12012-018-9491-x)

282. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Feb 03];10(3):509. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867048/pdf/jcm-10-00509.pdf> doi: [10.3390/jcm10030509](https://doi.org/10.3390/jcm10030509)

283. Taylor PC, Holman AJ. Rheumatoid arthritis and the emergence of immuno-autonomics. *Rheumatology* (Oxford). 2019;58(12):2079-80. doi: [10.1093/rheumatology/kez216](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez216)

284. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Scifed J Cardiol*[Internet]. 2018[cited 2022 May 1];2(3):1000019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312687/>

285. Vallerand IA, Lewinson RT, Frolkis AD, Lowerison MW, Kaplan GG, Swain MG, et al. Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *RMD Open*[Internet]. 2018[cited 2022 Jul 11];4(2):e000670. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/4/2/e000670.abstract> doi: [10.1136/rmdopen-2018-000670](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000670)

286. Vallerand IA, Patten SB, Barnabe C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):279-84. doi: [10.1097/BOR.0000000000000597](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000597)

287. Venerito V, Lopalco G, Cacciapaglia F, Fornaro M, Iannone F. A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1309-17. doi: [10.1007/s10067-018-04406-z](https://doi.org/10.1007/s10067-018-04406-z)

288. Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int.* 2020;40(8):1181-91. doi: [10.1007/s00296-020-04616-2](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04616-2)

289. Verma I, Syngle A, Krishan P. Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. *Indian Heart J.* 2017;69(2):200-6. doi: [10.1016/j.ihj.2016.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.10.013)

290. Villanueva-Romero R, Lamana A, Flores-Santamaría M, Carrión M, Pérez-García S, Triguero-Martínez A, et al. Comparative Study of Senescent Th Biomarkers in Healthy Donors and Early Arthritis Patients. Analysis of VPAC Receptors and Their Influence. *Cells* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 17];9(12):2592. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2592> doi: [10.3390/cells9122592](https://doi.org/10.3390/cells9122592)

291. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)
292. Wang Y, Wu H, Deng R. Angiogenesis as a potential treatment strategy for rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 5];910:174500. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299921006543> doi: [10.1016/j.ejphar.2021.174500](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174500)
293. Weijers JM, Rongen-van Dartel SAA, Hoevenaars DMGMF, Rubens M, Hulscher MEJL, van Riel PLCM. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):480-3. doi: [10.1136/annrheumdis-2017-212392](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212392)
294. Weijers JM, Semb AG, Rollefstad S, Kitas GD, van Riel PLCM. Strategies for implementation of guideline recommended cardiovascular risk management for patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey of expert rheumatology centers. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):523-7. doi: [10.1007/s00296-020-04533-4](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04533-4)
295. Weiner J, Lui G, Brown M, Páez YD, Fritz S, Sydnor-Campbell T, et al. Protocol for the pilot randomized trial of the Cardiovascular Risk assessment for Rheumatoid Arthritis (CARE RA) intervention: a peer coach behavioral intervention. *Pilot Feasibility Stud* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 18];8(1):84. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9011938/pdf/40814_2022_Article_1041.pdf doi: [10.1186/s40814-022-01041-z](https://doi.org/10.1186/s40814-022-01041-z)
296. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol*. 2021;22(1):10-8. doi: [10.1038/s41590-020-00816-x](https://doi.org/10.1038/s41590-020-00816-x)
297. Widdifield J. Preventing Rheumatoid Arthritis: A Global Challenge. *Clin Ther*. 2019;41(7):1355-65. doi: [10.1016/j.clinthera.2019.04.019](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.019)
298. Xiu J, Yang Z, Sui Y, Zhang L, Zhou Y. CircNMD3 relieves endothelial cell injury induced by oxidatively modified low-density lipoprotein through regulating

miR-498/ BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) axis. *Bioengineered*. 2022;13(5):12558-71. doi: [10.1080/21655979.2022.2065813](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2065813)

299. Xu J, Deng Y, Yu CY, Gao ZM, Yang XR, Zhang Q, et al. Efficacy of wIRA in the treatment of sacroiliitis in male patients with ankylosing spondylitis and its effect on serum VEGF levels. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 16];14(1):313. Available from: <https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-019-1322-7> doi: [10.1186/s13018-019-1322-7](https://doi.org/10.1186/s13018-019-1322-7)

300. Yamanaka H. Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: toward the best practice. How to use the guideline in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Calcium*. 2018;28(5):607-10.

301. Yap HY, Tee SZ, Wong MM, Chow SK, Peh SC, Teow SY. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. *Cells* [Internet]. 2018[cited 2022 Mar 9];7(10):161. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/7/10/161> doi: [10.3390/cells7100161](https://doi.org/10.3390/cells7100161)

302. Zhan H, Li H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li Y. Association of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Levels With Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2022 May 27];12:674343. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.674343/full> doi: [10.3389/fimmu.2021.674343](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674343)

303. Zhao N, Zhang J. Role of alternative splicing of VEGF-A in the development of atherosclerosis. *Aging* (Albany NY). 2018;10(10):2695-2708. doi: [10.18632/aging.101580](https://doi.org/10.18632/aging.101580)

304. Zhao YL, Wu J, Zhang TP, Cheng QY, Wang XP, Gu MM, et al. Circulating Insulin-like Growth Factor-1 Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2019;25(10):1091-8. doi: [10.2174/1381612825666190319124009](https://doi.org/10.2174/1381612825666190319124009)

305. Zhdan V, Tkachenko M, Babanina M, Kitura Y, Kyrian O. The most common causes of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Сімейна медицина*. 2021;4:79-83. doi: [10.30841/2307-5112.4.2021.249428](https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2021.249428)

306. Zou J, Wang G, Li H, Yu X, Tang C. IgM natural antibody T15/E06 in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2020;504:15-22. doi: [10.1016/j.cca.2020.01.024](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.024)

307. Zou K, Xiao FK, Li HY, Zhou Q, Ban L, Yang M, et al. Risk of cardiovascular disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study based on hospital medical records in 10 years. *PLoS One*[Internet]. 2017[cited 2022 Jul 5];12(7):e0180376. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180376> doi: [10.1371/journal.pone.0180376](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180376)

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Husarchuk AG, Ilishchuk TO, Okipniak IV, Vasiuk VL, Mykytiuk OM, Mikulets LV, Stasyshena OV. Parameters of endothelial dysfunction and immune response in patients with rheumatoid arthritis with and without ischemic heart disease. Wiadomości Lekarskie. 2021;LXXV, 8(2):1985-1990. DOI: 10.36740/WLek202208208 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
2. Гусарчук АГ. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ревматоїдним артритом: сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Український науково-практичний журнал "БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК". 2019; 23/1(89): 112-119. doi: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/2413-0737.XXIII.1.89.2019.17> *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).*
3. Гусарчук АГ, Ілащук ТО. Показники якості життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця. Клінічна та експериментальна патологія. 2021; 20/4(78): 33 - 41. doi: <http://ser.bsmu.edu.ua/article/view/254737> *(Здобувачка провела відбір, опитування та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*
4. Гусарчук АГ, Ілащук ТО. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Український журналу медицини, біології та спорту. 2022; 7/1: 104–111. doi: <https://jmbs.com.ua/pdf/7/1/jmbs0-2022-7-1-104.pdf>. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників*

дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

5. Husarchuk AG, Ilashchuk TO. Evaluation of Main Parameters of Holter ECG Monitoring in Patients with Combined Rheumatoid Arthritis and Ischemic Heart Disease. Clinical Pathology & Research Journal. 2022;6(1):000147. doi:10.23880/cprj-16000147. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Гусарчук АГ. Функціональний стан міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією, поєднаною з метаболічним синдромом. V Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених; 2018, ст.167. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
7. Гусарчук АГ. Особливості поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та ревматоїдного артрити: попередження серцево-судинних ускладнень. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива»; 2018, ст.145 *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
8. Гусарчук АГ. Особливості ураження серця у хворих з ішемічною хворобою серця на фоні ревматоїдного артрити. 100-а підсумкова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019, ст.137. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*
9. Гусарчук АГ. Оцінка ефективності застосування препарату капікор в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит та ішемічну

хворобу серця. VI Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених; 2019, ст.181. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

10. Husarchuk AG. Peculiarities of cardiac injury in patients with ischemic heart disease on rheumatoid arthritis background. 101–а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу БДМУ; 2020, ст. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

11. Гусарчук АГ. Частота виявлення порушень ритму у пацієнтів із ревматоїдним артритом за результатами добового моніторування електрокардіограми. VII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених; 2020, ст.161. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

12. Husarchuk AG. Frequency of detection of rhythm disturbances in patients with rheumatoid arthritis as a result of 24-h electrocardiographic holter monitoring. VIII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених; 2021, ст.95. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

13. Гусарчук АГ. Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на ревматоїдний артрит та ішемічну хворобу серця. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвячена 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни. 2021 *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

14. Husarchuk AG. Parameters of endothelial dysfunction and immune response in patients with rheumatoid arthritis with and without ischemic heart disease. 103-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною

участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022, ст. 96. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. V Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Чернівці, 4-6 квітня 2018 року) *(доповідь, публікація)*.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (м. Чернівці, 18-19 жовтня 2018 року) *(доповідь, публікація)*.
3. VI Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Чернівці, 2-5 квітня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
4. 101–а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присвяченої 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни (м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
6. 103–а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 року) *(доповідь, публікація)*.

Додаток В 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП "Центральна міська клінічна
лікарня" ЧМР

Проц В.Й.

(оскільки малює в акті (оскільки впроваджено))

« 1 »

квітня

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Проаналізувати показники ліпідного спектру крові у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця для оптимізації лікування.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г.
Джерело інформації: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту №7 (1), 2022. Ст. 104–111.
3. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. *)
4. Термін впровадження **: січень-березень
5. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **: 30
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Отримані дані дадуть змогу покращити ранню діагностику та оптимізувати лікування для попередження прогресування та розвитку ускладнень у хворих на РА окремо та в поєднанні з ІХС.
7. Зауваження, пропозиції ***): відсутні.

« 1 » квітня 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор

(посада, підпис, ПІБ)

*) заповнюється розробником

**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП "Центральна міська клінічна
 лікарня" ЧМР

Проц В.Й.

«7» квітня 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для раннього виявлення атеросклерозу з метою зниження кардіального ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ІХС та РА.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Гусарчук А.Г.
3. Джерело інформації: Гусарчук А.Г. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ревматоїдним артритом: сучасний погляд на проблему. Буковинський медичний вісник. ТОМ 23, № 1 (89), 2019. Ст.112-119.
4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-зробника п. ^{**}) _____
5. Термін впровадження ^{**}) : січень-березень
6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка ^{**}) : 30
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. ^{**}) : Раннє виявлення пацієнтів із атеросклеротичним ураженням судин та оптимізація лікування даної категорії хворих.
8. Зауваження, пропозиції ^{***}) : відсутні.

«1» квітня 2022р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор _____
 (посада, підпис, ПІБ)

^{*}) заповнюється розробником

^{**}) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

^{***}) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

^{****}) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП "Центральна міська клінічна
лікарня" ЧМР

Проц В.Й.

« 1 » квітня 20 22 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оцінити показники якості життя у хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця для оптимізації лікування.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Ілащук Т.О., Гусарчук А.Г.
Джерело інформації: Ілащук Т.О., Гусарчук А.Г. Показники якості життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця. Український науково-медичний журнал «Клінічна та експериментальна патологія» ТОМ 20, №4 (78), 2021. Ст.33 - 41.
3. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-зробника п. **)
4. Термін впровадження **): січень-березень
5. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **): 30
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Виявлення особливості показників в залежності від віку, тривалості захворювання, гендерних аспектів та коморбідної патології, та оптимізація лікування даної категорії хворих.
7. Зауваження, пропозиції ***): відсутні.
- 8.

« 1 » квітня 20 22 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор

(посада, підпис, ПІБ)

*) заповнюється розробником

**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-зробника

***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНІТ "Глибоцька ЦРЛ"

Шкробанець І.В.

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Проведення скринінгів для раннього виявлення атеросклерозу з метою зниження кардіального ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ІХС та РА.
2. **ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002:** Гусарчук А.Г.
3. **Джерело інформації:** Гусарчук А.Г. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ревматоїдним артритом: сучасний погляд на проблему. Буковинський медичний вісник. ТОМ 23, № 1 (89), 2019. Ст.112-119.
4. **Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п.**) _____**
5. **Термін впровадження **):** січень-березень
6. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **):** 30
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **):** Раннє виявлення пацієнтів із атеросклеротичним ураженням судин та оптимізація лікування даної категорії хворих.
8. **Зауваження, пропозиції ***) :** відсутні.

« 4 » квітня 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор _____



Підпис, ПІБ

*) заповнюється розробником

**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 5

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП "Слибодка ЦРЛ"
Шкробанець І.В.
«4» квітня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Проаналізувати показники ліпідного спектру крові у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця для оптимізації лікування.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г.
Джерело інформації: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту №7 (1), 2022. Ст. 104–111.
3. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-робника п.**) _____
4. Термін впровадження **): січень-березень _____
5. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **): 30
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Отримані дані дадуть змогу покращити ранню діагностику та оптимізувати лікування для попередження прогресування та розвитку ускладнень у хворих на РА окремо та в поєднанні з ІХС.
7. Зауваження, пропозиції ***) : відсутні.

«4» квітня 2022р.

Особа, відповідальна за впровадження:



Медичний директор

[Handwritten signature]
(Іванів І.І., ПІБ)

*) заповнюється розробником

**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-робника

***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП "Герцаївська міська лікарня"
Герцаївської міської ради
Чернівецької області
Калуцький Е.А.

«18» жовтня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Проаналізувати показники ліпідного спектру крові у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця для оптимізації лікування.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г.
Джерело інформації: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту №7 (1), 2022. Ст. 104-111.
3. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **)
4. Термін впровадження **): січень-березень
5. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **): 30
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Отримані дані дадуть змогу покращити ранню діагностику та оптимізувати лікування для попередження прогресування та розвитку ускладнень у хворих на РА окремо та в поєднанні з ІХС.
7. Зауваження, пропозиції ***): відсутні.

«18» жовтня 2022р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор

(посада, підпис, підпис)

*) заповнюється розробником

**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

****) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП "Герцаївська міська лікарня"
Герцаївської міської ради
Чернівецької області
Калуцький Е.А.
«26» квітня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для раннього виявлення атеросклерозу з метою зниження кардіального ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ІХС та РА.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Гусарчук А.Г.
3. Джерело інформації: Гусарчук А.Г. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ревматоїдним артритом: сучасний погляд на проблему. Буковинський медичний вісник. ТОМ 23, № 1 (89), 2019. Ст.112-119.
4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-зробника п. ^{*}) _____
5. Термін впровадження ^{**}) : січень-березень
6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка ^{**}) : 30
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. ^{***}) : Раннє виявлення пацієнтів із атеросклеротичним ураженням судин та оптимізація лікування даної категорії хворих.
8. Зауваження, пропозиції ^{****}) : відсутні.

« 26 » квітня 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Медичний директор


(посада, підпис, ПІБ)

^{*}) заповнюється розробником

^{**}) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

^{***}) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

^{****}) в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 8


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи Буковинського
 державного медичного університету
 _____ доц. Геруш І. В.
 _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи Гусарчук Анни Георгіївни
в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Виявлення особливості показників якості життя в залежності від віку, тривалості захворювання, гендерних аспектів у хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця для оптимізації лікування».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Гусарчук Анна Георгіївна, Ілащук Тетяна Олександрівна.
- 4. Джерело інформації:** Ілащук Т.О., Гусарчук А.Г. Показники якості життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця. Український науково-медичний журнал «Клінічна та експериментальна патологія». 2021;4(78):33-41.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини.
- 6. Термін впровадження:** з 01.01.2022 по 01.05.2022.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій і практичних занять кафедри внутрішньої медицини щодо оптимізації лікування ревматоїдного артриту, поєднаного з ішемічною хворобою серця, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Гусарчук А. Г. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів і лікарів-інтернів щодо оптимізації лікування ревматоїдного артриту та ішемічну хворобу серця.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає.

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету
доктор медичних наук, професор



О.І. Федів

« 3 » _____ 2022 р.

Додаток В 9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального директора
з науково-клінічної роботи,
ДУ ННЦ "Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної
медицини ім. акад. М.Д. Стражеска"
НАМН України
доктор медичних наук, професор
Корняцький Василь Михайлович



09 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Проаналізувати показники ліпідного спектру крові у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця для оптимізації лікування.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г.
3. Джерело інформації: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту №7 (1), 2022. Ст. 104–111.
4. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п."
5. Термін впровадження "): 02.02.2022р. по 20.03.2022р.
6. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка"): 30
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. "): Отримані дані дадуть змогу покращити ранню діагностику та оптимізувати лікування для попередження прогресування та розвитку ускладнень у хворих на РА окремо та в поєднанні з ІХС.
8. Зауваження, пропозиції "): відсутні.

« 08 » вересня 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Вчений секретар, професор,
доктор медичних наук,
заслужений лікар України

(показати підпис, ПІБ)

Сичов О.С.

") заповнюється розробником

") тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

") заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

") в акт вдруковуються тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального директора
з науково-клінічної роботи,
ДУ ННЦ "Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної
медицини ім. акад. М.Д. Стражеска"
НАМН України
доктор медичних наук, професор
Корнацький Василь Михайлович
(підпис/закладу/якщо/пропонує/впровадження)



09 20 22 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Проаналізувати показники ліпідного спектру крові у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця для оптимізації лікування.
2. ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г.
3. Джерело інформації: Ілашук Т.О., Гусарчук А.Г. Показники якості життя хворих на ревматоїдний артрит з та без супутньої ішемічної хвороби серця. Український науково-медичний журнал «Клінічна та експериментальна патологія» ТОМ 20, №4 (78), 2021. Ст. 33 - 41. Впроваджено згідно плану впровадження підрозділу закладу-зробника п. **
4. Термін впровадження **): 02.02.2022р. по 20.03.2022р.
5. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка **): 30
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації п. **): Отримані дані дадуть змогу покращити ранню діагностику та оптимізувати лікування для попередження прогресування та розвитку ускладнень у хворих на РА окремо та в поєднанні з ІХС.
7. Зауваження, пропозиції **): відсутні.

« 08 » вересня 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Вчений секретар, професор,
доктор медичних наук,
заслужений лікар України

(посада, підпис, ПІБ)

Сичов О.С.

*) заповнюється розробником

**) тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-зробника

***) заповнюється організацією, яка впроваджує розробку

****) в акт вносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.