

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

О.В. Курята, О.Ю. Сіренко

**КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК
та ревматологічні захворювання
(кардіоревматологічний синдром)**

м о н о г р а ф і я

Дніпро | «Герда»

2017

УДК: 616.12-008.331.1:616.72-002.77-074-06:616.13-004.6

К93

Рекомендовано Вченою радою Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 10 від 28.05.2017 р.)

Рецензенти:

Більченко О.В. – завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, проректор з наукової роботи, доктор медичних наук, професор;

Катеренчук І.П. – внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, доктор медичних наук, професор.

Курята О.В., Сіренко О.Ю.

К93 Кардіоваскулярний ризик та ревматологічні захворювання кардіоревматологічний синдром): монографія / О.В. Курята, О.Ю. Сіренко; ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». – Дніпро: Герда, 2017. – 88 с.

ISBN 978-617-7097-74-6

В монографії авторами представлені сучасні уявлення про кардіоваскулярний ризик, діагностику субклінічного атеросклерозу та первинну профілактику серцево-судинних ускладнень у хворих ревматологічного профілю. Надана характеристика впливу окремих традиційних, додаткових факторів ризику у формуванні атеросклеротичного ураження судин при хронічних запальних захворюваннях, їх прогностична значущість в оцінці кардіоваскулярного ризику у цих хворих. На сучасному рівні висвітлені уявлення провідних експертів світу щодо концепції кардіоревматологічного синдрому та наведені результати власних спостережень з питань оцінки серцево-судинного ризику, корекції факторів ризику у хворих ревматологічного профілю.

Книга адресована для широкого кола читачів – науковим співробітникам, лікарям кардіологам, ревматологам, сімейним лікарям, інтернам та студентам медичних вузів.

УДК: 616.12-008.331.1:616.72-002.77-074-06:616.13-004.6

ISBN 978-617-7097-74-6

© Курята О.В., Сіренко О.Ю., 2017

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ВСТУП..... | 4 |
| Розділ 1. | |
| СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ | |
| 1.1. Кардіоревматологічний синдром: модель прискореного атеро- склерозу при ревматологічних захворюваннях..... | 6 |
| 1.2. Оцінка кардіоваскулярного ризику у хворих з хронічними за- пальними захворюваннями..... | 19 |
| Розділ 2. | |
| ФАКТОРИ АТЕРОГЕНЕЗУ ТА СУБКЛІНІЧНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У ХВОРИХ З РЕВМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ | |
| 2.1. Роль основних та додаткових факторів у розвитку атеросклеро- тичного ураження судин при хронічних запальних захворюваннях | 26 |
| 2.2. Вплив медикаментозної терапії на ризик серцево-судинних захворювань у ревматологічної категорії пацієнтів..... | 48 |
| 2.3. Взаємозв'язок між наявністю субклінічних проявів атеросклеро- зу та факторами кардіоваскулярного ризику у хворих з хронічними запальними захворюваннями..... | 53 |
| Розділ 3. | |
| СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ | 60 |
| ЗАКЛЮЧЕННЯ | 71 |
| ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 72 |

ВСТУП

Як відомо, системні запальні ревматологічні захворювання асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень атеросклеротичного генезу [3, 15, 45, 103]. Визнання визначної ролі запалення на всіх етапах формування атеросклеротичної бляшки обумовило науковий інтерес до вивчення взаємозв'язку між системним запаленням та атерогенезом, і призвело до цілого ряду фундаментальних та клінічних досліджень [142]. Ревматологічне співтовариство вже давно визнало підвищений кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), системним червоним вовчаком (СЧВ), анкілозивним спондилітом, подагрою, псоріатичним артритом [122] (рис. 1). Останні дані досліджень свідчать, що системний склероз і запальний міозит можуть також бути пов'язаними з підвищеним ризиком серцево-судинних подій [229, 231]. Відтак, в останні роки відбувається формування концепції «кардіоревматологічного» синдрому [193], що включає модель прискореного атеросклерозу на тлі хронічних запальних захворювань.

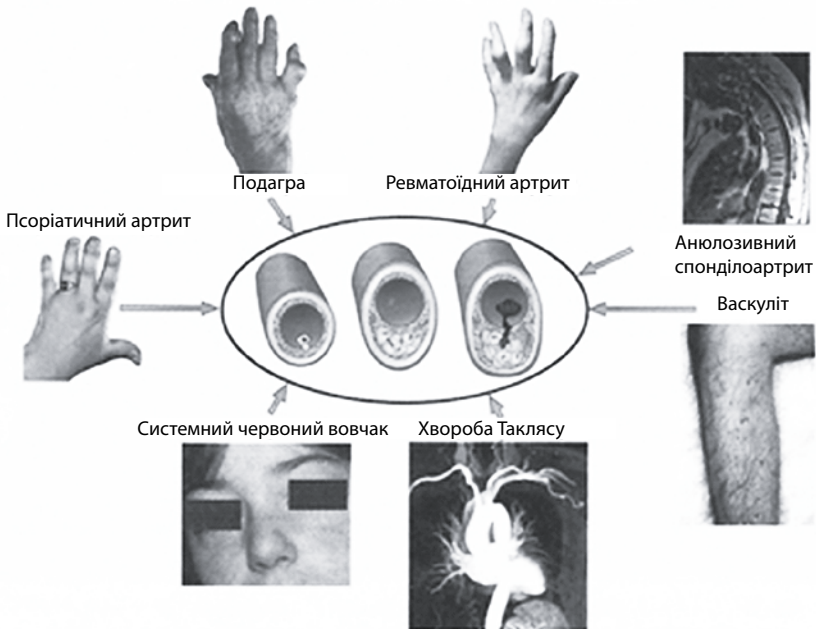


Рис. 1. Атеротромбоз при ревматологічних захворюваннях.
Адаптовано з: [152].

Підкреслюючи виключно важливе значення проблеми серцево-судинної захворюваності у пацієнтів з запальними артритами, в 2009 р. опубліковані рекомендації EULAR (Європейської протиревматичної ліги) щодо менеджменту хворих із кардіоваскулярним ризиком при РА, анкілозивному спондилоартриті та псоріатичному артриті [183]. В цих рекомендаціях підкреслюється, що стратифікація кардіоваскулярного ризику з використанням загальноприйнятих методик у цих пацієнтів є недостатньо інформативною, відтак, було запропоновано використовувати модифіковану шкалу SCORE (mSCORE) для оцінки серцево-судинного ризику. Проте, можливість використання mSCORE для повного врахування серцево-судинного ризику залишається дискусійним [73], відтак в 2016 році опубліковані оновлені рекомендації EULAR щодо ведення хворих із кардіоваскулярним ризиком при запальних артропатіях.

Питання первинної профілактики серцево-судинних ускладнень в ревматологічній практиці є також складним і не зовсім визначеним з огляду на розбіжності в існуючих кардіологічних та ревматологічних рекомендаціях. Крім того, на сьогодні недостатньо досліджень із жорсткими кінцевими серцево-судинними точками з використанням статинів при хронічних запальних захворюваннях, що обумовлює актуальність дослідження додаткових шляхів зниження кардіоваскулярного ризику у цієї категорії хворих.

Розділ 1.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

1.1. Кардіоревматологічний синдром: модель прискороного атеросклерозу при ревматологічних захворюваннях.

Як відомо, пацієнти із запальними ревматологічними захворюваннями мають підвищений ризик передчасного розвитку ішемічної хвороби серця (визначеної як стенокардія, інфаркт міокарда, коронарне шунтування, коронарна ангіопластика) та інсульту, що асоціюється зі ступенем запалення [80]. Хоча для деяких ревматичних захворювань характерною є наявність коронарного артеріїту, у більшості випадків саме атеросклеротичне ураження лежить в основі коронарних подій [142]. Незважаючи на це, у деяких пацієнтів з ревматичними захворюваннями не визначаються атеросклеротичні зміни при коронароангіографії. З іншого боку, аутоімунні або інші форми артеріїту можуть провокувати розрив і тромбоз вже існуючих атеросклеротичних бляшок [152].

Проте, взаємодія місцевого судинного та системного запалення на тлі ревматичних захворювань з традиційними серцево-судинними чинниками і ступінь значущості в розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій в даній популяції пацієнтів залишаються невизначеними [153]. Більш того, деякі з препаратів, що застосовуються у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, можуть погіршувати серцево-судинний ризик, в той час як інші – поліпшують прогноз. Ці конкуруючі ятрогенні втручання обумовлюють ще складнішою розуміння патофізіології кардіоваскулярних ускладнень у цих пацієнтів.

Хоча різні ревматологічні захворювання є аутоімунними і / або запальними за своєю природою (Таблиця 1, рис. 2), вони мають певні патогенетичні особливості, що робить величезний спрощенням намагання об'єднати їх в єдиний кластер щодо їхнього внеску в розвиток серцево-судинних подій [152].

Таблиця 1. Ураження коронарних артерій при основних ревматологічних захворюваннях. Адаптовано з: [152]

| | |
|------------------------------------|----------------------------|
| Прискорений розвиток атеросклерозу | Коронарний артеріїт |
| Системний червоний вовчак | Системний червоний вовчак |
| Ревматоїдний артрит | Артеріїт Такаюсу |
| Анкілозуючий спонділіт | Хвороба Кавасаки |
| Псоріатичний артрит | Гігантоклітинний артеріїт |
| Подагра | Вузелковий периартеріїт |
| АНЦА-асоційовані васкуліти | Гранулематозний поліангіїт |
| Артеріїт Такаюсу | Чарга-Стросса синдром |
| Гігантоклітинний артеріїт | Ревматоїдний артрит |
| Запальні міопатії | |



Рис. 2. Кардіоваскулярний ризик при основних хронічних запальних захворюваннях. Адаптовано з: [138].

Відмінності між цими захворюваннями можуть покращити розуміння їх взаємозв'язку з серцево-судинними захворюваннями та етіологію цих ускладнень. З іншого боку, клініцисти потребують конкретних інструментів задля виявлення пацієнтів ревматологічного профілю з високим кардіоваскулярним ризиком з метою визначення оптимальної тактики їх ведення, що обумовлює необхідність пошуку біомаркерів раннього атеросклеротичного ураження судин за цих умов. В даній роботі проводилось узагальнення та систематизування уявлень про новітню концепцію кардіоревматологічного синдрому з концентрацією уваги на ревматоїдний артрит (РА) та системний червоний вовчак (СЧВ), у відношенні до яких існує найбільша доказова база.

Ревматоїдний артрит

РА призводить до збільшення смертності, що продемонстровано в декількох великих обсерваційних дослідженнях [52, 114, 241]. Рання смертність при РА була пов'язана перед усім з тяжкістю перебігу, активністю захворювання, інфекційними ускладненнями, нирковою недостатністю, а також супутньою патологією [115, 160, 242, 246]. Протягом останніх десятиліть, стратегія лікування РА докорінно змінилася шляхом раннього інтенсивного лікування для досягнення ремісії в якості основної терапевтичної мети [209]. Дослідження з використанням даних англійського реєстру Norfolk Arthritis Register свідчить, що досягнення ранньої ремісії при РА, що є головною задачею лікування цих хворих, пов'язано з кращою виживаністю цих пацієнтів [63]. Результати декількох досліджень продемонстрували, що успішний контроль активності захворювання при РА з використанням базисної терапії, зокрема метотрексату, знижує смертність у даній категорії хворих [68, 137]. З впровадженням у клінічну практику біологічних агентів відзначається значний успіх у лікуванні РА, про що свідчить скорочення кількості випадків ендопротезування суглобів та зниження частоти гострих інфарктів міокарда та загальної смертності у цих хворих [59, 61, 84, 117, 128]. Прогрес у лікуванні хворих на РА призвів до зниження смертності серед цих пацієнтів на 9 % за період 1990–2010 років [74]. Тим не менш, встановлено, що коморбідні захворювання можуть скорочувати тривалість життя пацієнтів з РА [104, 105, 241]. Так, на сучасному етапі зростання показників смертності при РА є наслідком збільшення поширеності серцево-судинних захворювань, інфекційних захворювань та розвитку злоякісних новоутворень цих пацієнтів [45, 143, 144].

Таким чином в останні роки відбулася зміна структури смертності при РА. На сьогодні основною причиною передчасної летальності при РА (більш ніж у 50 % випадків) є захворювання серцево-судинної системи атероскле-

ротичного генезу [45]. Цілий ряд епідеміологічних та рандомізованих клінічних досліджень свідчать про значну кардіоваскулярну смертність хворих на РА [212, 213], що перевищує загальнопопуляційну в 1,28–3,0 рази [127]. Абсолютний показник смертності є найвищим для похилих чоловіків із РА, водночас відносний ризик є найвищим для жінок молодого віку з РА [183].

Результати систематичного огляду та мета-аналізу когортних досліджень за останні 50 років демонструють збільшення кардіоваскулярної смертності при РА, що переважає на 60 % відповідний показник в загальній популяції, співставної за віком та статтю [158]. Це є відображенням високої поширеності інфаркту міокарда, інсульту та серцевої недостатності серед хворих на РА. Так, метааналіз 10 досліджень (кількість спостережень – 3178 пацієнтів) виявив, що при РА ризик інфаркту міокарду збільшений на 68 % (RR 1,68 (95 % CI 1,4 – 2,03)), цереброваскулярних подій – на 41 %, застійної серцевої недостатності – на 87 % [46]. Водночас останні дослідження вказують на те, що виживаність пацієнтів з РА покращилася за останні десятиліття в більшій мірі, ніж в загальній популяції, що пов'язано з підвищенням ефективності лікування РА (рис. 3) [207].

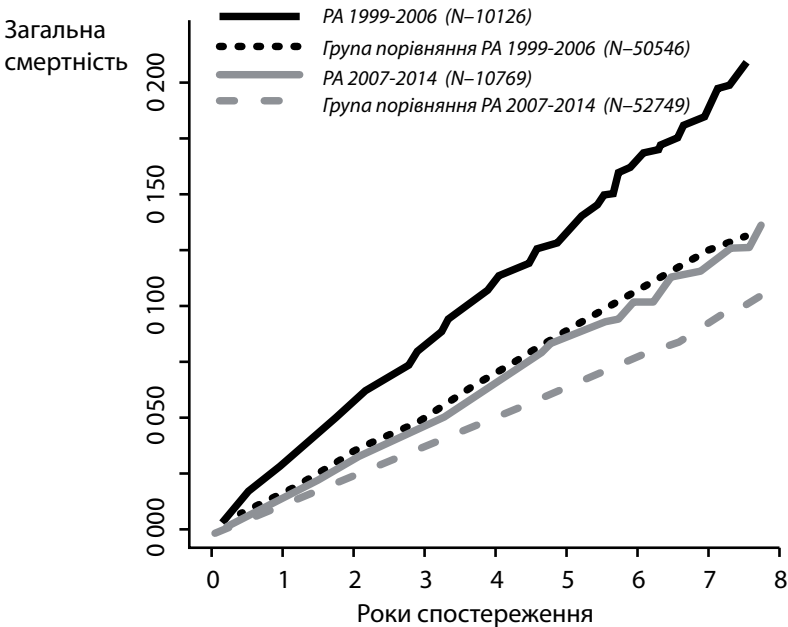


Рис. 3. Кумулятивна виживаність пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) та співставних осіб без ревматоїдного артриту.

Адаптовано з: [207].

Доведено, що при РА ризик виникнення інфаркту міокарда співставний з відповідним ризиком у хворих з ЦД [143]. Аналіз результатів дослідження QUEST-RA [168] із включенням 4363 пацієнтів у 15 країнах продемонстрував, що поширеність серцево-судинних захворювань при РА в середньому становить 9,3 %, при цьому частота виявлення інфаркту міокарда була вищою, ніж цереброваскулярної патології, що також відповідає результатам основних клініко-епідеміологічних досліджень [74, 127]. Нещодавні результати аналізу великого когортного дослідження з використанням національних реєстрів у Швеції також продемонстрували більш високі показники короткострокової смертності при гострому коронарному синдромі у пацієнтів з активним РА в порівнянні з співставною групою контролю, що свідчить про тяжкий перебіг коронарного атеросклерозу у пацієнтів з РА (рис. 4) [151].

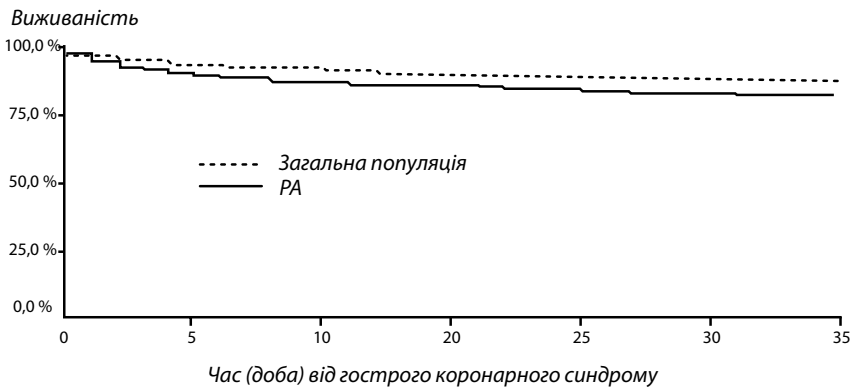


Рис. 4. Криві виживання Каплана-Маєра загальної виживаності після гострого коронарного синдрому серед хворих з ревматоїдним артритом та загальною популяцією. Адаптовано з: [151].

Також слід зазначити, що результати розтинів та коронарних ангиографій [137] вказують на більш високу поширеність саме прогностично несприятливих за структурою коронарних бляшок у пацієнтів з РА в порівнянні з контрольними групами. Дослідники наголошують, що одним із найважливіших предикторів кардіоваскулярної смертності при РА є тривалість захворювання, про що свідчать численні дослідження і доповіді спеціалістів, відзначаючи, що при тривалішому перебігу РА зростає смертність від серцево-судинних подій [40]. Так, метааналіз щодо вивчення причин смертності продемонстрував зростання смертності з 1,2 до 1,9 при збільшенні тривалості захворювання на РА на 2 роки [58]. Водночас вважається, що зниження серцево-судинних подій опосередковується через жорсткий контроль

активності запалення при РА і припиненням прогресування хвороби, адже результати численних досліджень ілюструють взаємозв'язок між активністю захворювання за шкалою DAS28 і кардіоваскулярною смертністю у цих хворих [39].

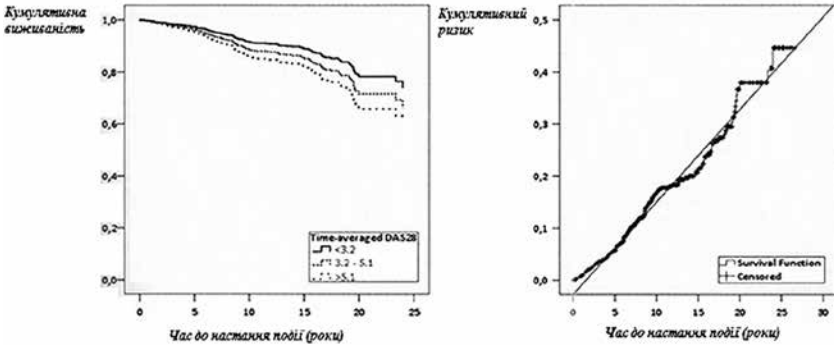


Рис. 5. Криві виживаності при РА в залежності від рівня запалення за шкалою DAS28. Адаптовано з: [39].

Результати досліджень останніх років демонструють потужну роль нагромадження кількості факторів ризику при проатеросклеротичному впливі запалення, що модифікує і характер атеросклеротичного ураження судин у хворих з РА [70, 88, 96]. Таким чином, причиною підвищення захворюваності та смертності від ССЗ серед хворих на РА є розвиток передчасного та агресивного атеросклерозу, зумовлений сумациєю традиційних ФР та системного запалення (рис. 6, 7, 8).

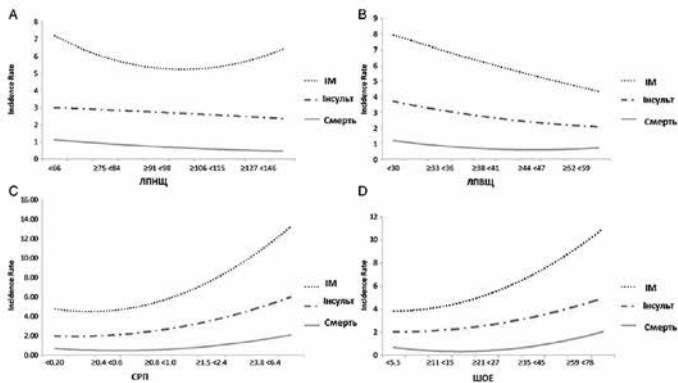


Рис. 6. Частота виявлення інфаркту міокарда, інсульту та смерті в залежності від рівнів СРП (CRP), ШОЕ (ESR), ЛПНЦ (LDL-C) та ЛПВЦ (HDL-C). Адаптовано з: [70].

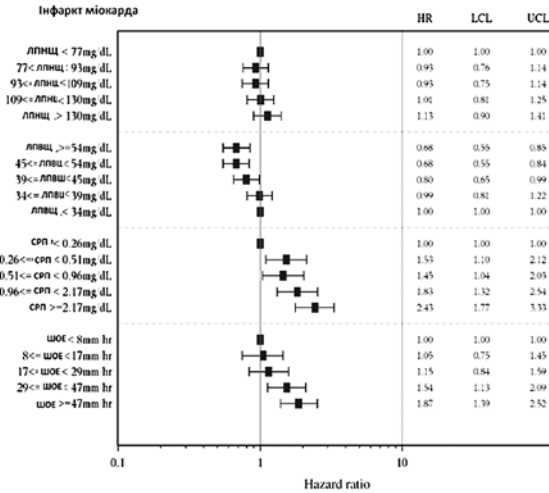


Рис. 7. Відносний ризик смертності (Adjusted hazard ratios, HRs) у госпіталізованих хворих з РА з приводу гострого інфаркту міокарда. Адаптовано з: [70].

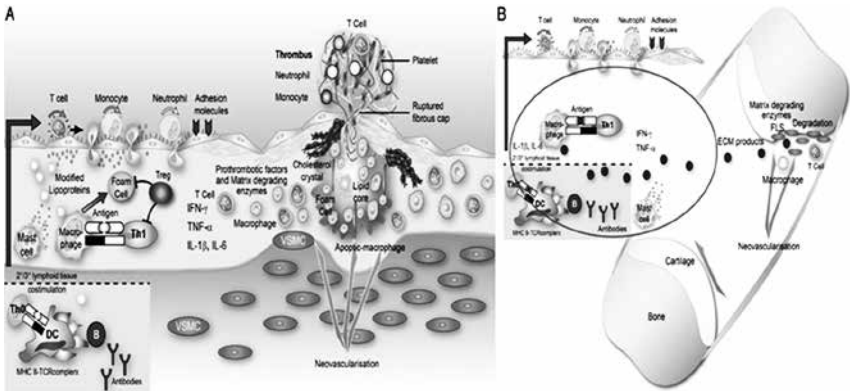


Рис. 8. (А) Атеросклероз: прогресування ураження із кульмінацією у вигляді атеротромбозу. (Б) Ревматоїдний артрит: деградація хрящової тканини в суглобі. [192]

Системний червоний вовчак

Аналіз смертності хворих на СЧВ ще в середині 1970-х років продемонстрував бі-модальність: перший пік був пов'язаний з високою активністю захворювання, в той час як другий - головним чином внаслідок серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда чи інсульту) [20]. З того часу, поліпшення лікування СЧВ призвело до зниження смертності, що безпосередньо пов'язана з активністю захворювання, водночас серцево-судинні та інфекційні захворювання стали головними чинниками летальності у цих хворих [21]. Незважаючи на тотожність структури смертності при РА та СЧВ патогенетичні механізми передчасного атеросклерозу при цьому мають відмінності. Як відомо, центральну роль в патогенезі РА відіграють фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкін (ІЛ) -1, ІЛ-6, в той час як при СЧВ переважають інтерферони типу I (рис. 9) [22]. Визначено, що ступінь дисфункції ендотелію, жорсткості аорти та наявність нестабільних атеросклеротичних бляшок при зазначених захворюваннях, є відображенням підвищеної частоти традиційних факторів ризику, при цьому усі хворобо-специфічні медіатори досі не встановлені.

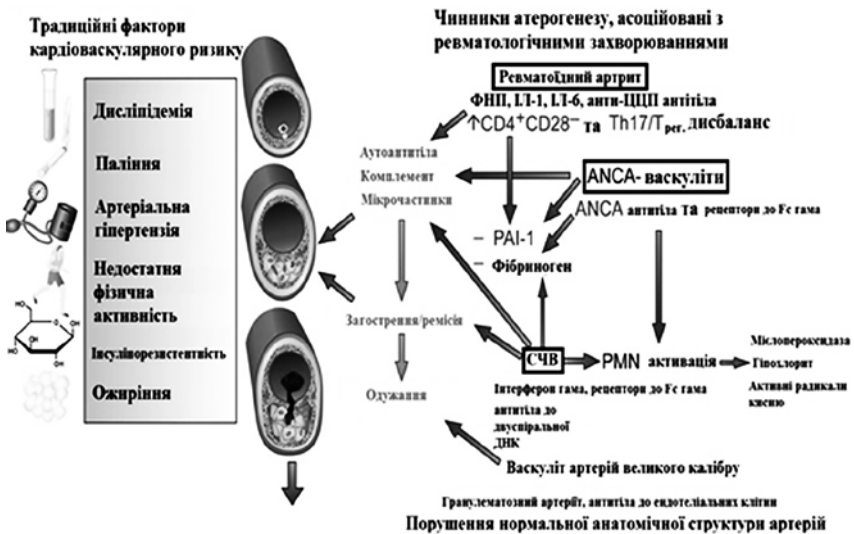


Рис. 9. Патогенез атеросклерозу при запальних ревматичних захворюваннях. Адаптовано з: [152]

Зважаючи на підвищену кардіоваскулярну смертність, відносно скромні абсолютні цифри ризику серцево-судинних подій у хворих з РА та СЧВ є проблемою для дослідників [23]. Отже, існує необхідність враховувати при цьому біомаркери активності захворювання та додаткові чинники ризику. Встановлено, що більше 50 % пацієнтів з СЧВ мають порушену ендотеліальну функцію встановлену за пробою з реактивною гіперемією, що достовірно частіше ніж в загальній популяції [24]. Як відомо, у пацієнтів з СЧВ визначено істотне збільшення частоти виявлення ранніх бляшок у порівнянні з контролем за ультразвуковим дослідженням (УЗД) сонних артерій, а також асоціацію між наявністю несприятливих бляшок з активністю захворювання за індексом SLEDAI [25]. За результатами цього дослідження, загальний відносний ризик розвитку каротидних бляшок при СЧВ складає 2,4, досягаючи максимумального значення 5.6 при віці до 40 років. Ці неінвазивні біомаркери субклінічного атеросклерозу зазвичай вказують на майбутні серцево-судинні події у пацієнтів з відсутнім СЧВ, та потребують результатів масштабних досліджень в умовах наявного СЧВ з подальшим зазначенням у рекомендаціях щодо оцінки кардіоваскулярного ризику у цих хворих.

Нещодавнє дослідження, що включало 1874 пацієнтів з СЧВ та поєднувало 9485 людино-років в наступному, продемонструвало 2,66-кратне збільшення загального ризику серцево-судинних подій (інсульт, інфаркт міокарду, стенокардія, коронарне втручання, хвороби периферичних судин) в порівнянні з населенням в цілому на основі оцінки ризику за шкалою Framingham [26]. Зазначені ускладнення відмічались переважно у віці до 40 років та корелювали із активністю захворювання за індексом SELENA-SLEDAI, та не були асоційовані з тривалістю захворювання у даному дослідженні. Пацієнти, що отримували глюкокортикостероїди (ГКС), мали дозозалежне підвищення ризику кардіоваскулярних подій, досягнувши зростання ризику в п'ять разів при отримуванні дози ГКС ≥ 20 мг/добу [27]. Встановлений ризик інфаркту міокарда у хворих з СЧВ знаходиться в діапазоні від 2 до 10 разів вище, ніж серед загальної популяції, досягаючи максимумального значення в 50 разів у жінок 35–44 років [28]. Відносний ризик при СЧВ досягає значення 10,1 для нефатального ІМ, 17 – стосовно смерті внаслідок ІХС, та 7.9 для інсульту [29]. Ці дані особливо звертають на себе увагу, враховуючи, що більшість цих хворих становлять жінки і 67 % мають першу серцево-судинну подію у віці 55 років [30]. Фактори, пов'язані з підвищеним кардіовакуляричним ризиком при СЧВ включають тривалість захворювання, активність захворювання, титр антитіл до ДНК, наявність люпус нефриту та терапія ГКС [31].

Серонегативні спондилоартропатії (анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит)

На даний момент для основних форм серонегативних спондилоартропатій (СА) (анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит) опубліковані суперечливі дані, що показують як підвищення загальної і серцево-судинної смертності [6–9], так і свідчать про відсутність підвищення захворюваності та летальності в зазначених популяціях [10, 11]. Цікаво, що до недавнього часу збільшення смертності при СА було встановлено в основному в госпітальних дослідженнях і не підтверджувалося даними популяційних досліджень [12–20]. І тільки зовсім недавно були опубліковані дані Тайванської і Датського реєстрів, які показали підвищення загальної і серцево-судинної смертності при псоріатичний артрит на популяційному рівні [21, 22, 9]. Зазначені дослідження продемонстрували, що у значної частини пацієнтів з ПА розвиваються серцево-судинні події протягом їх хвороби, при цьому збільшення серцево-судинного ризику пов'язано з поєднанням традиційних серцево-судинних факторів ризику і активності захворювання (рис. 10, Таблиця 2).

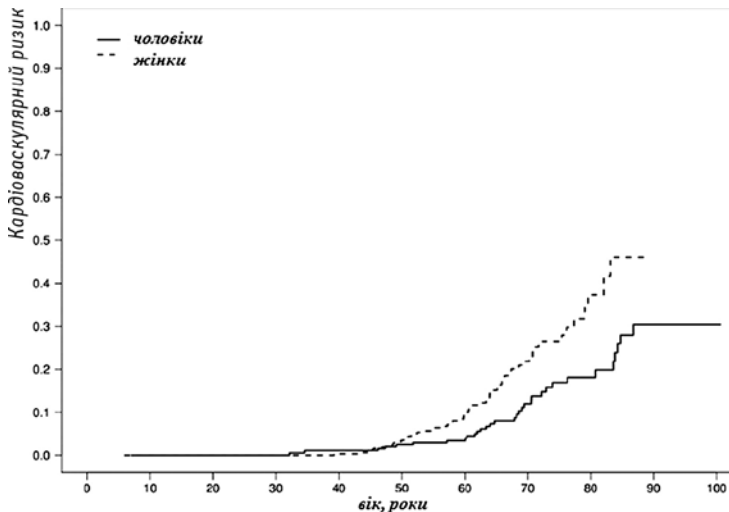


Рис. 10. Ризик серцево-судинних захворювань у хворих з псоріатичним артритом в залежності від статі. Адаптовано з: [89].

Водночас не було визначено ніякої різниці між групами ПА та контролем щодо 10-річного ризику фатальних кардіоваскулярних подій за шкалою SCORE. Однак у пацієнтів з ПА були встановлено підвищення зустрічає-

мості факторів ризику, що не включені в SCORE, такі як ІМТ, гіпертригліцеридемія і високий рівень С-реактивного протеїну.

Таблиця 2. Розповсюдженість кардіоваскулярних факторів та захворювань у хворих з псоріатичним артритом порівняно з контролем. Адаптовано з: [116].

| | Псоріатичний артрит n (%) | Контроль n (%) | OR з урах. віку та статті (95% CI) | p Value з урах. віку та статті |
|-----------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Стенокардія напруги | 17 (5,0) | 1801 (3,6) | 2,06 (1,24 до 3,40) | 0,01 |
| Інфаркт міокарду | 11 (3,3) | 1626 (3,2) | 1,39 (0,75 до 2,60) | 0,30 |
| Церебральний інсульт | 8 (2,4) | 1290 (2,6) | 1,12 (0,55 до 2,28) | 0,75 |
| Стендування | 8 (2,4) | 694 (1,4) | 2,11 (1,03 до 4,30) | 0,04 |
| Аорто-коронарне шунтування | 6 (1,8) | 729 (1,4) | 1,74 (0,80 до 3,98) | 0,19 |
| Кардіоваскулярні захв. заг. | 27 (8,0) | 4051 (8,0) | 1,31 (0,87 до 1,99) | 0,20 |

За результатами загальнонаціонального дослідження з використанням шведського реєстру хворих з анкілозивним спонділоартритом (АС) зареєстровано 496 смертей в цій когорті і 1533 смертей в групі порівняння, в результаті сумарний відносний ризик смерті з поправкою на вік та стать становив HR 1,60 (95% ДІ від 1,44 до 1,77), з підвищеною смертністю серед чоловіків (з поправкою на вік HR = 1,53, 95% ДІ 1,36 до 1,72) і жінок (вік з поправкою на ВР = 1,83, 95% ДІ від 1,50 до 2,22) (рис. 11) [96]. У групі хворих з АС статистично значущими предикторами смертності були більш низький рівень освіти, наявність супутніх захворювань (цукровий діабет, інфекції, серцево-судинні, легеневі захворювання і онкопатологія).

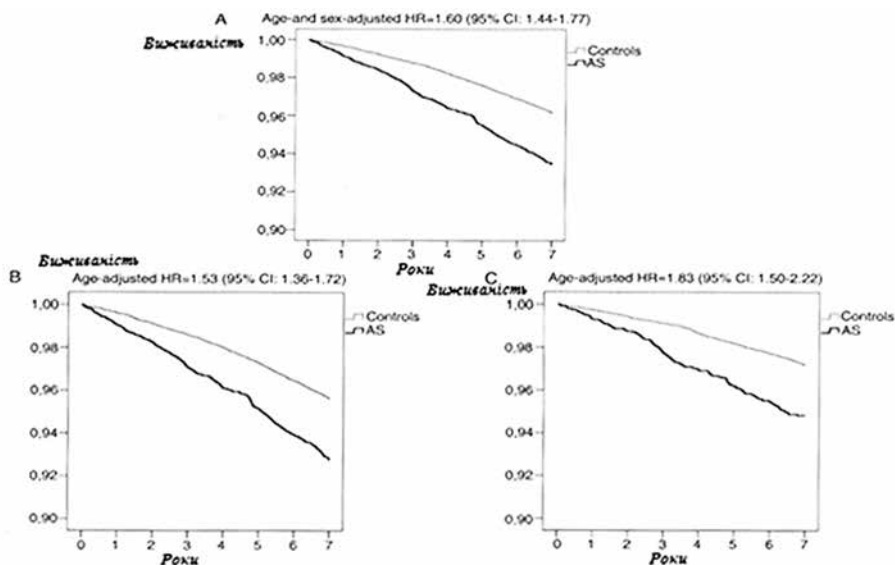


Рис. 11. Криві виживаності Каплана-Маєра у хворих з анкілозним спонділоартритом (АС) та контрольної групи в цілому (А), для чоловіків (В) та жінок (С). Адаптовано з: [96].

За даними досліджень останніх років пацієнти з АС мають на 30 %–50 % підвищений ризик кардіоваскулярних подій порівняно із загальною популяцією. У порівнянні з пацієнтами з РА, рівень ризику був співставний за збільшенням частоти інсультів, але вдвічі нижчий щодо ризику тромботичних ускладнень [96].

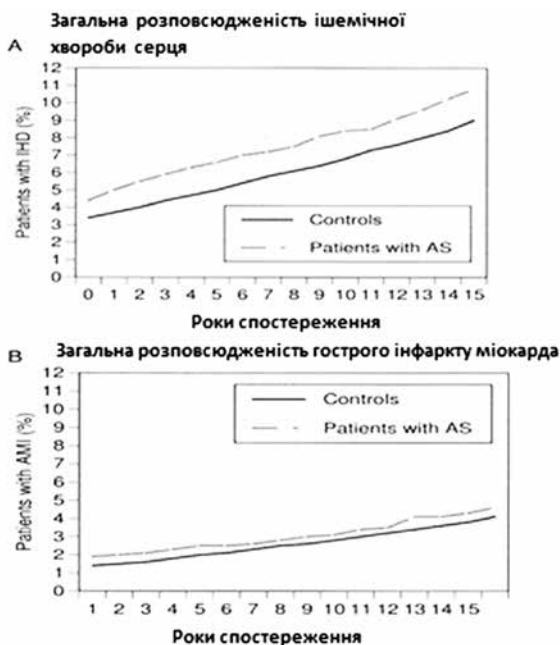


Рис. 12. Розповсюдженість ІХС та ГІМ серед хворих з анкілозивним спонділоартритом (AS) та контрольної групи. Адаптовано з: [96].

Системна склеродермія

Дослідження, присвячені проблемі атеросклерозу при ССД, на сьогодні нечисленні, проте увага до цієї проблеми неухильно зростає [136]. Зміни фізичних властивостей периферичних артерій при ССД, такі як підвищення ригідності та зменшення здатності до розтягування, тобто збільшення жорсткості артерій, були виявлені раніше [139, 145, 147]. Як відомо, артеріальна жорсткість є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [116]. Потенційні фактори, що призводять до кардіоваскулярних захворювань при ССД наведені у рис. 14 [170].

Дослідниками визначалося зниження еластичності сонних артерій у хворих з лімітованою і в більшій степені з дифузною формою ССД [14]. За даними шотландської групи з вивчення системного склерозу (М.Но, D.Veale, С.Еastmond), стеноз сонних артерій спостерігалося у 64 % хворих ССД в середньому віці 57 (31–82) років і майже вдвічі рідше (35%) в контрольній групі. Частота атеросклеротичних бляшок і ураження периферичних судин також була вище серед пацієнтів з ССД, незважаючи на відсутність

значущих відмінностей в частоті кардіоваскулярних факторів ризику між двома групами [7].

Ущільнення стінок аорти, що є незалежним фактором кардіоваскулярного ризику, діагностувалось у хворих ССД незалежно від вираженості шкірного і легеневого фіброзу і також достовірно відрізнялося від групи контролю [15].

Цікаві дані про те, що відбувається зниження резерву коронарних артерій за результатами доплерехокардіографії з контрастуванням у пацієнтів з ССД з більшою частотою при порівнянні з контрольною групою [16].

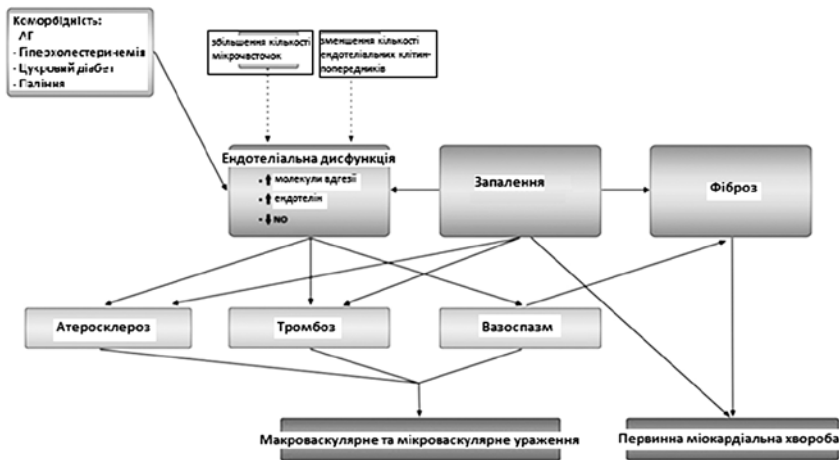


Рис. 13. Потенційні фактори, що сприяють розвитку серцево-судинних захворювань при ССД. Адаптовано з: [170].

1.2. Оцінка кардіоваскулярного ризику у хворих з хронічними запальними захворюваннями

Визнання того, що ревматологічні захворювання асоціюються із значним підвищенням рівня кардіоваскулярного ризику, призвело до необхідності створення конкретних рекомендацій щодо стратифікації серцево-судинного ризику у цієї категорії хворих. Так, в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) з профілактики серцево-судинних ускладнень вперше зазначені імунологічні хвороби, зокрема РА, псоріатичний артрит (ПсА) та СЧВ в якості фактору високого ризику [181]. Згідно вказаним рекомендаціям наявність зазначених захворювань не є показанням для призначення ліпідзнижуючої терапії, проте має бути вра-

хованим при оцінці кардіоваскулярного ризику у цих пацієнтів. У 2009 р. EULAR запропонувала перші рекомендації щодо визначення кардіоваскулярного ризику при РА, ПсА та анкілозивному спондилоартриті [183], що включають 10 рекомендацій, спрямованих на зниження кардіоваскулярного ризику та запобігання кардіоваскулярній смертності у цих хворих [5]. Рекомендації EULAR підкреслюють, що РА слід розглядати як стан, що пов'язаний з високим ризиком серцево-судинних захворювань, достовірних даних щодо ПсА і анкілозивному артриті є менше. Окрім того, зазначено, що оцінку ризику серцево-судинних захворювань необхідно проводити для всіх пацієнтів із РА, ПсА, анкілозивним спондилоартритом не менш ніж кожні п'ять років та при змінах в терапії РА в узгодженні з національними рекомендаціями і настановами. Як відомо, моделлю, що найчастіше використовується в Європі для визначення факторів кардіоваскулярного ризику і стратегії профілактики, є систематична оцінка коронарного ризику SCORE, в якій використовуються такі традиційні фактори ризику, як вік, стать, тютюнопаління, артеріальний тиск і ліпіди крові (співвідношення загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЗХ/ХС ЛПВЩ)). Водночас, як зазначають експерти EULAR, моделі оцінки ризиків мають бути адаптовані для пацієнтів із РА (mSCORE): оцінка кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE має бути помножена на 1,5 [5]. Проте, питання щодо використання mSCORE для повного врахування серцево-судинного ризику при РА залишається дискусійним [73]. Так, результати останніх досліджень свідчать про те, що рівень кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з РА не цілком відображається при використанні шкали SCORE навіть з урахуванням коефіцієнта 1,5 [34], що зумовлює пошук додаткових маркерів серцево-судинного ризику у цих хворих.

В 2016 році опубліковані оновлені рекомендації EULAR щодо менеджменту кардіоваскулярного ризику при РА та інших запальних захворюваннях суглобів, які базуються на результатах досліджень, що були опубліковані протягом останніх років. Відтак, вже існуючі 10 рекомендацій були переглянуті, зокрема зазначена нова рекомендація стосовно необхідності проведення ультразвукового дослідження (УЗД) каротидних артерій при оцінці кардіоваскулярного ризику у цих хворих, та шість пунктів зазнали змін (табл. 3) [35]. Водночас підкреслюється, що визнані РА-специфічні моделі стратифікації кардіоваскулярного ризику з доведеною перевагою над алгоритмами оцінки серцево-судинного ризику для загальної популяції на даний час відсутні.

Останні дані поглиблюють уявлення про те, що підвищений ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з РА пов'язаний з впливом традиційних та додаткових чинників ризику. Нові фактори ризику при цьому включають запалення, наявність бляшок каротидних артерій, антитіл до ЦЦП і ревматоїдного фактору, позасуглобових проявів РА, вираженої функціональної недостатності та гіпотиреозу.

Таблиця 3. 10 рекомендацій для оцінки і управління кардіоваскулярним ризиком у пацієнтів із РА, анкілозивним спондилоартритом і ПсА (EULAR, 2016).

| № з/п | Рекомендації | Рівень доказовості | Сила рекомендації |
|---------------------------|---|--------------------|-------------------|
| Ключові положення: | | | |
| A | РА слід розглядати як стан, пов'язаний із більш високим ризиком серцево-судинних захворювань порівняно із загальною популяцією. Цей принцип, можливо, стосується також ПсА і анкілозивного спондилоартриту. | | |
| B | Менеджмент кардіоваскулярного ризику у хворих з РА та іншими запальними захворюваннями здійснює лікар-ревматолог. | | |
| C | Застосування НПЗП та ГКС повинно бути відповідно до рекомендацій EULAR та ASAS. | | |
| 1 | Адекватний контроль активності запального процесу необхідний для зниження серцево-судинного ризику | 2b–3 | B |
| 2 | Оцінка кардіоваскулярного ризику має проводитися для всіх пацієнтів із запальним артритом (РА, ПсА, анкілозивний спондилоартрит) не менш ніж раз на 5 років. При зміні протиревматичного лікування необхідно проводити перегляд серцево-судинного ризику | 3-4 | C |
| 3 | Оцінка кардіоваскулярного ризику має проводитися із використанням національних настанов або за шкалою SCORE у випадку їх відсутності. | 3–4 | C–D |
| 4 | Рівень тригліцеридів (ТГ) та ЛПВЩ слід використовувати при оцінці ризику ССЗ при РА, анкілозивному спондилоартриті і ПсА бажано, коли активність захворювання є стабільною або в стадії ремісії. Вимірювання постпрандіальних ліпідів також цілком прийнятно. | 3 | C |
| 5 | Моделі оцінки ризиків мають бути адаптовані для пацієнтів із РА із врахуванням коефіцієнта 1,5 якщо це ще не було включено в модель стратифікації ризику. | 3 | C |
| 6 | Скринінг безсимптомних атеросклеротичних бляшок із застосуванням ультразвукового дослідження каротидних артерій потрібно розглядати як частину оцінки ризику серцево-судинних ускладнень при РА | 3–4 | C–D |

| | | | |
|----|---|------|-----|
| 7 | Рекомендації щодо способу життя повинні підкреслювати переваги здорового харчування, регулярних фізичних вправ і відмови від паління при РА та інших запальних захворюваннях суглобів. | 3 | C |
| 8 | Корекція ризику серцево-судинних ускладнень при РА, анкілозивному спондилоартриті або ПсА повинна проводитися відповідно до національних рекомендацій, гіпотензивні препарати та статини можуть бути призначені як і в загальній популяції. | 3–4 | C–D |
| 9 | Призначати НПЗП при РА і ПсА слід з обережністю, особливо у пацієнтів із встановленими серцево-судинними захворюваннями або з наявністю факторів ризику серцево-судинних ускладнень. | 2а–3 | C |
| 10 | Глюкокортикостероїди (ГКС): для тривалого лікування доза ГКС повинна бути зведена до мінімуму і відмінені в разі ремісії або низької активності хвороби; причини для продовження ГКС терапії необхідно регулярно переглядати. | 3–4 | C |

За результатами проведеного нами ретроспективного аналізу медіана показника 10-річного ризику фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE у хворих з РА складала 0,70 [0,47; 1,47] %, за шкалою mSCORE (EULAR 2010) – 1,0 [0,6; 2,0] %, при цьому більшість хворих відносились до категорії осіб з низьким рівнем ризику, як за традиційною, так і розрахованою шкалами – 56 (54,9 %) та 48 (47,06 %) пацієнтів відповідно. Водночас серед обстежених хворих на РА високий кардіоваскулярний ризик встановлено лише у 8 (7,84 %) та 9 (8,82 %) за обидва шкалами відповідно.

Встановлено, що рівень кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ в поєднанні з РА був достовірно вищий в порівнянні з пацієнтами з ізольованим РА, як за шкалою SCORE – 2 [0,25; 5] % та 0,65 [0,52; 0,95] % відповідно ($p = 0,03$), так і за шкалою mSCORE – 4,25 [3; 6] % та 0,85 [0,66; 1,43] % відповідно ($p = 0,0004$). Рівень кардіоваскулярного ризику у пацієнтів контрольної групи (ізольована АГ) склав 1,93 [1,64; 5,21] % та достовірно не відрізнявся в порівнянні з групою поєданого перебігу АГ та РА. Серед хворих основної групи переважали особи з помірним рівнем кардіоваскулярного ризику, при цьому хворих з високим та дуже високим ризиком було достовірно більше при поєднанні АГ з РА порівняно з групою ізольованого РА ($p = 0,04$).

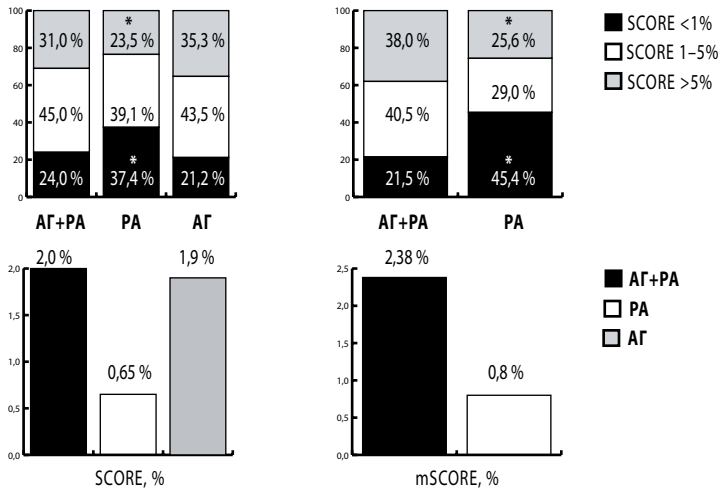


Рис. 14. Рівень кардіоваскулярного ризику у хворих з поєднаним перебігом АГ та РА та його структура.

Примітки: * – достовірність відмінностей у порівнянні з хворими на АГ+РА ($p < 0,05$)

Отримані результати свідчать про підвищений кардіоваскулярний ризик у хворих в умовах поєднання АГ та РА порівняно з контрольними групами що зумовлює необхідність детального аналізу основних факторів серцево-судинного ризику у цих хворих. Водночас рівень серцево-судинного ризику при поєднанні АГ з РА, навіть з урахуванням коефіцієнту 1,5, вважається середнім, що не співвідноситься з літературними даними щодо прогнозу даної категорії пацієнтів, що потребує також дослідження додаткових факторів ризику. Зазначені результати співвідносяться з сучасними літературними даними, що наголошують перегляд тактики оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих з РА (рис. 15) [112].



Рис. 15. Алгоритм оцінки кардіоваскулярного ризику при ревматоїдному артриті. Адаптовано з: [112].

Слід зазначити, що окремих рекомендацій щодо менеджменту серцево-судинного ризику при інших ревматологічних захворюваннях не опубліковано. Проте, в рекомендаціях EULAR 2010 року щодо моніторингу хворих з СЧВ зазначена необхідність оцінки кардіоваскулярного ризику не менш ніж раз на рік, при цьому слід акцентувати увагу на наявності таких факторів ризику як: паління, серцево-судинні події в анамнезі, фізична активність, прийом оральних контрацептивів, гормональної терапії та спадковості стосовно ранньої серцево-судинної смертності. У вказаних рекомендаціях також наголошується доцільність щорічного контролю ліпідного спектру крові та глюкози крові, ІМТ та співвідношення коло талії/коло стегон; при цьому вказується можливий більш частий перегляд кардіоваскулярного ризику у хворих з СЧВ, що знаходяться на ГКС терапії.

За результатами нашого дослідження, що включало 30 хворих з СЧВ з відсутньою ІХС (середній вік $45,15 \pm 3,05$ років, середня тривалість хвороби $85,9 \pm 8,38$ місяців) 10-річний ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE у обстежених хворих склав в середньому $1,0 \pm 0,89$ %, що вважається низким рівнем ризику. При цьому лише у 5 пацієнтів був відмічений 10-річний фатальний ризик $\geq 5\%$. Серед пацієнтів контрольної групи ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE склав $2,67 \pm 0,36$ % (рис. 16,17).

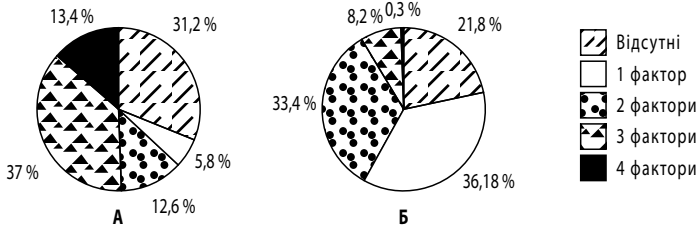


Рис. 16. Частота поєднання основних факторів ризику: а – у хворих на СЧВ, б – серед пацієнтів контрольної групи [215].

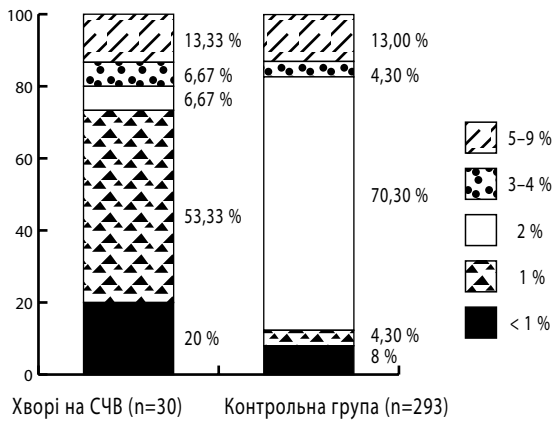


Рис. 17. Структура ризику фатальних ССЗ серед хворих на СЧВ та пацієнтів контрольної групи [215].

Розділ 2.

ФАКТОРИ АТЕРОГЕНЕЗУ ТА СУБКЛІНІЧНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У ХВОРИХ З РЕВМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

2.1. Роль основних та додаткових факторів у розвитку атеросклеротичного ураження судин при хронічних запальних захворюваннях

У численних дослідженнях підкреслюється важлива роль традиційних чинників ризику у розвитку атеросклеротичного ураження судин при системних запальних захворюваннях, зокрема при РА, СЧВ [36, 47]. Проте багатоцентрові дослідження щодо оцінки менеджменту серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з РА та СЧВ продемонстрували, що серцево-судинні фактори ризику недостатньо враховуються при цих захворюваннях [223]. Більш того, також було показано недостатній об'єм лікувальних заходів, спрямованих на корекцію факторів ризику у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів [228]. Водночас слід зазначити, що в умовах хронічного запалення вплив традиційних факторів ризику може відрізнятись порівняно із загальною популяцією [39]. В сучасних літературних джерелах також обговорюється можлива роль генотипу хворих з РА у модифікації дії загальноприйнятих чинників атерогенезу та сприянні прискореному розвитку атеросклерозу [107, 176].

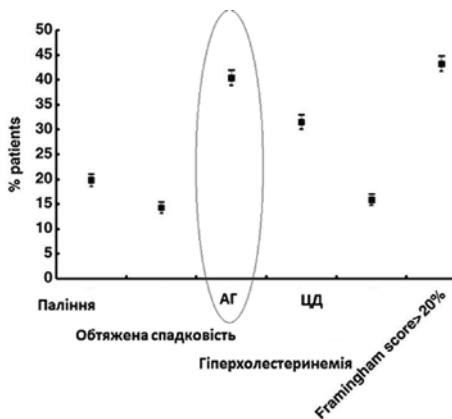


Рис. 18. Розповсюдженість коморбідних станів при РА (кардіоваскулярні захворювання). Адаптовано з: [88].

Роль основних факторів ризику. Загально визнаними найчастішими чинниками ризику при РА та СЧВ є АГ, гіперліпідемія та тютюнопаління [109, 223], що продемонстровано і у вітчизняних дослідженнях [102]. Попередні дослідження вказують, що поширеність АГ збільшується при РА [70, 175], що, можливо, пов'язано з клінічним перебігом [135], фізичною активністю [156], а також генетичними чинниками [172, 174]. В останні роки все більше уваги привертає поєднання АГ з РА через високий рівень непрацездатності та смертності, адже наявність АГ у хворих на РА є одним з чинників серцево-судинних ускладнень [168, 175]. Результати численних досліджень демонструють істотне зростання ризику розвитку серцево-судинних подій, пов'язаних з АГ, у хворих на РА: коливання стандартного показника смертності (SMR) становить 1,13–5,15 [110]. АГ у пацієнтів з РА відіграє роль активного ініціатору та акселератору прогресування і ускладненого перебігу атеросклерозу, ремоделювання лівих відділів серця.

Частота поєднання АГ при РА може коливатися від 18 до 70,5 % за різними даними [25, 26, 80, 81, 118], при цьому поширеність АГ істотно (приблизно на 42 %) вище, ніж в загальній популяції (рис. 19) [118]. Результати популяційного дослідження (280 тис. хворих на РА та 113 тис. осіб без ревматичних захворювань) свідчать про достовірне підвищення частоти розвитку АГ у пацієнтів із РА (34 та 23 % відповідно) [175]. Міжнародне дослідження присвячене питанню коморбідності при РА (COMORA) продемонструвало, що АГ є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у цих хворих – розповсюдженість АГ становила 40,4 % (95 % СІ 38,9 % – 41,9 %) (рис. 18) [88]. За даними вітчизняних авторів, частота зустрічальності АГ серед хворих на РА складає 37,3 % та є достовірно вищою в порівнянні з контрольною групою [67].

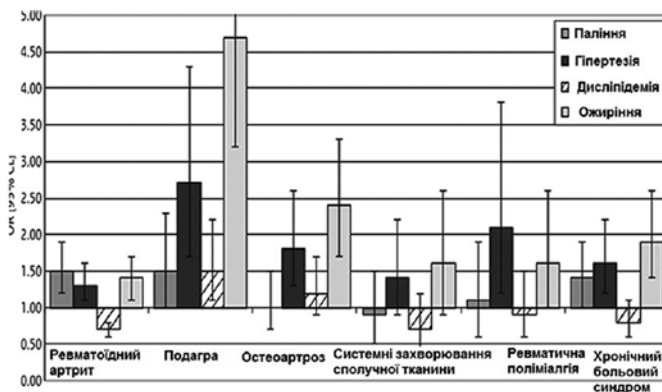


Рис. 19. Поширеність серцево-судинних факторів ризику серед ревматичних захворювань порівняно із загальною популяцією. Адаптовано з: [156].

За результатами проведеного нами дослідження із включенням 100 пацієнтів з РА у віці 45–65 років (середній вік $53,19 \pm 5,40$ років, середня тривалість захворювання – $10,23 \pm 6,8$ років) із стабільно підбіраною терапією РА АГ виявлено у 41 (41%) хворого, з них у 8 хворих (19,51 %) – I стадії, у 33 (80,49 %) – II стадії. I ступінь АГ встановлений у 10 (24,39 %) пацієнтів, II ступінь – у 26 (63,41 %), III ступінь – у 5 (12,20 %) хворих. В групі пацієнтів з РА в поєднанні з АГ показник САТ в середньому склав $142,8 \pm 16,5$ мм рт. ст., ДАТ – $85,73 \pm 9,25$ мм рт. ст., в групі хворих на РА без супутньої АГ – $120,34 \pm 10,99$ та $74,4 \pm 7,2$ мм рт. ст. відповідно. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем САТ та збільшеним показником кола талії, підвищеним ІМТ, показником BSA та тривалим прийомом ГКС серед обстежених хворих на РА ($r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,46$, $p<0,05$, $r=0,49$, $p<0,05$, $r=0,61$, $p<0,05$ відповідно). Ці результати відповідають літературним даним, щодо взаємозв'язку віку, ожиріння та глюкокортикоїдної терапії із розвитком АГ, у тому числі у хворих РА [2, 11]. За винятком тривалості прийому ГКС, не було відзначено достовірних відмінностей між групами щодо інших характеристик фармакотерапії РА. Встановлений прямий достовірний кореляційний зв'язок між рівнем РФ та САТ серед хворих на РА в даному дослідженні ($r=0,45$, $p<0,05$) узгоджується із загальноприйнятою точкою зору про несприятливий вплив серопозитивності за РФ на ризик кардіоваскулярної захворюваності та смертності при РА та інших ревматичних захворюваннях [7].

Слід зазначити, що досить складним є питання патогенетичних взаємовідносин між АГ та РА. У сучасній науковій літературі дискутується питання щодо взаємозв'язку між активністю РА та рівнем АТ, але результати досліджень залишаються досить суперечливими [118]. До можливих причин підвищення АТ при РА відносять хронічне запалення, аутоімунні та метаболічні порушення, застосування протиревматичних препаратів із потенційно гіпертензивними ефектами (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди (ГКС), базисні протизапальні препарати) (рис. 20) [173]. Системне запалення низької активності може сприяти розвитку АГ за допомогою декількох механізмів: зниження продукції оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що призводить до вазоконстрикції; підвищення продукції ендотеліну-1 та активації тромбоцитів. Крім того, СРП може регулювати експресію рецепторів ангіотензину I типу та сприяти активації ренін-ангіотензинової системи. Як наслідок, системний судинний опір при РА збільшується, водночас еластичність дрібних та великих артерій зменшується. Ці процеси поряд із збільшенням жорсткості артерій, що також спостерігається при РА, можуть призвести до зростання АТ [173].

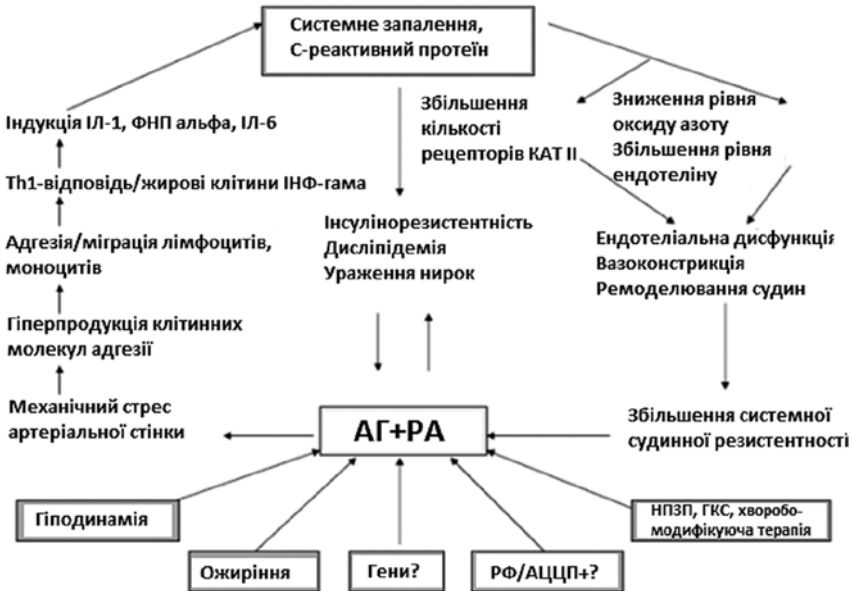


Рис. 20. Патогенез АГ при РА. Адаптовано з: [173].

При РА відзначено часте (до 46 %) і раннє формування ізольованої систолічної АГ [2, 81], що є найбільш несприятливою в плані розвитку серцево-судинних ускладнень та значно перевищує поширеність у загальній популяції (від 0,1 до 23 %) [166, 208]. Існують дані, що АГ що виявляється «поза офісом» в когорті пацієнтів з РА без встановлених серцево-судинних захворювань характеризується високою поширеністю, низькою обізнаністю, слабким контролем та збільшенням судинних ушкоджень пов'язаних з ефектом «білого халату» [190].

При цьому необхідно зазначити, що як в рекомендаціях ESC щодо ведення хворих з АГ [150], так і в Наказі МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [28] не зазначена необхідність віднесення пацієнтів з РА до групи підвищеного кардіоваскулярного ризику поряд з хронічною хворобою нирок, цукровим діабетом тощо. Таким чином існує певний дисонанс серед нормативних документів та невизначеність щодо особливостей ведення пацієнтів з АГ в умовах поєднання з РА, зокрема питанні оцінки кардіоваскулярного ризику у цих хворих, що обумовлює актуальність вивчення цього питання.

Відомо, що у хворих на СЧВ часто діагностується АГ, яка може бути як ознакою супутнього захворювання (гіпертонічної хвороби, феохромоцитоми [53] тощо), так і СЧВ, яка може бути її першим клінічним проявом [22]. Найчастіше діагностується АГ ренопаренхіматозного (зумовлена вовчаким гломерулонефритом), реноваскулярного (часто виникає внаслідок антифосфоліпідного синдрому чи аутоімунного васкуліту), медикаментозного (індукована прийомом ГКС) генезу а також їх комбінації (рис. 21) [217].

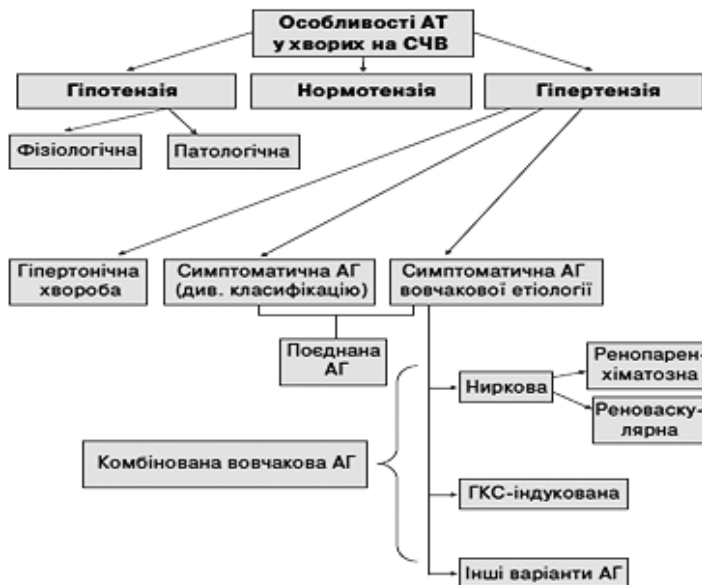


Рис. 21. Особливості артеріального тиску у хворих на СЧВ.
Адаптовано з: [217].

За результатами нашого дослідження АГ була виявлена у 20 (67%) обстежених хворих на СЧВ (середнє значення систолічного артеріального тиску – $154,00 \pm 20,18$ мм рт. ст., діастолічного – $90,00 \pm 18,36$ мм рт. ст.), з них у 18 хворих (90%) була виявлена систолічна гіпертензія, у 2-ох – ізольована діастолічна гіпертензія [46].

Слід зазначити, що чинники, які стосуються патогенезу СЧВ, поодинокі або в їх комбінації поєднуються з патогенетичними чинниками супутніх хвороб із підвищеним артеріальним тиском (АТ), що призводить до утворення складних, специфічних лише для хворих на СЧВ, патогенетичних механізмів виникнення АГ. Все це робить проблему АГ у хворих на СЧВ такою, яка чекає свого вирішення, а ключем до нього є з'ясування особливостей патогенетичних механізмів її виникнення, які дозволять відпрацювати та рекомендувати для практичного застосування не лише ревматоло-

гам, але й лікарям загальної практики, адекватні алгоритми її діагностики та лікування. Сьогодні, поряд із імунними механізмами ураження нирок у хворих на СЧВ із виникненням і прогресуванням нефриту, все більше значення надається порушенням внутрішньониркової гемодинаміки [29]. Одночасно збільшення ниркового кровотоку (гіперперфузія) призводить до підвищення внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску (гіпертензії) і, отже, підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (гіперфільтрації). Ці механізми мають адаптаційний характер, проте у довготривалих випадках пошкоджуються нефрони і виникає хронічна ниркова недостатність [65]. Найбільш вивчені ці процеси у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) [35], зокрема виявлено, що за наявності нефротичного варіанта гломерулонефриту внутрішньоклубочкова гіпертензія визначає прогресування хвороби та істотно впливає на виживаність [5]. Виявлені знижена ШКФ та знижений нирковий плазматок у хворих на СЧВ є важливим аргументом щодо участі порушеної ниркової гемодинаміки у патогенезі вовчакової гіпертензії [33]. Однозначно не варто знецінювати роль уражених ниркових клубочків у патогенезі вовчакової АГ. Попри значні втрати нефронів, які зумовлюють гіпертензію, прогресування ураження клубочків і втрата нефронів може достовірно погіршити ниркову гемодинаміку, асоційовану із СЧВ [39]. Проте СЧВ є також і самостійним чинником ризику стосовно гіпертензії, а тому остання може виникнути і без гломерулонефриту [36]. Це підтверджено також дослідженнями, проведеними із використанням двох моделей мишей (MRL/lpr та NZBWF1), хворих на СЧВ. Обидві мали люпус-нефрит, проте лише у моделі NZBWF1 виникла АГ [39]. Отримані результати настановлюють на думку про різні механізми, як АГ в цілому, так і ниркової АГ пацієнтів із СЧВ. Інформація щодо реноваскулярної АГ у хворих на СЧВ маловідома. Проте є повідомлення, що свідчать про зв'язок реноваскулярної АГ із антифосфоліпідними антитілами, високою частотою артеріальних та венозних тромбозів. Такий варіант АГ дуже часто є злоскісним, а тому потребує вчасного та адекватного лікування: транслюмінальна ангіопластика, пульс-лікування преднізолоном, гепарин та дипіридамом [40]. Беззаперечним фактом є те, що PAC відіграє вагомий роль у контролі АГ і гемодинаміки у людському організмі шляхом біохімічно-ферментативних механізмів з утворенням ангіотензину II, який звужує судини, підвищує АТ і пришвидшує кровотік. Проте існують суперечливі факти щодо її впливу на тиск у пацієнтів із СЧВ. За результатами численних генетичних досліджень, які проводилися у різних популяціях СЧВ [23, 25, 35, 37], не виявлено чіткого зв'язку між PAC і прогресуванням вовчака. Натомість підвищений рівень реніну та ефективність лікування СЧВ інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) за результатами деяких досліджень підтверджують асоціацію між вовчаком та активацією реніну [15, 32, 41]. За повідомленнями у літературі стосовно оптимальних препаратів серед гіпотензивних ліків, які варто застосовува-

ти у хворих на СЧВ, провідне місце належить інгібіторам АПФ та блокаторам рецепторів АПФ. Вони ефективно знижують АТ, зменшують альбумінурію, а також у разі тривалого застосування є нефропротекторами. Проте варто бути обачними під час застосування цих препаратів у пацієнтів із вовчаковим люпус-нефритом, ускладненим АГ, у зв'язку із властивістю затримувати в організмі калій, що може призвести до гіперкаліємії, порушення ритму й асистолії. У разі неефективності цих препаратів, що може бути зумовлено низькою дозою, підвищеною індивідуальною чутливістю пацієнта, до лікування варто додати сечогінні препарати та/чи антагоністи кальцію. У 2010 р. N.P. Shilkina опублікувала статтю, у якій йшлося про те, що показники добового моніторингу АТ (ДМАТ) у осіб із системними захворюваннями сполучної тканини (з яких 50% хворі на СЧВ) з АГ, є прогностично несприятливими у зв'язку з недостатнім нічним зниження АТ. Також відзначила, що у хворих на СЧВ показники АТ залежать від функції нирок та активності реніну в плазмі крові [41].

За результатами дослідження за даними регіонального реєстру хворих на ССД, який містить дані про 139 пацієнтів із ССД віком від 17 до 71 року (5 чоловіків та 134 жінки, середній вік $M \pm m$ — $45,1 \pm 1,0$ року), АГ початково встановлена у 19 (13,7 %) пацієнтів та асоціювалась із віком [216], через 3 роки — у 26 (32 %), через 5 років — у 31 (38 %) пацієнта.

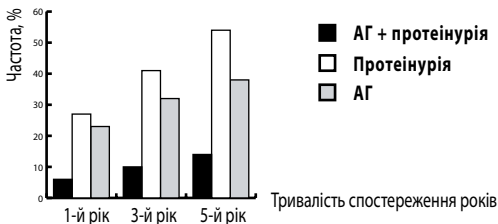


Рис. 22. Динаміка розвитку нефропатії у хворих на ССД [216].

В опублікованих раніше дослідженнях підіймалося питання про ураження нирок у хворих на ССД та виділення ознак, що асоціюються з нефропатією. Зокрема, в іспанському реєстрі дослідження ниркових ускладнень обмежується вивченням гострого склеродермічного нефриту, хоча наслідки ХХН, спричинені ССД, не менш тяжкі та потребують дорогого і тривалого лікування (Simeon-Aznar C.P., 2012). У реєстрі EUSTAR представлена поширеність не лише гострого ураження нирок при ССД, але й частота виникнення протеїнурії та АГ у хворих на лССД та дССД (Walker U.A. et al., 2007). Частота виявлення цих симптомів, згідно з даними EUSTAR, була значно нижчою, ніж у представленому дослідженні. Найповніше проблема нефропатії у хворих на ССД розкрита у дослідженні N. Hunzelmann та співавторів (2008), де представлена частота АГ, протеїнурії та ниркової не-

достатності (ШКФ <80 мл/хв). При порівнянні наших результатів з даними німецького реєстру (Hunzelmann N. et al., 2008), видно, що поширеність АГ серед хворих на ССД взагалі та у групах за формою хвороби майже не відрізняється. Проте рівень протеїнурії за нашими даними був значно вищим. Причина вищої частоти ознак ураження нирок у хворих на ССД у нашому дослідженні може полягати у пізній діагностиці лікарями первинної ланки та несвоєчасному зверненні до лікаря-ревматолога. Також до таких наслідків може призводити менша прихильність лікарів порівняно з європейськими колегами до застосування іАПФ, що зменшують протеїнурію. З іншого боку, відміни у перебігу хвороби витікають із різного етнічного складу населення у Східній та Західній Європі. У мультицентровому дослідженні, присвяченому гострому ураженню нирок при ССД (Guillevin L. et al., 2012) виявлено підвищений ризик щодо розвитку гострого склеродермічного нефриту у пацієнтів з АГ.

Нами розглянуто поширеність комбінації АГ та протеїнурії. Враховуючи вік початку захворювання (у нашому дослідженні він становив $44,2 \pm 1,0$ року), а також вищу поширеність АГ серед пацієнтів старшої групи, можна припустити, що її розвиток пов'язаний не лише з нирковою патологією. АГ, що з'явилася на тлі ССД, може бути результатом ушкодження ниркових судин, але в такому разі було б більш коректно розглядати її разом із протеїнурією. Також виявлено, що у пацієнтів, які мають комбінацію АГ + протеїнурія, функція нирок порівняно з іншими пацієнтами суттєво знижена, тому такі пацієнти становлять групу підвищеного ризику розвитку термінальної стадії ХНН (табл. 4).

Таблиця 4. Клінічна характеристика хворих на ССД, в яких виявлена комбінація АГ+протеїнурія. [216]

| | Показник | Кількість хворих, n (%) |
|--------------------|------------------|-------------------------|
| Клінічні ознаки | Набряк кистей | 9 (82) |
| | Артрит | 9 (82) |
| | Пневмофіброз | 4 (36) |
| Лабораторні ознаки | Анемія | 0 (0) |
| | СРБ > 6 мг/л | 3 (27) |
| | РФ > 12 мОд/мл | 1 (9) |
| | ЦІК > 0,05 | 9/9 (100) |
| | Кріоглобулінемія | 4/9 (44) |
| | ШКФ, мл/хв | 67,9+7,9 |

Таким чином, У пацієнтів із дССД більш вираженими були фібротичні зміни — пневмофіброз при ураженні шкіри, а у пацієнтів із лССД частіше визначали ознаки судинної патології — АГ. Виявлено вищу поширеність пневмофіброзу та АГ у пацієнтів старшого віку. При порівнянні пацієнтів за різними ознаками виявлено, що найбільш раннім та надійним маркером ураження нирок є протеїнурія. Частота АГ корелює зі ступенем нефропатії. Поява протеїнурії випереджає підвищення креатиніну у сироватці крові та зниження ШКФ. У 5-річній перспективі появу протеїнурії можна очікувати у 25 % пацієнтів із ССД, появу АГ — у 15 %. Ризик розвитку нефропатії (АГ + протеїнурія) — 8 %. Критичний термін появи симптомів ураження нирок — 3 роки.

Згідно літературних джерел, наявність хронічних запальних захворювань асоціюється з підвищенням частоти зустрічаємості дисліпідемії як ще одного традиційного фактору кардіоваскулярного ризику [67]. Так, перебіг РА супроводжується порушенням ліпідного обміну і зростанням концентрації проатерогенних фракцій ліпопротеїдів, що частково пояснюється використанням ГКС [112]. Проте у хворих, які не застосовували ГКС, також відзначаються високі показники ХС ЛПНЩ та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) [233], що свідчить про несприятливий вплив наявності самого РА на ліпідний профіль крові у цих пацієнтів (рис. 23). Результати останніх досліджень свідчать, що при запальних артропатіях, особливо з високою активністю процесу, відзначаються низькі рівні ХС ЛПВЩ, що зумовлює більш високі рівні ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ), порушуючи співвідношення ЗХ/ХС ЛПВЩ [68, 178], що обумовлює необхідність використання цього показника при оцінці сумарного кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE при РА як вже зазначено в рекомендаціях EULAR [183]. Нещодавні дослідження також демонструють, що більш низькі рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних подій – так званий «ліпідний парадокс», що спостерігається у хворих, що знаходяться на гемодіалізі [145], при злоякісних новоутвореннях [225], а також при аутоімунних хворобах, зокрема при РА [165]. Також є дані, що у хворих на РА антиатерогенні властивості ХС ЛПВЩ можуть бути зменшені за рахунок зміни їх структури та зменшення концентрації аполіпопротеїну-А-I [66, 147], окрім того також продемонстрована зменшена холестерин-зв'язувальна здатність незалежно від рівня ХС ЛПВЩ у хворих з РА та системним червоним вовчаком, що, можливо, вказує на нові механізми підвищеного атеросклеротичного ризику у цих пацієнтів [194]. При цьому слід відзначити ключову роль саме хронічного запалення у розвитку вищезазначених змін у ліпідному спектрі крові при ревматологічних захворюваннях [165]. Так, у умовах застосування протизапальної терапії при РА відзначається зростання рівня ЗХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у різному ступені [195], проте при цьому підвищення кількості кардіоваскулярних подій серед цих пацієнтів не спостерігається [232].



Рис. 23. Запропонований взаємозв'язок між холестерином, запаленням та кардіоваскулярними подіями у пацієнтів з РА.
Адаптовано з: [165].

Аналізуючи частоту виявлення традиційних чинників кардіоваскулярного ризику встановлено, що у хворих з поєднаним перебігом АГ та РА одним з найбільш розповсюджених факторів є дисліпідемія (ESC 2012) – у 27 (64,3 %) пацієнтів. Порушення ліпідного спектру крові спостерігалось також серед групи РА – у 15 (75 %) хворих та групи АГ – 16 (80 %), при цьому достовірно ці показники не відрізнялись від основної групи ($p > 0,05$ при усіх порівняннях).

При визначенні ліпідного профілю крові у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ з РА встановлено, що підвищений рівень ТГ, ХС ЛПНЦ та ЗХС з урахуванням класифікації АТР III відмічався у більшості хворих. При цьому слід зазначити, що у хворих на АГ в поєднанні з РА встановлений достовірно вищий рівень ТГ, ЛПДНЦ та частіше спостерігалась гіпертригліцеридемія в порівнянні з групами ізольованого РА, АГ ($p < 0,05$), за іншими показниками ліпідного спектру крові групи достовірно не відрізнялись. Встановлено, що хворих з нормальним рівнем ТГ в умовах поєднання АГ та РА було достовірно менше ніж в групах порівняння, водночас високий та дуже високий рівень ТГ спостерігався лише серед пацієнтів основної групи (рис. 24).

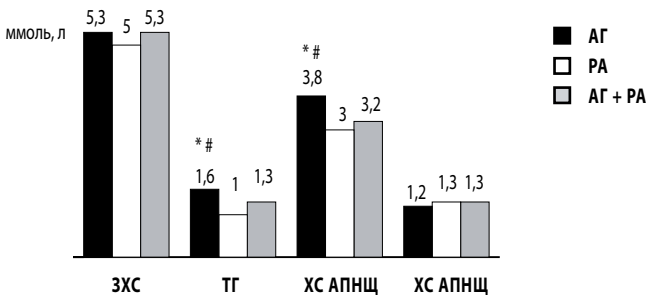


Рис. 24. Особливості ліпідного профілю крові у хворих з поєднаним перебігом АГ та РА.

Примітки: * – достовірність відмінностей з групами порівняння ($p < 0,05$).

Згідно з класифікацією D. Fredrickson (ВОЗ, 1970 року) у 6 (14,3 %) хворих з поєднаним перебігом АГ та РА зареєстрована гіперліпопротеїнемія Па типу, у 14 (33,3 %) – Пб типу та у 3 (7,1 %) – IV типу; у хворих на РА – у 8 (40 %), 1 (5 %) та 1 (5 %) відповідно. Серед хворих з ізольованою АГ встановлені Па тип дисліпідемії – у 8 (40 %) та Пб тип – у 4 (20 %). В умовах поєднання АГ та РА достовірно частіше ніж серед груп порівняння ($p < 0,05$) зустрічається Пб тип дисліпопротеїнемії, який, як відомо, є одним з найбільш атерогенних та зазвичай є проявом вторинних порушень ліпідного обміну.

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем ЗХС при поєднанні АГ з РА та показником співвідношення коло талії/коло стегон ($R = 0,43$; $p < 0,05$); рівнем ТГ крові та ІМТ ($R = 0,31$; $p < 0,05$), співвідношенням КТ/КС ($R = 0,38$; $p < 0,05$); рівнем ЛПДНЩ та співвідношенням КТ/КС ($R = 0,39$; $p < 0,05$), що свідчить про важливу роль саме перерозподілу жирової тканини у формуванні дисліпідемії у цих хворих. Також встановлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ЛПВЩ та тривалістю терапії ГКС ($R = -0,42$; $p < 0,05$), що співвідноситься з літературними даними щодо негативного впливу тривалого лікування ГКС на показники ліпідного спектру крові [195].

Відповідно до літературних даних, наявність СЧВ асоціюється з розвитком дисліпідемії, яка характеризується низьким рівнем ХС ЛПВЩ, підвищенням тригліцеридів (ТГ), нормальним або помірно підвищеним значенням ХС ЛПНЩ, що корелює з активністю запального процесу [13]. Чинниками розвитку порушень ліпідного профілю крові при СЧВ, окрім хронічного запалення, є розвиток люпус-нефриту, ГКС- терапія [56]. Проте, дисліпідемія не відноситься до ведучого факторів розвитку атеросклерозу у хворих з СЧВ, та не може бути орієнтиром для призначення статинів цим пацієнтам. Так, у 2011 р опубліковані результати дослідження LAPS, що присвячено оцінці ролі аторвастатину в уповільненні розвитку атеросклерозу у пацієнтів з СЧВ. У дослідженні прийняли участь 200 пацієнтів, які отримували аторвастатин (40 мг/добу) або плацебо протягом 2 років. Встановлено, що, незважаючи на застосування аторвастатину, атеросклеротичне ураження коронарних артерій поступово прогресує. Товщина комплексу інтима-медіа не тільки не зменшувалася, але навіть збільшилась протягом періоду спостереження як на тлі лікування, так і при прийомі плацебо. Індекс активності СЧВ не мав достовірні відмінності в групах. Таким чином, незважаючи на зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів і підвищення ліпопротеїдів високої щільності (що показано з високою достовірністю), не було досягнуто зниження активності СЧВ, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та уповільнення розвитку атеросклерозу.

Серед обстежених нами хворих на СЧВ гіперліпідемія була виявлена у 15 (50%) хворих (в контрольній групі – у 135 (46%), а саме: підвищення рівня загального холестерину – у 15 (50%) обстежених, підвищення рівня тригліцеридів було виявлено у 3 (10%) хворих. Середній рівень загального холестерину склав $5,90 \pm 0,36$ ммоль/л, тригліцеридів – $1,44 \pm 0,11$ ммоль/л, в контрольній групі – $4,82 \pm 0,25$ та $1,12 \pm 0,08$ ммоль/л відповідно, відмінності між цими групами достовірні.

поширеність тютюнопаління при РА, що також асоціюється і з більш тяжким перебігом захворювання (наявність ревматоїдних вузликів, васкуліт, ураження легень, більш виражена деструкція суглобів і функціональна недостатність, серопозитивність за ревматоїдним фактором і анти-ЦЦП) [183]. Цигарковий дим здатний підвищувати продукцію численних прозапальних цитокінів, підвищувати активність макрофагів і дендритних клітин [51], негативно впливає на аутоімунітет, проводячи до посиленого синтезу цитрулінованих білків у пацієнтів із РА [37]. Тому всім пацієнтам із РА, згідно рекомендаціям EULAR, необхідно постійно рекомендувати відмовитися від тютюнопаління.

Частота виявлення паління серед хворих з АГ в поєднанні з РА та з СЧВ була низькою – 7 (16,67 %) та 2 (6,7%) відповідно і також достовірно не відрізнялась із групами порівняння – 3 (15 %), 4 (20 %) відповідно ($p > 0,05$).

Ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань серед населення в цілому, а також одним із важливих традиційних факторів атерогенезу, зокрема при РА [215]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що у 18 % хворих на РА визначається ожиріння [168], водночас як дослідження, що були проведені у Великобританії, показали більш високу поширеність – у 31 % пацієнтів [38]. Тим не менш, в обох дослідженнях більш ніж 60 % пацієнтів з РА мали підвищений ІМТ (більш за 25 кг/м^2). Декілька досліджень вивчали вплив ожиріння на ризик ССЗ при РА, але їх результати суперечливі. Так, ожиріння незалежно асоціюється з класичними факторами кардіоваскулярного ризику при РА, а також впливає на експресію деяких прозапальних генів, які пов'язують з ССЗ при РА [215]. З іншого боку в дослідженні Kremers et al. пацієнти з РА з наявним ожирінням мали більш низьку загальну смертність, в той час як низький ІМТ асоціювався із значним збільшенням показника смертності [138], що свідчить про парадоксальні епідеміологічні асоціації між смертністю та наявністю ожиріння у хворих з РА. Також слід зазначити особливості зміни соматотипологічного статусу при РА в умовах хронічного запалення, зокрема, активації ядерного фактору каппа-бета (NF- κ b), гіподинамії, лікування ГКС, що призводять до деградації м'язової маси та зростання об'єму жирової тканини [157, 217], водночас ІМТ залишається незмінним, або підвищується незначно – стан, відомий як ревматоїдна кахексія (рис. 25) [159]. Водночас оцінка наявності центральної форми ожиріння

при РА в значній мірі ігнорується. Так, існує небагато досліджень стосовно оцінки асоціації між центральним ожирінням та ризиком ССЗ, при цьому окружність талії зазвичай використовується в якості компонента метаболічного синдрому, а не в якості індикатора ожиріння [216]. Заслужує уваги також особливості та зміни у функціонуванні жирової тканини як ендокринного органу у хворих на РА, що все більше знаходить відображення у сучасній науковій літературі [83, 131, 154].

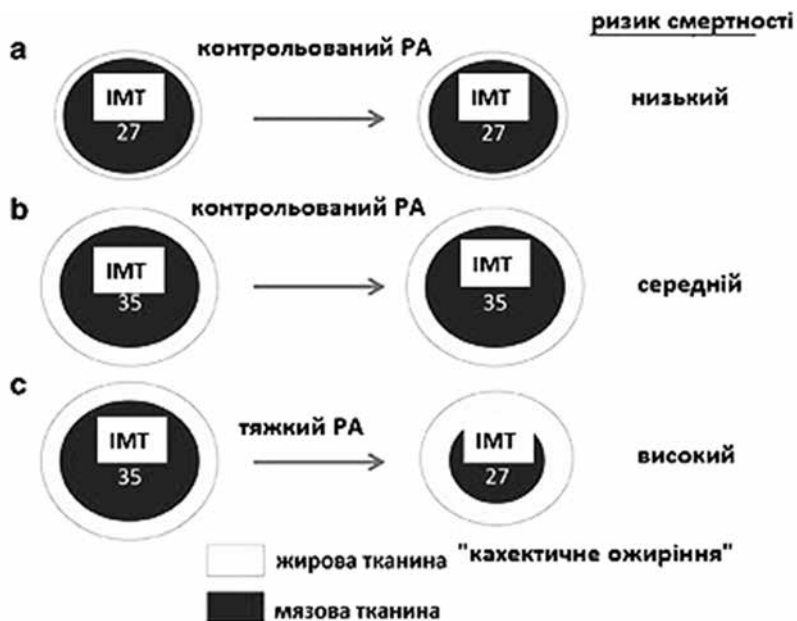


Рис. 25. Гіпотетична структура взаємозв'язку втрати ваги, соматотипу та ризику смерті при РА. Адаптовано з: [159].

Аналізуючи основні фактори кардіоваскулярного ризику встановлено, що більшість хворих на АГ в поєднанні з РА мали підвищений ІМТ (рис. 26). Так, збільшена маса тіла та ожиріння відзначались у 17 (40,5 %) та 17 (40,5 %) хворих відповідно, водночас тільки 8 (19,0 %) пацієнтів мали нормальний ІМТ. При оцінці розподілу жирової тканини виявлено переважання абдомінального типу ожиріння згідно з критеріями IDF (2005) – 37 (88,1 %), медіана кола талії становила 99,5 [91,3; 107,8] см, індексу КТ/КС – 0,98 [0,89; 1,02], BSA – 1,9 [1,8; 2,0] м². Слід зазначити, що достовірних відмінностей за цими показниками серед груп порівняння не було ($p > 0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між показником кола талії

та активністю РА за DAS28 - $R = 0,31$, $p < 0,05$, тривалістю ГКС терапії - $R = 0,31$, $p < 0,05$. Індекс КТ/КС корелював з дозою та тривалістю лікування ГКС - $R = 0,50$, $p < 0,05$, $R = 0,41$, $p < 0,05$ відповідно, що відповідає літературним даним щодо впливу ГКС на обмін жирової тканини [81].

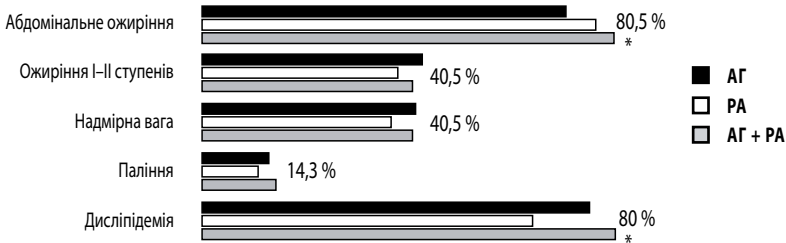


Рис. 26. Частота виявлення основних факторів ризику серед хворих з поєднаним перебігом АГ та РА.

Примітки: * - достовірність відмінностей з групами порівняння ($p < 0,05$)

За нашими даними у 17 хворих (56,7%) був встановлений ІМТ > 25, з них у 13 (43,3 %) хворих на СЧВ надлишкова маса тіла, ожиріння - у 4 хворих (13,3 %). Збільшення показника кола талії було виявлено у 21 (70 %) хворого на СЧВ, причому тільки у 14 (66,7 %) з них був збільшений ІМТ. Серед пацієнтів контрольної групи більш розповсюдженим було збільшення ІМТ - у 226 хворих (77 %), збільшення кола талії при цьому спостерігалось у 19 випадків (64,8 %). Таким чином, для діагностики ожиріння серед пацієнтів з СЧВ більш значущим був показник кола талії, ніж ІМТ, що скоріш за все, пов'язано з розвитком синдрому Кушинга у цих пацієнтів, що співвідноситься з літературними даними [15].

При розгляді проблеми ролі традиційних факторів кардіоваскулярного ризику у розвитку атерогенезу при РА слід зазначити також ЦД як визначний потужний чинник розвитку серцево-судинних захворювань у загальній популяції [94]. Декілька досліджень, присвячених поширеності ЦД 2 типу при РА, демонструють суперечливі дані щодо збільшення частоти ЦД або її відсутності в порівнянні з населенням в цілому [87]. Дослідження Mary Chester Wasko et al. свідчить про те, що пацієнти з хронічними запальними захворюваннями, зокрема з РА, мають більш високий ризик розвитку порушення метаболізму глюкози, що в кінцевому підсумку може призвести до прогресування ЦД 2 типу [239]. Результати інших клінічних досліджень також свідчать, що тяжкість і тривалість перебігу РА, зокрема в поєднанні з вісцеральним ожирінням, є важливими факторами, які впливають на ризик розвитку ЦД 2 типу у цих хворих [238]. Слід зазначити, що нещодавно було продемонстровано зниження ризику виникнення ЦД на 51 % у паці-

ентів з РА, які отримували біологічні агенти [41], що також опосередковано вказує на важливу роль хронічного запалення у розвитку порушень обміну глюкози у цих пацієнтів. Цілий ряд досліджень вказують на зв'язок між хронічним запаленням та периферичною резистентністю до інсуліну [142, 154, 159, 220]. Незважаючи на те, що поширеність ЦД при РА різко не відрізняється від загальної популяції, встановлена значна поширеність ІР у цих хворих [238], що підкреслює значущість її визначення при РА.

Таким чином, літературні дані останніх років вказують на важливу, але неоднозначну роль традиційних чинників атерогенезу при РА, що обумовлює пошук додаткових факторів задля поліпшення оцінки кардіоваскулярного ризику у цих хворих.

Роль додаткових факторів ризику. Оскільки традиційні кардіоваскулярні чинники вже включені в існуючі моделі оцінки ризиків, важливо вивчити інші фактори, пов'язані з підвищеним кардіоваскулярним ризиком у хворих ревматологічного профілю.

Чисельні дослідження вказують на вагомий внесок прозапальних цитокінів в розвитку і прогресуванні як ревматологічних захворювань, так і атеросклерозу. Каскад прозапальних механізмів, що мають місце при системних захворюваннях нагадують хронічний запальний процес, який призводить до розвитку атеросклерозу в цілому. Прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін ІЛ -1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини-альфа, що визначаються в межах локального ураження суглобів при запальних артритих можуть сприяти розвитку як традиційних (наприклад, дисліпідемії, резистентності до інсуліну), так і нетрадиційних (наприклад, окислювальний стрес) серцево-судинних факторів ризику [125, 129, 135]. Експресія прозапальних цитокінів і медіаторів запалення, впливає на всі стадії розвитку атеросклерозу, від формування ранньої атероми до розвитку тромбів, що призводить до серцево-судинних ускладнень [111]. Оцінка запального процесу розділяється при наявних ревматологічних захворюваннях і атеросклерозі, проте повинна посилюватись при цій несприятливій асоціації патологічних станів і призводити до більш широкого визнання і управління серцево-судинного ризику у хворих ревматологічного профілю.

Отримані дані щодо патогенетичних механізмів при вивченні ревматичних захворювань спровокували цілий ряд патофізіологічних досліджень в галузі кардіології. Так, наприклад, роль матриксних металопротеїназ у лізисі сполучної тканини в атеросклеротичних бляшках і в ремоделюванні лівого шлуночка на тлі ІМ мають принципові подібні механізми.

З клінічної точки зору, існують прогалини, які потребують уваги як медичної спільноти в цілому, так і ревматологів, кардіологів.

Одже, при запальних захворюваннях, що характеризуються високим рівнем С-реактивного протеїну (СРП), може відбуватися вторинна активація імунних клітин, що може привести до посилення атерогенеза. Таким

чином, стабільно підвищений рівень СРП в сироватці крові у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями [49] можуть безпосередньо індукувати прискорення атеросклерозу і його ускладнень [50, 51]. Численні епідеміологічні дослідження показали, що підвищений рівень СРП асоціюється зі збільшенням смертності від інфаркту міокарда [51–53], інсульту [54–56] і аритмії, в тому числі раптової серцевої смерті [57] (рис. 28). Таким чином, СРП слід розглядати як прозапальний фактор патогенезу як ревматологічних захворювань, так і атеросклерозу (рис. 27, рис. 29) [85].

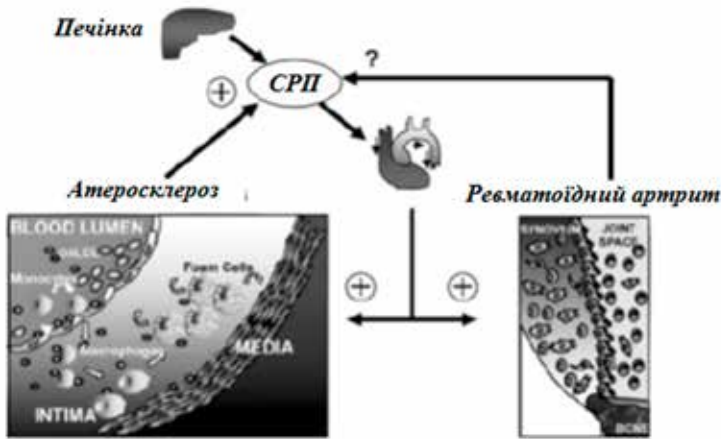


Рис. 27. Роль СРП у пргресуванні атеросклерозу та при РА. Адаптовано з: [163].

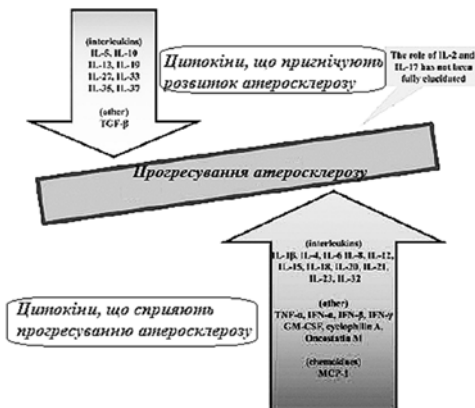


Рис. 28. Про- та антиатерогенні цитокині. Адаптовано з: [85].

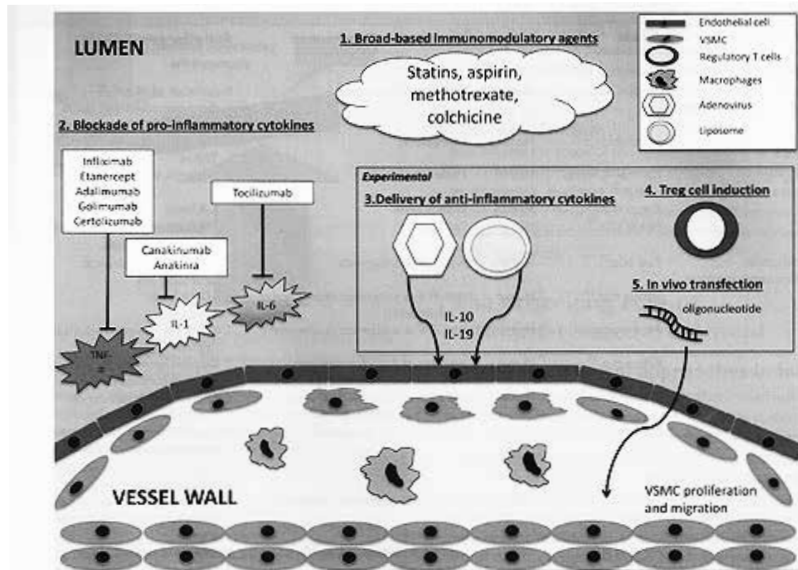


Рис. 29. Роль цитокінів в розвитку атеросклерозу та пов'язані терапевтичні підходи [85].

Сучасні дані свідчать про важливу роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) як додаткового фактору серцево-судинного ризику. ЕД є ключовим компонентом кардіоваскулярних ускладнень і реалізує свій вплив, головним чином, через механізми атерогенезу [230]. Визначну роль в ініціації та формуванні дисфункції ендотелію відіграють порушення в системі оксиду азоту, який, окрім вазорегулюючої функції, інгібує агрегацію тромбоцитів і адгезію лейкоцитів до ендотелію, регулює синтез і розпад внутріклітинного матриксу та контролює експресію генів [89, 106].

Встановлено, що пацієнти з РА мають порушену судинорозширювальну функцію ендотелію у відповідь на ацетилхолін через зменшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників [120, 124]. Також існують дані, що вже при ранньому РА, особливо в умовах неконтрольованого перебігу, визначається дефект ендотеліальної незалежної функції вазодилатації гладком'язових клітин судинної стінки артерій [50]. Пацієнти з РА також мають збільшені показники жорсткості аорти [108]. Зазначені порушення можуть, у свою чергу, призводити до розвитку атеросклерозу, який прогресує найбільш швидко протягом перших 6 років після постановки діагнозу РА [108, 113]. При цьому ключова роль у розвитку серцево-судинних ускладнень при РА належить хронічному запаленню, тому проведення ефективної протизапальної терапії має визначальну роль у профілактиці цих ускладнень [112, 183].

Ендотеліальна дисфункція за показником ЕЗВД спостерігалась у більшості хворих на АГ в поєднанні з РА – 31 (73,8 %) та у 15 (75 %) хворих на ізолюваний РА. Серед пацієнтів контрольної групи ендотеліальна дисфункція за показником ЕЗВД була зафіксована в 14 (70 %) пацієнтів. Водночас слід зазначити, що всі групи дослідження достовірно відрізнялись за показником ЕЗВД при дисперсійному аналізі (рис. 30). З числа хворих на АГ в поєднанні з РА із порушеною вазодилатаційною відповіддю у 4 (9,5 %) відмічалась парадоксальна вазоконстрикція (ЕЗВД < 0), у 1 (2,4 %) була відсутня динаміка показників ЕЗВД під час проби з реактивною гіперемією (ЕЗВД = 0) та у 26 (61,9 %) – неадекватна вазодилатація (ЕЗВД < 10 %). Показник ЕЗВД (4,9 [3,3; 10,0] %) у хворих на поєднання АГ та РА достовірно відрізнявся від хворих на РА (7,6 [6,7; 9,7] %) ($p = 0,0113$), а також від показника ЕЗВД пацієнтів контрольної групи (8,4 [7,6; 10,4]) ($p = 0,017$).

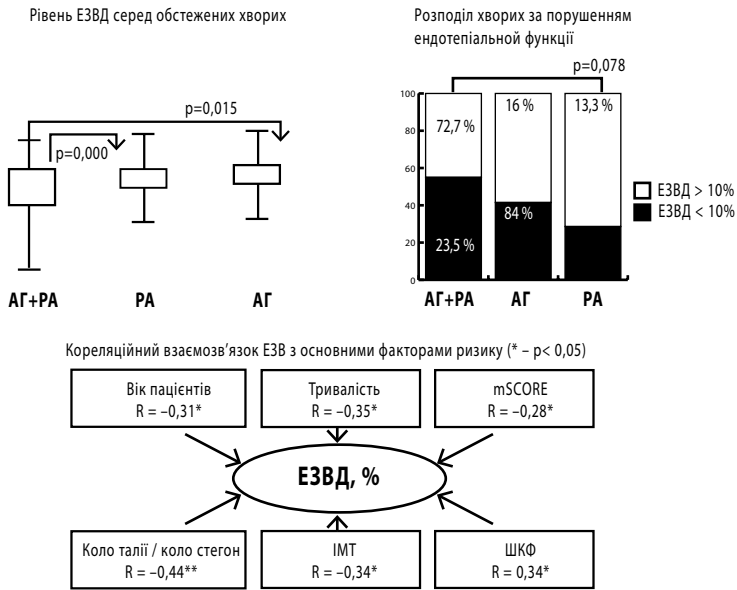


Рис. 30. Функціональний стан ендотелію у хворих з поєднаним перебігом АГ та РА.

У жодного пацієнта з ізолюваними РА та АГ не була зафіксована парадоксальна вазоконстрикція (ЕЗВД < 0) або відсутня динаміка показників ЕЗВД під час проби з реактивною гіперемією (ЕЗВД = 0). Імовірно, наявність вазоконстрикторних і вазодилаторних реакцій у хворих основної групи пояснюється виснаженням і спотворенням компенсаторної «дилатуючої» реактивності ендотелію на звичайні стимули, що, імовірно, формується саме в умовах поєданого перебігу АГ з РА.

Встановлено, що показник ЕЗВД у хворих основної групи мав достовірний зворотній кореляційний зв'язок з тривалістю захворювання АГ ($R = -0,39$, $p < 0,05$). Вивчаючи ЕЗВД у взаємозв'язку з тривалістю АГ у хворих основної групи достовірних відмінностей зареєстровано не було, однак спостерігалась тенденція до зростання ендотеліальної дисфункції при збільшенні віку. При цьому максимальне зниження ЕЗВД мало місце у пацієнтів з тривалістю АГ більш за 10 років.

Показник ЕЗВД у хворих основної групи також мав достовірний кореляційний зв'язок із рівнем кардіоваскулярного ризику за mSCORE ($R = -0,66$, $p < 0,05$). Встановлені достовірні відмінності за показником ЕЗВД між групами хворих основної групи в залежності від рівня серцево-судинного ризику. При цьому максимальне зниження ЕЗВД мало місце у пацієнтів з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Таким чином, зменшення ШКФ, тривалість АГ, наявність абдомінального ожиріння є модулюючими чинниками для розвитку ЕД в умовах поєднання АГ та РА. При цьому ЕД як додатковий фактор кардіоваскулярного ризику зустрічається у більшості цих хворих та співвідноситься з рівнем загального серцево-судинного ризику.

При обстеженні хворих з СЧВ реактивна гіперемія була порушена у 10 (33,3 %) обстежених хворих на СЧВ та асоціювалась з тривалістю терапії ГКС, віком та рівнем систолічного АТ. Проте слід зазначити, що середній показник реактивної гіперемії був в межах норми ($11,07 \pm 1,03$ %).

Висока концентрація прозапальних факторів, зокрема TNF α , IL-6, MCP1, у пацієнтів з РА може сприяти розвитку інсулінорезистентності, що разом з гіподинамією, надлишковою масою тіла формує кластер факторів ризику «метаболічного синдрому» у цих хворих [126, 132]. Вивченню проблеми ІР при РА вже було присвячено декілька досліджень, найбільш масштабне з котрих продемонструвало, що ІР була асоційована з маркерами активності запалення, наявністю абдомінального ожиріння, АГ та застосуванням діуретиків, бета-блокаторів, ГКС [82]. Встановлено, що ІР грає важливу роль у судинному пошкодженні та поряд із іншими факторами (насамперед ендотеліальною дисфункцією) є ланкою між запаленням та атеросклерозом.

Серед хворих з АГ в поєднанні з РА гіперінсулінемія зустрічалась у 8 (19,0 %) хворих та у 2 (20 %) пацієнтів з ізольованим РА, при цьому у пацієнтів контрольної групи гіперінсулінемія виявлена не була. ІР мала місце у 23 (54,8 %) та 36 (85,7 %) обстежених хворих за індексами НОМА1-ІР та НОМА2-ІР, медіана склала 3,3 [2,6; 5,5] та 1,8 [1,5; 2,8] відповідно, що достовірно вище в порівнянні з контрольною групою ($p = 0,012$ та $p = 0,010$ відповідно). Групи дослідження також достовірно відрізнялись за рівнем НОМА1-ІР та НОМА2-ІР за даними дисперсійного аналізу (рис. 31). При проведених кореляційного аналізу між показниками ІР у пацієнтів основної групи встановлені прямі достовірні взаємозв'язки рівня НОМА1-ІР з колом талії, співвідношенням кола талії/коло стегон, ІМТ, тривалістю застосування ГКС і зворотний зв'язок з рівнем ЕЗВД.

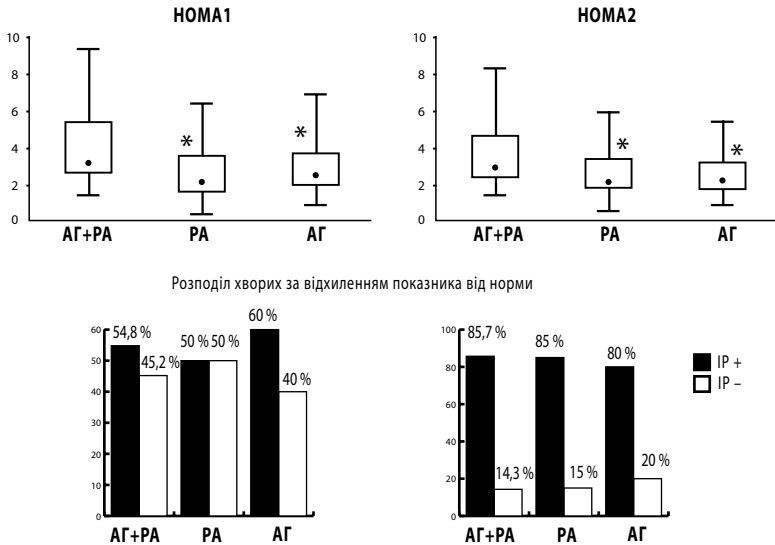


Рис. 31. Прояви інсулінорезистентності у хворих з поєднанням АГ з РА.

Встановлені кореляційні зв'язки між рівнем ІР за індексом НОМА2-ІР і тривалістю застосування ГКС, ІМТ, колом талії, співвідношенням коло талії/коло стегон, ЕЗВД. Отримані дані вказують на те, що використання моделі НОМА2-ІР, можливо, більш повно відображає інсулінорезистентність і характер її асоціативних зв'язків в умовах поєднання АГ з РА.

З іншого боку, компоненти комплексу та гормони жирової тканини (адипоцитокіни лептин і резистин) також представляють собою інтерес в якості прозапальних ушкоджуючих факторів, в той час як адипонектин може спричиняти протизапальний вплив на ендотелій судин у хворих на РА [32]. Адипонектин являє собою олігомерізований глікопротеїн масою 30 кДа, що володіє антиатерогенним ефектом, при цьому основна біологічна роль полягає переважно у регулюванні чутливості тканин до інсуліну і гальмуванні диференціювання преадипоцитів [131, 200]. Встановлено, що рівень адипонектину знижується при ожирінні, а також при абдомінальному розподілі жирової тканини (рис. 32, 33) [218]. Фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-6, підвищення активності яких має місце при РА, та використання глюкокортикоїдів знижують експресію адипонектину [146]. Проте слід зазначити суперечливі уявлення щодо ролі адипонектину при РА: згідно з одними даними, його рівень у сироватці крові збільшено порівняно із загальною популяцією і позитивно корелює з активністю і тяжкістю захворювання, проте водночас є дані про зниження концентрації у даної

категорії хворих [83]. Таким чином, зміст адипонектину в плазмі крові є надзвичайно варіабельним, але зберігає асоціацію з величиною кардіоваскулярного ризику.

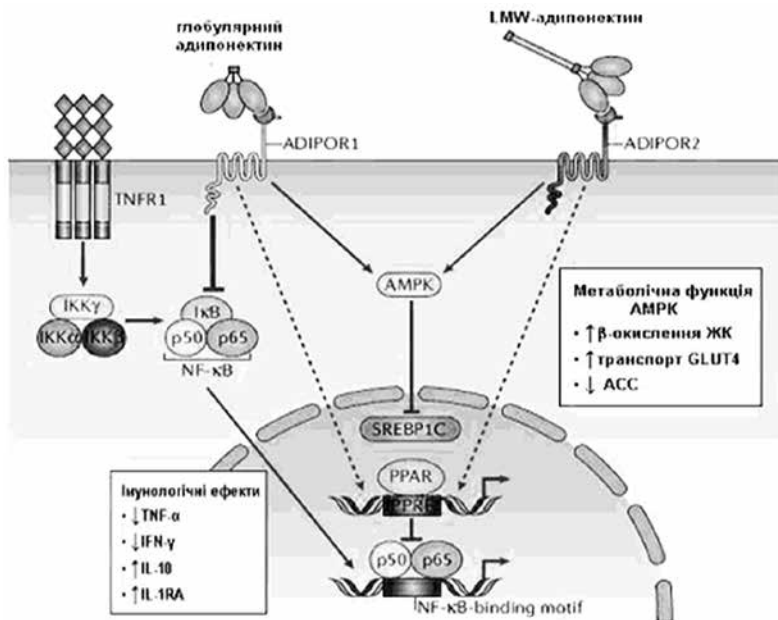


Рис. 32. Ефекти адипонектину в метаболізмі жирової тканини [218].

За результатами нашого дослідження рівень адипонектину у хворих з РА в поєднанні з АГ коливався від 6,8 до 18,6 мкг/мл (медіана 13,8 [10,8; 15,8] мкг/мл), у групі РА – від 1,8 до 15,3 мкг/мл (медіана 13,1 [8,4; 14,3] мкг/мл) ($p = 0,231$), у контрольній групі АГ – від 9,8 до 13,9 мкг/мл (медіана 11,2 [10,5; 12,1] мкг/мл) ($p < 0,001$).

Підвищений рівень адипонектину в сироватці крові встановлено у 18 (42,9 %) пацієнтів з РА в поєднанні з АГ, зниження рівня адипонектину нижче норми не спостерігалось у жодного пацієнта. Слід зазначити, що серед пацієнтів контрольної групи підвищення рівню адипонектину не було встановлено. Встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем адипонектину з тривалістю та активністю РА за шкалою DAS28, рівнем СРП та кардіоваскулярного ризику за mSCORE, показником співвідношення кола талії до кола стегон, індексом НОМА2, СНЗСАТ24, СДАТ24 та зворотні кореляційні зв'язки з показниками ЕЗВД, НОМА2-%S (рис. 34).

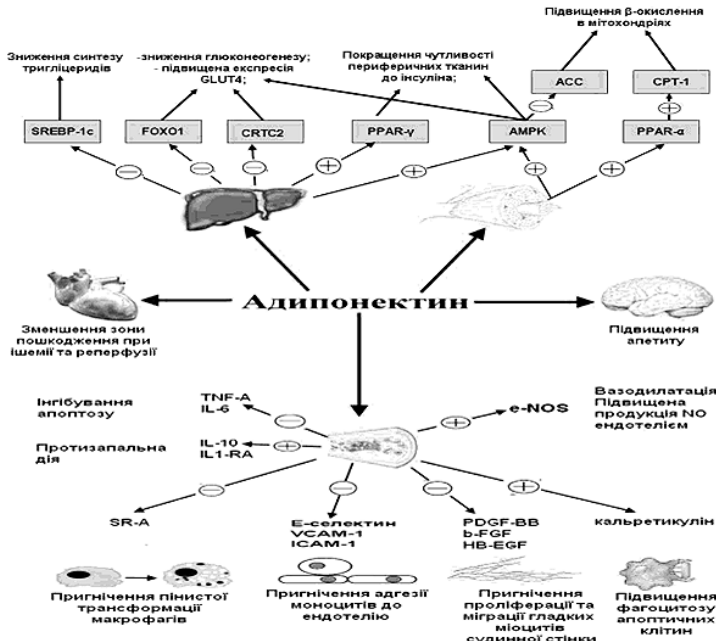


Рис. 33. Участь адипонектину у розвитку ожиріння [218].

Рівень ЕЗВД серед обстежених хворих

Розподіл хворих за відхиленням показника від норми

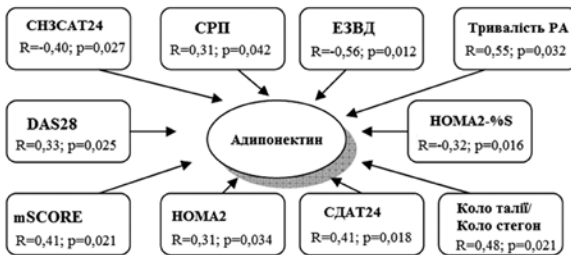
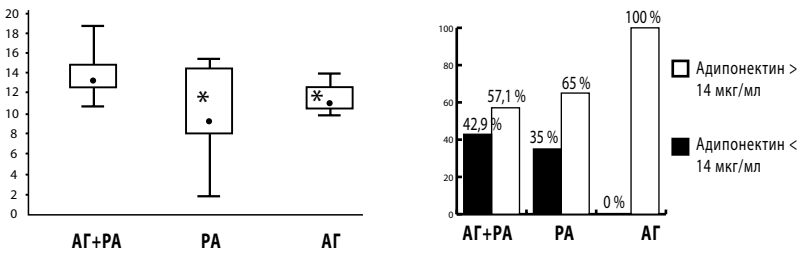


Рис. 34. Рівень адипонектину у хворих з поєднанням АГ та РА та його кореляційні зв'язки з досліджуваними показниками.

Встановлені достовірні відмінності за рівнем адипонектину між групами хворих основної групи в залежності від градації серцево-судинного ризику, що співвідноситься з літературними даними щодо позиціонування адипонектину в якості додаткового маркера кардіоваскулярного ризику. При цьому слід зазначити, що максимальний рівень адипонектину відзначається у пацієнтів з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком, що не зовсім співвідноситься з даними, отриманими для загальної популяції. Можливо, це свідчить про особливості взаємозв'язку між кардіоваскулярним ризиком та рівнем циркулюючого адипонектину саме в умовах поєданого перебігу РА та АГ, що потребує подальшого детального вивчення, зокрема визначення характеру асоціації рівня адипонектину з наявним субклінічним атеросклеротичним враженням судин у цих хворих. Також звертає на себе увагу встановлений кореляційний зв'язок між ІР та підвищенням рівня адипонектину, що свідчить про складні та, можливо, специфічні для поєднання РА та АГ взаємозв'язки між обміном м'язової та жирової тканини, що також потребує подальшого дослідження.

Таким чином, в умовах поєднання АГ з РА встановлений достовірно більш високий рівень кардіоваскулярного ризику та частота як основних, так і додаткових факторів ризику порівняно з групами хворих з ізольованими АГ та РА. Серед традиційних чинників атеросклерозу у даної категорії пацієнтів переважали дисліпідемія, абдомінальна форма ожиріння, серед додаткових – порушення добового профілю АТ, ендотеліальна дисфункція, гіперінсуліємія та інсулінорезистентність, підвищення рівня адипонектину, при цьому дані фактори асоціювалися з величиною кардіоваскулярного ризику, активністю РА. Отримані результати дають підстави для необхідності вивчення взаємозв'язку між цими чинниками ризику з наявністю субклінічних проявів атеросклерозу у цієї категорії пацієнтів та розгляду корекції дисліпідемії при лікуванні хворих на поєднання АГ та РА, як основного фактору ризику розвитку КВЗ. З огляду на достовірно більш високу розповсюдженість додаткових чинників ризику, зокрема ендотеліальної дисфункції та порушення обміну жирової тканини, доцільним є також пошук шляхів корекції зазначених факторів в рамках первинної профілактики серцево-судинних ускладнень в умовах поєданого перебігу АГ та РА.

2.2. Вплив медикаментозної терапії на ризик серцево-судинних захворювань у ревматологічної категорії пацієнтів.

Сьогодні причини та фактори ризику розвитку агресивного передчасного атеросклеротичного процесу у пацієнтів із РЗ активно досліджуються, але залишаються остаточно не визначеними. Аналіз опублікованих в останні роки результатів експериментальних та клінічних досліджень дозволяє ви-

окремити такі фактори та групи факторів, які можуть впливати на атерогенез у пацієнтів із ревматичними захворюваннями (рис. 35) [146, 197]:

1. Так звані традиційні фактори ризику атеросклерозу та ССЗ (тютюнопаління, гіподинамія, особливості харчування, дисліпідемія, спадковість, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, вік).

2. Фактори, пов'язані із самим РЗ (тривалість; особливості клінічних проявів і перебігу РЗ, у тому числі ураження судинної системи, ендотеліальна дисфункція; активність РЗ).

3. Фактори, що характеризують імунне запалення, притаманне РЗ (зміни в кількісних показниках та показниках функціональної активності основних компонентів імунної системи, у тому числі цитокінового балансу; вираженість запального та аутоімунного процесів).

4. Фактори, пов'язані із тривалим використанням для лікування РЗ ряду медикаментозних засобів, які теоретично можуть мати як проатерогенний, так і протиатерогенний вплив.

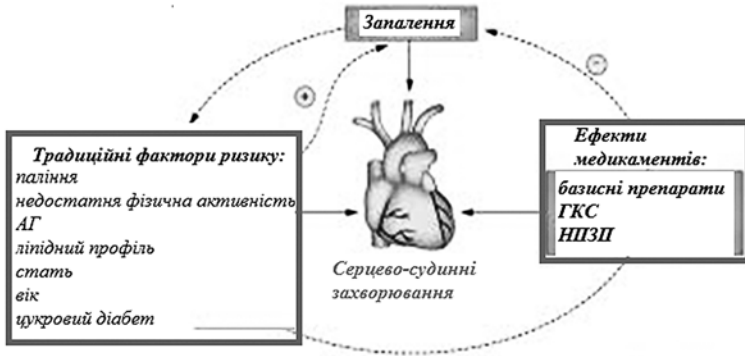


Рис. 35. Взаємодія основних та додаткових факторів кардіоваскулярного ризику у хворих з РА. Адаптовано з: [197]

Усі вищенаведені групи факторів та їх вплив на розвиток атеросклерозу та його клінічних наслідків у пацієнтів із РЗ є предметом численних досліджень, результати яких є досить суперечливими, тому потребують як дуже обережної інтерпретації, так і подальших, більш прицільних і поглиблених досліджень. Особливу увагу дослідників останнім часом привертає група факторів, пов'язаних із медикаментозною терапією, яка застосовується для лікування пацієнтів із РЗ, що пояснюється тривалим впливом цих факторів, теоретичною можливістю деяким чином модифікувати медикаментозну терапію для зменшення її проатерогенного впливу (якщо наяв-

ність такого буде доведеною), появою принципово нових медикаментозних засобів для лікування РЗ (препаратів біологічної терапії) та застосуванням препаратів профілактичної протиатеросклеротичної дії (наприклад статинів) у пацієнтів із РЗ, поряд із базисними, імуносупресивними та проти-запальним препаратами (табл. 5). Незважаючи на досить значну кількість проведених досліджень щодо впливу медикаментозної терапії на стан серцево-судинної системи, розвиток атеросклерозу та ССЗ, їх результати на сьогодні часто залишають більше запитань, ніж надають відповідей.

Таблиця. 5. Кардіоваскулярні ефекти медикаментів, що найбільш часто застосовуються в ревматології. Адаптовано з: [171].

| | |
|------------------|---|
| Медикаменти | Потенційний вплив на фактори, що асоціюються з атерогенезом |
| НПЗП | Артеріальний тиск |
| | Креатин |
| | Ризик тромбозу |
| Гідроксіхлорохін | Рівень глюкози крові |
| | Сприятний вплив на ліпідний обмін |
| | Ризик тромбозу |
| Метотрексат | Рівень гомоцистеїну |
| Глюкокортикоїди | Артеріальний тиск |
| | Рівень глюкози крові |
| | Варіабільний вплив на ліпідний обмін |
| Циклофосфамід | Передчасна менопауза |

Теоретично обґрунтовано і клінічно продемонстровано, що глюкокортикостероїди (ГКС) викликають розвиток дисліпідемії шляхом порушення катаболізму холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНП) і підвищення активності ліпопротеїд-ліпази (Sholter D.E., Armstrong P.W., 2000). Застосування ГКС також супроводжується підвищенням артеріального тиску і порушенням толерантності до глюкози, внаслідок чого зростає ризик і ССЗ, і прогресування атеросклерозу. За результатами аналізу бази даних Medicare (Пенсильванія) (Solomon D.H. et al., 2003; Solomon D.H., 2006) встановлено, що застосування ГКС у хворих на РА супроводжувалося підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних подій (як при монотерапії, так і у складі комплексної терапії, в тому числі з імуносупресантами). За даними С.Р. Chung та співавторів (2006) підвищення кумулятивної дози

ГКС позитивно корелювало із кількістю кальцинатів у коронарних артеріях у хворих на РА (за результатами однофотонної комп'ютерної томографії коронарних судин).

Навпаки, згідно з результатами дослідження Y.H. Rho та співавторів (2009) застосування ГКС у хворих на РА супроводжувалося вищим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та нижчим — ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ), ніж у тих, в яких не застосовували. На жаль, ці науковці не наводять результатів обстеження учасників дослідження щодо наявності ССЗ, тому визначити значимість зазначених результатів для оцінки ризику розвитку ССЗ неможливо. Без сумніву, найбільшу кількість досліджень присвячено визначенню впливу метотрексату (МТ) на серцево-судинну систему, прогресування атеросклерозу та формування ССЗ у пацієнтів із РЗ (зокрема РА).

Відомо, що механізм дії МТ пов'язаний із впливом на обмін фолатів із накопиченням гомоцистеїну (Morgan S.L. et al., 1998; van Ede A.E. et al., 2002), який є фактором ризику розвитку атеросклерозу і ССЗ. У деяких дослідженнях встановлено позитивний кореляційний зв'язок між застосуванням азатиоприну, МТ і товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) та АБ (Doria A. et al., 2003; Wajed J. et al., 2004), прийом цих препаратів було визначено як фактор ризику розвитку судинних ускладнень, що частково пояснюється авторами зростанням рівня гомоцистеїну плазми крові. Водночас у дослідженні M.J. Roman та співавторів (2003) не виявлено різниці у рівні гомоцистеїну у хворих на СЧВ при застосуванні/незастосуванні МТ. Не одержано також очікуваних позитивних результатів від зниження рівня гомоцистеїну в ряді загальнопопуляційних досліджень із вторинної профілактики ССЗ (Choi H.K. et al., 2002; Prodanovich S. et al., 2005). У міжнародному дослідженні QUEST-RA застосування будь-яких препаратів тривалої дії (МТ, лефлуноміду (ЛФ), сульфасалазину) асоціювалося зі зниженням кардіоваскулярного ризику у хворих на РА (Naranjo A. et al., 2008) і зменшенням кількості госпіталізацій з приводу СН (Bernatsky S. et al., 2005; van Halm V.P. et al., 2006); Т.Е. Toms та співавтори (2009) вказують також на зниження частоти формування метаболічного синдрому у хворих на РА, які лікувались МТ.

У ряді інших досліджень за участю тисяч хворих на РА різного віку показано позитивний зв'язок застосування МТ, у тому числі в комбінації із сульфасалазином, амінохіноліновими препаратами зі зниженням ризику смерті від ССЗ (Choi H.K. et al., 2002; Prodanovich S. et al., 2005; van Halm V.P. et al., 2006; Hochberg M.C. et al., 2008; Naranjo A., 2008). Водно час при аналізі бази даних CORRONA (10 016 пацієнтів із РА) (Kremer J.M., 2006) не виявлено статистично значимого впливу прийому МТ на розвиток ССЗ; а дослідження (Goodson N.J. et al., 2008) за участю пацієнтів із РА із діагностованою ішемічною хворобою серця (ІХС) показало зростання смертності

від ССЗ у хворих, які лікувалися МТ. Навпаки, при аналізі вже згадуваної бази даних Medicare (3501 хворий на РА), авторами вказується, що лише прийом МТ супроводжувався достовірним зниженням ризику ССЗ, на відміну від терапії циклофосфамідом,

ЛФ, азатиоприном, застосування яких асоціювалось із підвищеним ризиком ССЗ.

Так само суперечливі результати опубліковані щодо впливу терапії МТ на ризик розвитку інфаркту міокарда, СН, інсульту (Park Y.B. et al., 2002; Bernatsky S. et al., 2005; Endean A., 2007; Naranjo A. et al., 2008), а також щодо впливу препарату на ліпідний обмін, інсулінорезистентність, прогресування атеросклерозу (Dessein P.H. et al., 2002; Kumeda Y. et al., 2002; Park Y.B. et al., 2002; Wallberg-Jonsson S. et al., 2004; Geordiadis A.N. et al., 2006).

Хоча остаточні висновки не зроблені, більшість дослідників відзначають, що, окрім протизапальної дії, яку виявляє МТ у дозах, застосовуваних для лікування пацієнтів із РЗ, цей препарат вірогідно також володіє іншою потенційно або прямо протиатерогенною дією, що продемонстровано в ряді досліджень із застосування препаратів біологічної дії (незважаючи на однакову протизапальну ефективність, зниження ризику розвитку інфаркту міокарда відзначали лише при одночасному застосуванні цих препаратів із МТ) (Dixon W.G. et al., 2007). І в цьому контексті надзвичайний інтерес становить експериментальне дослідження В. Cronsterin, А. Reiss (2003), в якому виявлено і продемонстровано новий механізм дії МТ. Авторами вказується, що більшість терапевтичних ефектів МТ, у тому числі протизапальний, пояснюється здатністю препарату підсилювати синтез аденозину, який зв'язується з клітинними рецепторами і модифікує запальну реакцію. Одночасно зв'язування аденозину із рецепторами на поверхні макрофагів стимулює зворотний транс порт часток ХС ЛПНЩ із судинної стінки до печінки і зменшує формування пінистих клітин *in vitro*. Важливо відзначити, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) групи селективних інгібіторів циклооксигенази-2, а також прозапальний цитокін інтерферон (IFN)- γ , виявляють протилежну дію на синтез аденозину, яка, як показано в тому ж експерименті, також пригнічується при одночасному застосуванні МТ. ЛФ, як і інші препарати тривалого застосування для лікування РЗ, пригнічує системну запальну відповідь і таким чином, має виявляти позитивний вплив на серцево-судинний ризик і прогресування атеросклерозу. Протизапальна активність препарату реалізується через пригнічення NF- κ B, що є одним із ключових факторів як системного запалення, так і атерогенезу. ЛФ також пригнічує лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію, знижує концентрацію глюкози у плазмі крові та сприяє зменшенню маси тіла.

Відзначимо, що застосування оброблених ЛФ судинних стентів дозволяє досягти кращої репарації судини і функціонування стенту шляхом змен-

шення проліферації ендотелію. Водночас дослідники (Rho Y.H. et al., 2009) зазначають зростання артеріального тиску у хворих, які приймали ЛФ.

Залишається остаточно не визначеною і роль препаратів групи НПЗП. Ці лікарські засоби підвищують артеріальний тиск, впливають на агрегацію тромбоцитів і систему згортання крові. Водночас, за результатами оглядових досліджень, застосування різних препаратів цієї групи у хворих на РА не приводило до підвищення кардіоваскулярного ризику (Goodson N.J. et al., 2009).

Таким чином, визначення впливу препаратів імуносупресивної та протизапальної дії на формування атеросклерозу і розвиток атеросклерозозалежних ускладнень є складним, протиречним та важливим науковим і практичним завданням.

2.3. Взаємозв'язок між наявністю субклінічних проявів атеросклерозу та факторами кардіоваскулярного ризику у хворих з хронічними запальними захворюваннями

У 2016 році в рамках щорічного конгресу EULAR оновлені рекомендації з оцінки та управління серцево-судинного ризику у пацієнтів з РА, підкреслюючи необхідність використання ультразвукового дослідження сонних артерій в якості доповнення оцінки традиційних факторів ризику [161]. Адже, як відомо, визначення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) каротидних артерій є важливим інструментом визначення субклінічного атеросклерозу та предиктором розвитку ішемічної хвороби серця [65]. Окрім того, цілий ряд досліджень продемонстрував, що РА є самостійним, незалежним фактором збільшення товщини КІМ та наявності атеросклеротичних бляшок в каротидних артеріях [130, 177]. Визначення пружно-еластичних властивостей загальної сонної артерії (ЗСА) як представника судин еластичного типу є також важливим з огляду на те, що її атеросклеротичні зміни асоціюються з підвищенням ризиком як інсульту, так і інших серцево-судинних подій [90]. Проте особливості стану магістральних, периферичних артерій та показники пружно-еластичних властивостей каротидних артерій у хворих на поєднаний перебіг АГ та РА а також їх взаємозв'язок із факторами кардіоваскулярного ризику в літературних джерелах не відображені.

За результатами проведеного нами дослідження визначені атеросклеротичні зміни каротидних артерій у 33 (78,6 %) пацієнтів із АГ в поєднанні з РА, що достовірно частіше, ніж у групі ізольованого РА. При цьому серед пацієнтів із встановленими ознаками субклінічного атеросклерозу переважали саме із наявними атеросклеротичними бляшками (АБ), ознаки ізольованого периферичного атеросклерозу за ГПШ спостерігались лише у

хворих із АГ в поєднанні з РА. Серед хворих основної групи із встановленими АБ переважали з одиничними односторонніми ущільненими АБ, при цьому лише в зазначеній групі відзначались множинні одnobічні АБ та з нерівним краєм (рис. 36), які є найбільш прогностично несприятливими. Гемодинамічні порушення та значущі стенози були відсутні в усіх хворих. Атеросклеротичні бляшки зустрічались з однаковою частотою як у правій, так і лівій ЗСА серед пацієнтів основної групи.

Рівень КІМ зліва у хворих основної групи складав 1,0 [0,89; 1,11] мм, справа – 0,96 [0,89; 1,02] мм та достовірно не відрізнявся від показників груп ізольованих РА, АГ. Таким чином, у хворих на РА в поєднанні з АГ частіше та в більш значній мірі спостерігались ознаки атеросклеротичних змін басейнів каротидних судин, артерій нижніх кінцівок та їх поєднання в порівнянні з пацієнтами контрольних груп (рис. 39). При цьому більшість хворих на АГ в поєднанні з РА мали атеросклеротичні зміни саме каротидних артерій, переважно за рахунок наявності АБ в тому числі нестабільних за структурою. Визначено превалювання артеріосклеротичного ремоделювання судин відносно субклінічних атеросклеротичних змін каротидних артерій в умовах поєданого перебігу АГ з РА. Встановлені зміни судин при поєданому перебігу АГ та РА є важливим предиктором кардіоваскулярних ускладнень, що потребує особливої уваги та більш активних превентивних заходів у цієї категорії хворих. Отримані результати також обумовлюють необхідність аналізу взаємозв'язку між факторами ризику з наявністю ознак субклінічного атеросклеротичного та артеріосклеротичного враження судин в умовах поєднання АГ та РА.

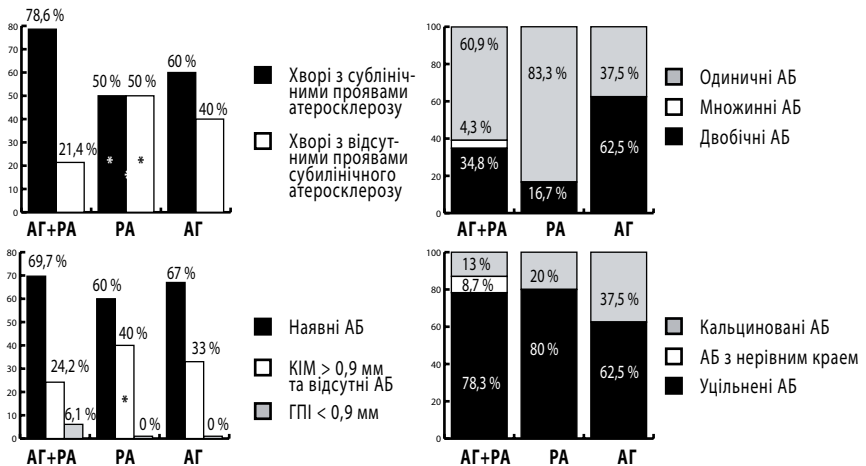


Рис. 36. Субклінічні прояви атеросклерозу у хворих з поєднаним перебігом Аг з РА.

Примітки: * - достовірність відмінностей з групами порівняння ($p < 0,05$)

За результатами проведеного нами УЗД МАГ у хворих з СЧВ субклінічні ознаки атеросклерозу встановлені у 16 (53,3 %) обстежених хворих, що достовірно частіше ніж в групі порівняння (співставною за профілем факторів ризику), у більшості хворих при цьому встановлені АБ – у 9 (65,6 %).

З метою визначення взаємозв'язку між наявністю субклінічних проявів атеросклерозу та рівнем серцево-судинного ризику, основними, додатковими факторами ризику пацієнти АГ+РА були розподілені на три групи: першу групу склали 23 (54,8 %) хворих з наявністю АБ та товщиною КІМ > 0,9 мм, другу – 8 (19 %) із збільшенням КІМ та відсутніми АБ. В третю групу увійшли 11 (26,2 %) хворих з відсутністю атеросклеротичних змін каротидних артерій за даними ультразвукового дослідження. Встановлено, що пацієнти з наявними АБ мали достовірно вищі показники медіани віку, тривалості та активності захворювання, ризику фатальних ССЗ за шкалою SCORE, рівня сечової кислоти, СРП. Аналізуючи взаємозв'язок між отримуваним лікуванням стосовно РА та наявністю атеросклеротичного ураження каротидних артерій, встановлено, що хворі 1-ї групи мали достовірно вищі показники дози та тривалості застосування метотрексату, ГКС, що імовірно пов'язано не тільки з безпосереднім медикаментозним впливом, а із тривалістю захворювання РА та його перебігом, що потребувало призначення більш високих доз вказаних препаратів.

Визначено, що хворі на поєднаний перебіг АГ та РА із встановленими проявами субклінічного атеросклерозу мали достовірно вищий рівень серцево-судинного ризику за шкалою mSCORE порівняно з відсутніми ознаками атеросклеротичного ураження каротидних артерій, проте все одно трактувався у більшості випадків як помірний ризик (рис. 37). Аналізуючи взаємозв'язок між наявністю субклінічних проявів атеросклерозу та основними факторами серцево-судинного ризику в умовах поєднання АГ та РА встановлені достовірні кореляційні зв'язки між показником КІМ з віком ($R = 0,34$, $p < 0,05$), співвідношенням коло КТ/КС ($R = 0,33$, $p < 0,05$) та рівнем ТГ ($R = 0,37$, $p < 0,05$), ЛПНЩ ($R = 0,37$, $p < 0,05$). Також визначено, що пацієнти 1-ї групи мали достовірно вищі показники рівня ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та нижчий рівень ЛПВЩ. При проведенні дисперсійного аналізу виявлені достовірні відмінності майже за всіма показниками ліпідного спектру у пацієнтів з АГ в поєднанні з РА. Серед хворих із виявленими субклінічними проявами атеросклерозу також встановлена достовірно більша частота виявлення гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та зниження рівня ЛПВЩ.

Рівень кардіоваскулярного ризику за шкалою mSCORE у хворих з поєднанням АГ та РА в залежності від наявності ознак субклінічного атеросклерозу

Частота виявлення ознак субклінічного атеросклерозу в залежності від рівня серцево-судинного ризику за mSCORE при поєднаному перебігу АГ з РА

Структура кардіоваскулярного ризику за шкалою mSCORE у хворих з поєднанням АГ та РА в залежності від наявності ознак субклінічного атеросклерозу

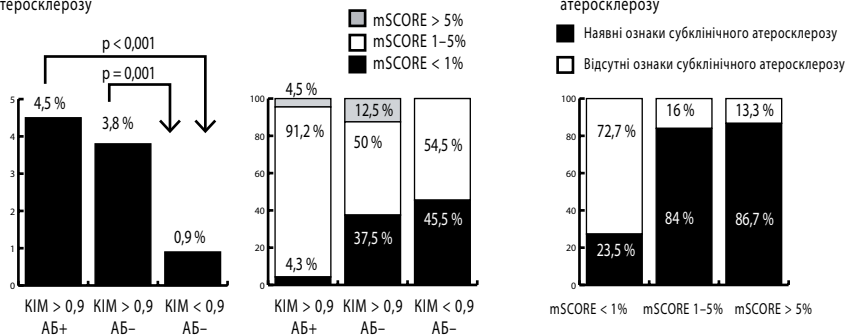


Рис. 37. Взаємозв'язок між субклінічними проявами атеросклерозу та рівнем кардіоваскулярного ризику у хворих з АГ в поєднанні з РА.

Наявність атеросклеротичних змін у хворих з АГ в поєднанні з РА також асоціювалась з такими додатковими факторами ризику як гіперінсулінемія та ІР. Групи дослідження достовірно відрізнялись саме за показником НОМА2-%S, що свідчить про переважну роль зниження чутливості до інсуліну у формуванні ІР у хворих на АГ в поєднанні з РА. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між товщиною КІМ та рівнем інсуліну ($R = 0,39$, $p < 0,05$), індексами НОМА1 ($R = 0,38$, $p < 0,05$), НОМА2 ($R = 0,42$, $p < 0,05$), НОМА2-%S ($R = -0,38$, $p < 0,05$), що співвідноситься з літературними даними стосовно ролі ІР в розвитку атеросклеротичного ураження судин.

Усі групи хворих в залежності від наявного субклінічного атеросклерозу достовірно відрізнялись за рівнем адипонектину крові. Встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок між товщиною КІМ та рівнем адипонектину крові у хворих з поєднаним перебігом АГ та РА. Слід відмітити, що взаємозв'язок між наявністю атеросклеротичного ураження судин із підвищенням рівня адипонектину у хворих на АГ в поєднанні з РА не співвідноситься з даними, отриманими для загальної популяції [169]. Слід зазначити, що схожі дані отримані Desein et al. у пацієнтів з ізольованим РА [180]. Можливо, це свідчить про нелінійний характер взаємозв'язку між атеросклеротичним ураженням судин та рівнем циркулюючого адипонектину в умовах поєднаного перебігу АГ та РА, що потребує подальшого детального вивчення. Встановлений вплив ІР на підвищення рівня адипонектину також вказує на складні та, можливо, специфічні для поєднання АГ та РА взаємозв'язки між обміном м'язової та жирової тканини, що також потребує подальшого дослідження.

Також визначені достовірні відмінності за рівнем ЕЗВД у хворих АГ+РА в залежності від наявності субклінічних проявів атеросклерозу. Встановлений достовірний зворотній кореляційний зв'язок між товщиною КІМ та рівнем ЕЗВД ($R = -0,73, p < 0,05$), що співвідноситься з літературними даними щодо ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку атеросклеротичного ураження судин.

Встановлено, що ендотеліальна дисфункція, ІР, гіперадипонектиємія, підвищений рівень ЛПНЩ найбільш асоціювались із наявністю АБ у хворих з АГ у поєднанні з РА, водночас у хворих на ізольовані АГ та РА дані фактори мали менший вплив (рис. 38). Зазначені результати створили передумови для оцінки діагностичної ефективності адипонектину та ІР у хворих із АГ в поєднанні з РА за використанням ROC-аналізу. Встановлено, що AUROC індекс для адипонектину та ІР за HOMA2 в умовах поєднання АГ з РА становили 0,787 (95 % ДІ 0,642–0,932; $p < 0,05$) та 0,700 (95 % СІ 0,536–0,864; $p < 0,05$) відповідно, що свідчить про добру якість діагностичної моделі. Водночас AUROC індекс для адипонектину та ІР за HOMA2 у хворих на ізольований РА становив 0,269 (95 % ДІ 0,051–0,488; $p < 0,05$) та 0,480 (95 % СІ 0,114–0,847; $p > 0,05$) відповідно, що визначає слабку прогностичну значимість цих маркерів у даній категорії хворих. З огляду на відсутність підвищеного рівня адипонектину у хворих з АГ ROC аналіз в цьому випадку не проводили. При цьому AUROC індекс для ІР за HOMA2 у хворих на ізольовану АГ становив 0,281 (95 % ДІ 0,025–0,567; $p > 0,05$), що також визначає слабку прогностичну значимість (рис. 39).

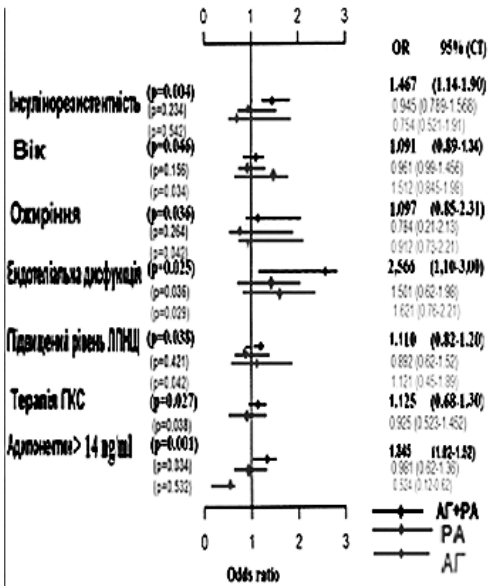


Рис. 38. Взаємозв'язок між факторами кардіоваскулярного ризику та наявністю атеросклеротичних бляшок у хворих з АГ в поєднанні з РА за результатами логістичної регресії.

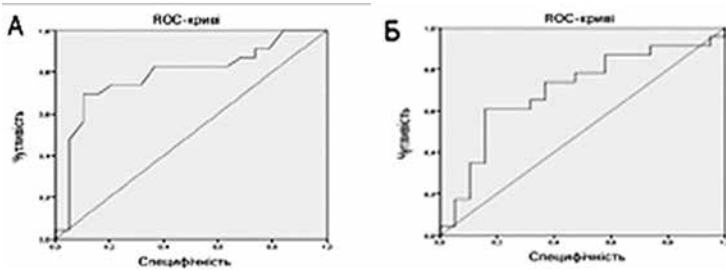


Рис. 39. Прогностична значущість (щодо розвитку субклінічного атеросклерозу) адипонектину (А) та інсулінорезистентності (Б) у хворих з АГ в поєднанні з РА за результатами ROC-аналізу.

Таким чином, в умовах поєданого перебігу АГ та РА встановлено підвищення частоти субклінічних ознак атеросклерозу порівняно з контрольними групами. При цьому у цієї категорії хворих достовірно частіше визначались найбільш агресивних прояви атеросклеротичного ураження каротидних артерій – АБ з ознаками нестабільності. Ймовірно, це пов'язано, з одного боку, із нагромадженням факторів ризику в умовах коморбідного перебігу, але з іншого – просліджується вплив специфічних чинників при поєднанні АГ та РА, зокрема порушень ліпідного спектру крові, добового профілю АТ, підвищеного рівня адипонектину, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції. З огляду на встановлені взаємозв'язки між субклінічними проявами атеросклерозу та факторами кардіоваскулярного ризику, є доцільним розробити заходи щодо поліпшення первинної профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих з АГ в поєднанні з РА шляхом корекції ендотеліальної функції, порушень ліпідного спектру крові, інсулінорезистентності.

При аналізі отриманих даних встановлено достовірний прямий зв'язок між збільшенням показника КІМ та рівнем ризику фатальних подій за шкалою SCORE при СЧВ ($r=0,69$; $p<0,05$), а також достовірний прямий взаємозв'язок між збільшенням показника проби з реактивною гіперемією та рівнем ризику фатальних подій ($r=0,71$; $p<0,05$), достовірний прямий зв'язок між збільшенням рівня холестерину та ризиком фатальних подій ($r=0,83$; $p<0,05$). У обстежених, у котрих не були виявлені ознаки атеросклерозу, рівень ризику фатальних подій за шкалою SCORE був дуже низьким ($< 1\%$ в середньому), у той час у всіх хворих з встановленим субклінічним атеросклерозом був в межах від 1 до 5% ($1,4\pm 0,81\%$ в середньому).

Таким чином, використання тільки класичних факторів ризику дозволяє зробити висновок, що у пацієнтів з СЧВ ризик розвитку фатальних серцево-судинних ускладнень є низьким, та, як мінімум, відповідає популяцій-

ним показникам. Це, безумовно, суперечить на-веденим даним про підвищену частоту несприятливих серцево-судинних ускладнень у хворих із СЧВ. У зв'язку з цим особливе значення може мати визначення додаткових кардіоваскулярних факторів ризику та проведення УЗД МАГ для більш повного виявлення високоризикових хворих.

Розділ 3.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Згідно останніх рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань ESC серед пацієнтів підвищеного кардіоваскулярного ризику поряд з немедикаментозними заходами вказується необхідність застосування ряду фармакологічних засобів, а саме антитромбоцитарних, антигіпертензивних препаратів та статинів [181]. Проте слід зазначити, що застосування антитромбоцитарних препаратів, зокрема ацетилсаліцилової кислоти, при ревматологічних захворюваннях обмежене з огляду на широке призначення інших НПЗП у цієї групи хворих [60].

Ефективність антигіпертензивних препаратів у первинній профілактиці кардіоваскулярних ускладнень при АГ продемонстрована в багатьох рандомізованих багатоцентрових дослідженнях, є незаперечною та реалізується не тільки за рахунок безпосереднього зниження рівня АТ, але і профілактики розвитку та корекції органних уражень [56, 150, 187, 226]. При цьому фактором вибору при ініціації антигіпертензивної терапії є наявність конкретних клінічних ситуацій з урахуванням ураження органів-мішеней, що відображено як в європейських, так і вітчизняних рекомендаціях з лікування АГ [105, 185]. Так, призначення інгібіторів АПФ (іАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) має перевагу при наявності гіпертрофії лівого шлуночка, АУ, порушення функції нирок, метаболічного синдрому; блокатори кальцієвих каналів (БКК) є препаратами вибору при асимптомному атеросклерозі, зокрема каротидних артерій.

Проте питання вибору антигіпертензивних препаратів в умовах розвитку кардіоревматологічного синдрому є не зовсім визначеним. Так, в Європейських рекомендаціях з лікування АГ (2013 р.), рекомендаціях АНА [71] та вітчизняних настановах відсутні вказівки щодо стратегії підбору антигіпертензивної терапії при супутніх ревматологічних захворюваннях [150]. З іншого боку в рекомендаціях EULAR з менеджменту серцево-судинного ризику при РА зазначається важливість застосування іАПФ та/чи БРА [183], проте перевага у призначенні конкретних молекул не наводиться, адже результати досліджень з антигіпертензивними препаратами при РА досі не опубліковані. В даних рекомендаціях підкреслюється необхідність проведення більш глибоких досліджень щодо вивчення дієвості цих препаратів у разі запальних артропатій для зниження кардіоваскулярного ризику. Існуючі рекомендації Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2013 р.) з лікування АГ у пацієнтів з ревматичними хворобами також не надають чітко окреслених вказівок щодо стратегії підбору антигіпертензивної терапії з метою первинної профілактики при супутніх ревматологічних захворюваннях [185].

Як відомо, при РА відмічається збільшення симпатичної активності, що може призвести до високої активності реніну плазми, тому призначення іАПФ у цієї категорії хворих представляється доцільним. Крім того, іАПФ здатні знижувати синтез прозапальних медіаторів, зокрема активних форм кисню та СРП, а також сприяти збільшенню рівню деяких протизапальних факторів [76]. З іншого боку, на фоні прийому НПЗП знижується ефективність усіх основних антигіпертензивних препаратів, крім БКК, оскільки їх дія на пряму не пов'язана із впливом на каскад синтезу простагліцину та судинорозширювальних пептидів. Таким чином, вважається, що препаратами вибору для лікування АГ у хворих, які тривало застосовують НПЗП, є БКК [171, 234]. Водночас, хронічне системне запалення, що має місце при РА, призводить до зниження експресії бета-адренорецепторів та L-типу кальцієвих каналів, але не змінює кількість рецепторів I типу ангіотензину II. Теоретично, зазначені зміни співвідношення рецепторів можуть послабити терапевтичну ефективність бета-блокаторів та БКК, при цьому зниження впливу БРА не очікується [77].

За наявності феномену Рейно при РА застосування іАПФ, БРА, БКК, небіволол можуть мати переваги [173]. З огляду на підвищену частоту виявлення інсулінорезистентності при РА (особливо в умовах ГКС терапії) призначення некардіоселективних бета-блокаторів та тіазидних діуретиків також слід уникати [82]. Нещодавній мета-аналіз даних з включенням 24768 пацієнтів з подагрою та 50000 контрольної групи показали, що тривалі лікування АГ з використанням діуретиків, бета-блокаторів та не очікувано іАПФ, БРА (за виключенням лозартану) асоціювалось із розвитком гіперурикемії у пацієнтів з АГ, на відміну від БКК та лозартану [125]. Таким чином, при призначенні антигіпертензивної терапії у пацієнтів з гіперурикемією необхідно віддавати перевагу лозартану та антагоністам кальцію, зокрема амлодипіну. Також слід зазначити, що з одного боку вказується обмеженість використання діуретиків, зокрема тіазидів, за наявності гіперурикемії у пацієнтів ревматологічного профілю, з іншого – за рекомендаціями KDIGO ці препарати мають переваги при протейурії [116]. Таким чином питання застосування антигіпертензивних препаратів у первинній профілактиці при наявності коморбідних ревматологічних захворювань є досить складним та не має чіткої окресленості в існуючих рекомендаціях.

У рекомендаціях EULAR також зазначається перевага у застосуванні статинів при РА [183], водночас зазначається, що результати досліджень зі статинами та/чи антигіпертензивними препаратами при РА досі не опубліковані. Позитивний вплив статинів та іАПФ при запальних артропатіях можуть мати за рахунок їх плейотропних ефектів. Адже відомо, що статини, іАПФ та БРА зумовлюють сприятливий вплив на запальні маркери і функції ендотелію при РА, АС та інших запальних артритах [35, 100, 224]. Так, у 2005 р. опубліковані результати рандомізованого плацебо-

контрольованого дослідження TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis), де застосування 40 мг аторвастатину при РА сприяло зниженню активності РА, рівнів швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), СРБ, інтерлейкіну інтерлейкіну-6 [155]. Слід зазначити, що в рекомендаціях EULAR дози статинів, які слід призначати при РА не вказані [183], водночас зазначається необхідність проводити більш глибокі дослідження щодо вивчення дієвості цих препаратів у разі запальних артропатій для зниження кардіоваскулярного ризику. Так, на сьогодні недостатньо досліджень із жорсткими кінцевими серцево-судинними точками з використанням статинів, окрім того спеціальні аналізи даних великих контрольованих статин\плацебо досліджень продемонстрували, що пацієнти з запальним артритом мали співставні кардіопротективні ефекти статинів в порівнянні з пацієнтами без запального артриту (рис. 40) [199, 203, 204]. Аналогічні дані щодо відсутності відмінностей в ефективності застосування статинів були продемонстровані також при системному червоному вовчаку [198].

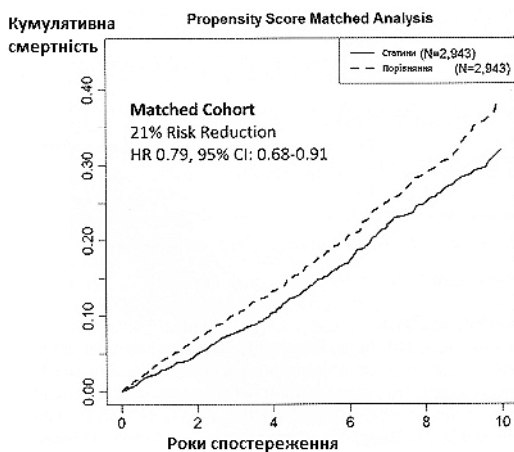


Рис. 40. Вживаність хворих з РА при застосуванні статинів.
Адаптовано з: [205].

Необхідно зазначити, що існують дані досліджень про можливість підвищення рівню інсуліну натще і показнику глікованого гемоглобіну на тлі підвищення інсулінорезистентності та наростання випадкової глікемії у хворих на гіперхолестеринемію під впливом аторвастатину [136, 206]. В умовах широкого застосування ГКС при РА, які, як відомо, сприяють розвитку ІР та ЦД [82], зазначений вплив статинів на вуглеводний обмін слід враховувати, що також обумовлює пошук додаткових фармакологічних мішеней в первинній кардіоваскулярній профілактиці у цих хворих.

З огляду на існуючі літературні дані та рекомендації з менеджменту АГ, РА можна зробити висновок, що питання первинної профілактики у хворих в умовах поєднання АГ з РА є не зовсім визначеним, що обумовлює актуальність пошуку шляхів додаткової корекції факторів кардіоваскулярного ризику у цих хворих. Так, з огляду на високу розповсюдженість та значущість ендотеліальної дисфункції в якості додаткового чинника серцево-судинного ризику як серед пацієнтів з АГ, так і при РА, у даному напрямку перспективним є розробка фармакологічної корекції цього стану. При цьому слід зазначити, що NO приймає участь в механізмах запалення, що необхідно враховувати при призначенні препаратів, що корегують ендотеліальну дисфункцію у хворих ревматологічного профілю. Так, як відомо, в умовах активного запального процесу посилюється продукція NO шляхом активації ендотеліальної ізоформи NOS, що призводить до вазодилатації та запального набряку [244]. Виходячи з цього, призначення фармакологічних засобів, що є попередниками синтезу NO, скоріш за все, повинно мати диференційований характер в залежності від активності захворювання та на різних етапах лікування ревматологічних хворих, що потребує подальшого дослідження.

Як відомо, природний попередник NO L-аргінін продемонстрував значне покращення функціонального стану ендотелію судин при різних патологічних станах в клініці внутрішніх хвороб, в тому числі у ревматологічних хворих [17, 18]. Крім того, у численних клінічних дослідженнях було показано, що призначення L-аргініну при АГ може покращити не лише ендотеліальну функцію та клінічний перебіг, але і прогноз захворювання [53]. В нещодавньому метааналізі J.Y. Dong та співавт. (11 досліджень, 387 пацієнтів) було продемонстровано, що пероральний прийом L-аргініну протягом в середньому 4 тижнів (в середній дозі 9 г/добу) статистично значимо знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТ) [86]. Так, аналіз включених досліджень показав, що в порівнянні з плацебо пероральний прийом L-аргініну асоціювався зі зниженням САТ в середньому на 5,39 мм рт. ст. (95 % ДІ від 8,54 до 2,25; $p = 0,001$) при значній гетерогенності ефекту ($p < 0,001$; $I^2 = 73,3$ %). Середнє зниження ДАТ при лікуванні L-аргініном в порівнянні з терапією плацебо склало 2,66 мм рт. ст. (95 % ДІ від 3,77 до 1,54; $p < 0,001$), при цьому гетерогенність була низькою ($p = 0,12$; $I^2 = 34,4$ %). Для пояснення антигіпертензивного ефекту L-Аргініну J.Y. Dong та співавтори запропонували декілька механізмів. Насамперед, L-Аргінін як субстрат для NO-синтази може знижувати АТ через підвищення продукції оксиду азоту ендотелієм та поліпшення біодоступності NO для гладком'язових клітин судин, що є необхідною умовою для підтримки судинного гомеостазу (табл. 4) [86]. Крім того, в недавньому мета аналізі було продемонстровано, що у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією пероральний прийом L-аргініну ефективно покращує функцію ендотелію [48].

У різних дослідженнях також було продемонстровано, що L-аргінін може зменшувати інсулінорезистентність [44, 185], а остання, як відомо, відіграє значиму роль у етіології АГ, асоційованої з метаболічним синдромом [191]. Також слід відмітити, включення L-аргініну у склад комплексної терапії протягом 3 днів на тиждень у здорових добровольців сприяло покращенню метаболізму глюкози [42, 207]. У дослідженні Lucotti та співавторів також продемонстровано, що на фоні тривалого лікування L-аргініном у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу відзначалось значне зменшення глюкози крові [167].

| Дослідження, рік | Дизайн | Тривалість терапії, тижні | Статус | Стать (ч/ж) | Середній вік (роки) | Доза L-аргініну (г/доб) | Початковий АТ (мм рт. ст.) | Використання антигіпертензивних препаратів, % | Побічні ефекти | Оцінка за шкалою Jadad |
|---------------------------|--------------|---------------------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------------------|--------------------------------------|---|-------------------|------------------------|
| Chin-Dusting et al., 1996 | R, P, DB, PC | 4 | Здорові | 16/0 | 21 | 20 | 114/56 vs 118/57 | 0 vs 0 | Не спостерігалися | 3 |
| Clarkson et al., 1996 | R, X, DB, PC | 4 | Гіперхолестеринемія | 18/9 | 29 | 21 | 119/76 vs 117/77 | 0 vs 0 | Діарея | 4 |
| Piatti et al., 2001 | R, P, DB, PC | 4 | ЦД 2 типу | 8/4 | 58 | 9 | 128/70 vs 120/71 | 0 vs 0 | - | 4 |
| Sydow et al., 2003 | R, P, DB, PC | 8 | ОХПА | 15/3 | 66,4 | 24 | 162/86 vs 164/83 | - | - | 4 |
| West et al., 2005 | R, X, DB, PC | 3 | Гіперхолестеринемія | 16/0 | 45 | 12 | 134/87 vs 134/87 | 0 vs 0 | - | 4 |
| Lucotti et al., 2006 | R, P, DB, PC | 3 | СД 2 типу | 8/25 | 56,4 | 8.3 | 151/90 vs 149/89 | - | Не спостерігалися | 4 |
| Focchinetti et al., 2007 | R, P, DB, PC | 2 | ГД | 0/74 | 32,7 | 4 | 144/91 vs 147/93 | 15 vs 20 | Діарея | 5 |
| Lucotti et al., 2009 | R, P, DB, PC | 24 | ІХС | 28/2 | 64 | 6.4 | 129/79 vs 122/73 | 0 vs 0 | Не спостерігалися | 4 |
| Asi et al., 2010 | R, P, DB, PC | 4 | Здорові | 30/24 | 38,7 | 12 | 138/85 vs 134/82*, 119/71 vs 115/69† | 0 vs 0 | Не спостерігалися | 3 |
| Volpoglia et al., 2010 | R, P, DB, PC | 24 | СПКЯ | 0/28 | 24,8 | 8 | 108/67 vs 112/68 | 0 vs 0 | - | 5 |
| Neri et al., 2010 | R, P, DB, PC | 12 | ГД | 0/79 | 34,1 | 4 | 127/79 vs 128/77 | 24 vs 45 | - | 5 |

Таблиця 6. Характеристика досліджень, що включені у метааналіз.

Адаптовано з: [86].

Прим.: R – рандомізоване, З – в паралельних групах, DB – подвійне сліпе, PC – плацебо контрольоване, X – з перехресним дизайном. ОХПА – обструктивна хвороба периферійних артерій, ЦД – цукровий діабет, ІХС – ішемічна хвороба серця, СПКЯ – синдром полікістозних яєчників, ГД – гестаційний діабет, * – пацієнти з АГ, † – хворі з нормальним АТ.

Проте, не зважаючи на існуючу широку доказову базу, механізми впливу L-аргініну досі не повністю зрозумілі. Вважається, що L-аргінін може впливати на молекулярному та клітинному рівні через складні механізми. Дослідження на декількох моделях тварин і в обмеженій кількості людських суб'єктів, показали, що L-аргінін може стимулювати розвиток мітохондрій бурої жирової тканини та індукувати експресію генів [62, 184], що призводить до регуляції багатьох процесів, що забезпечують метаболізм

жирних кислот, глюкози, амінокислот та білків. Зокрема, L-аргінін стимулює ліполіз та експресію ключових генів, що відповідають за активацію окислення жирних кислот до CO₂ та води [221]. Більш того, аргінін регулює взаємний вплив адипоцитів та міоцитів, а також енергетичний обмін шляхом секреції цитокінів та гормонів. Окрім того, аргінін посилює експресію та активність АМФ-активованої протеїнкінази, таким чином модулюючи ліпідний метаболізм та розподіл енергії в бік зменшення рівня тригліцеридів [222]. Ряд досліджень свідчить, що додаткове застосування аргініну ефективно зменшує об'єм білої жирової тканини у щурів з ожирінням і ЦД та у пацієнтів з ожирінням на тлі ЦД 2 типу, що свідчить про можливість профілактичного та лікувального застосування L-аргініну в умовах ожиріння, метаболічного синдрому [129, 184]. Спираючись на вищезазначені літературні дані, можна припустити, що застосування L-аргініну може поліпшити первинну профілактику серцево-судинних захворювань у хворих з поєднаним перебігом АГ та РА, що потребує дослідження.

Враховуючи високу частоту виявлення основних, додаткових факторів кардіоваскулярного ризику та ознак субклінічного атеросклерозу у хворих з поєднаним перебігом АГ та РА у нашому дослідженні, необхідними є заходи щодо їх медикаментозної корекції. Зокрема, встановлена дисліпідемія у більшості цих хворих за рахунок збільшення ЗХС, ЛПНЩ обумовлює обґрунтованість призначення статинів в цьому випадку. З огляду на незначеність режиму дозування статинів в умовах поєданого перебігу АГ та РА, а також недостатню кількість досліджень щодо їх плейотропних ефектів у цієї категорії хворих досліджували вплив середніх доз статинів на ліпідний спектр крові, маркери запалення, рівень АТ. З цією метою обстежені пацієнти були розподілені на дві групи залежно від варіанту терапії: 1 група (n = 15) – пацієнти, яким у зв'язку із встановленою дисліпідемією та/або високим кардіоваскулярним ризиком за умов відсутності протипоказань (підвищення АЛТ і АСТ в 2 та більше разів) призначався аторвастатин (препарат «Аторвакор», Фармак, Україна) в дозі 20 мг протягом 4 тижнів (як середній термін оцінки ефективності гіполіпідемічної терапії); 2 група (n = 13) – пацієнти які не дали згоду на лікування аторвастатином.

У вихідному стані пацієнти 1-ї та 2-ї груп були зіставні за показниками ліпідного профілю крові, рівнем СРП, активністю запалення. Лікування, що проводилось згідно з протоколами лікування АГ та РА наведено у таблиці 7. До початку спостереження пацієнти не отримували статини чи інші гіполіпідемічні препарати. Цільовим підтвердженням ефективності проведеної терапії було зниження рівнів ТГ та ХС ЛПНЩ менш ніж 1,7 та 2,6 ммоль/л та підвищення рівня ХС ЛПВЩ > 1,2 ммоль/л згідно з рекомендаціями NCEP АТР III 2004г. для хворих високого та дуже високого ризику.

У нашому дослідженні серед обстежених хворих не спостерігалось розвитку КВУ, що можна пояснити короткостроковістю спостереження. Через

4 тижні лікування аторвастатином спостерігалась значна позитивна динаміка з боку ліпідного профілю. Цільовий рівень ХС, ХС ЛПНЩ та ТГ був досягнутий у 15 (78,95 %), 13 (68,42 %) та 11 (57,89 %) пацієнтів 1-ї групи відповідно, в 2-й групі цільовий рівень цих показників було досягнуто у 9 (39,13 %), 6 (26,09 %) і 10 (43,48 %) пацієнтів відповідно. До кінця спостереження в 1-й групі рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ знизився на 24,5 % ($W = 2,8398$, $p = 0,0045$), 33,9 % ($W = 0,9655$, $p = 0,0343$) і 19,3 % ($W = 2,5558$, $p = 0,0106$) відповідно порівняно з вихідними їх рівнями. У 2-й групі показники ЗХС, ХС ЛПНЩ збільшились на 1,2 % ($W = 1,0223$, $p = 0,3066$) та 4,5 % ($W = 1,3497$, $p = 0,1771$) відповідно, рівень ТГ знизився на 7,5 % ($W = 2,5357$, $p = 0,2106$). Також, відзначалось підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 16,3 % ($W = 1,4558$, $p = 0,0236$) в 1-й групі та зниження на 8,8 % ($W = 1,2458$, $p = 0,4125$) - у 2-й групі до кінця спостереження (табл. 7).

На фоні 4-тижневого лікування аторвастатином встановлено достовірне зниження рівня СРП у хворих 1-ї групи на 34,5 % ($W = 1,4558$, $p = 0,0005$). Водночас у хворих 2-ї групи не відзначалось достовірної динаміки рівня СРП на фоні терапії ($W = 1,6528$, $p = 0,2133$). Наприкінці дослідження встановлені достовірні відмінності рівню СРП серед хворих на АГ в порівнянні з РА в залежності від отримуваного лікування статинами ($p = 0,0367$) (рис. 41).

Встановлена тенденція до зниження рівню активності РА за шкалою DAS28 на 37,1 % у хворих основної групи на фоні застосування аторвастатину ($W = 1,2328$, $p = 0,0533$). При цьому серед пацієнтів 2-ої групи не відзначалась достовірна динаміка зазначеного показника В результаті застосування 20 мг аторвастатину у жодного з пацієнтів не було виявлено побічних явищ. Доза препарату не змінювалась протягом лікування. При цьому за весь період спостереження не зареєстровано збільшення показників рівня АЛТ та АСТ серед хворих 1-ї ($W = 0,3363$, $p = 0,6299$ та $W = 0,4230$, $p = 0,6441$ відповідно) та 2-ї груп ($W = 0,2547$, $p = 0,6245$ та $W = 0,3274$, $p = 0,5894$ відповідно). Препарат також не впливав негативно на біохімічні показники крові. Відтак застосування аторвастатину у дозі 20 мг не викликало негативного впливу на показники функціонального стану печінки, а також не мало побічних явищ.

Таблиця 7. Динаміка показників ліпідного спектру крові пацієнтів з АГ в поєднанні з РА на тлі лікування

| Показник | 1 група (+ аторвастатин) | | 2 група (- аторвастатин) | |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|
| | На початку лікування | Через 4 тижні | На початку лікування | Через 4 тижні |
| ЗХС, ммоль/л | 5,75 [4,91; 6,30] | 4,34 [4,13; 4,72]*# | 4,81 [4,62; 5,93] | 4,87 [4,51; 5,63]* |
| ТГ, ммоль/л | 1,83 [1,35; 1,97] | 1,34 [1,06; 1,51]*# | 1,47 [1,1; 1,58] | 1,36 [1,21; 1,46]* |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,87 [3,10; 4,46] | 2,56 [2,32; 2,96]*# | 2,79 [2,44; 3,72] | 2,92 [2,25; 3,76]* |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03 [0,98; 1,46] | 1,23 [1,17; 1,34] | 1,58 [1,24; 1,69] | 1,45 [1,22; 1,51] |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,83 [0,61; 0,90] | 0,67 [0,50; 0,79] | 0,67 [0,50; 0,72] | 0,62 [0,50; 0,66]* |

Примітки:

1. * – Показник достовірності значень до і після лікування ($p < 0,05$);
2. # – показник достовірності значень в порівнянні з 2-ю групою ($p < 0,05$).

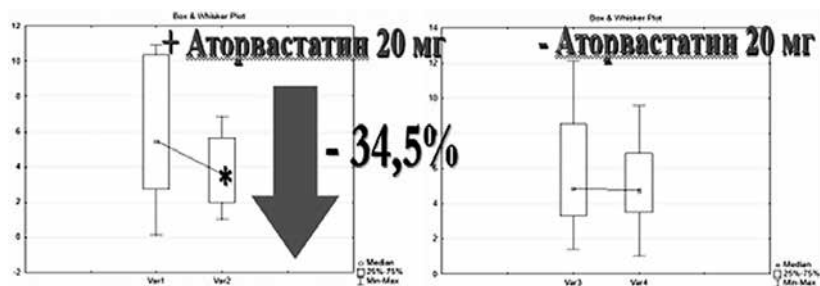


Рис. 41. Динаміка СРП на тлі лікування аторвастатином у хворих з поєднаним перебігом АГ з РА.

Примітка: * - достовірність відмінностей у порівнянні з вихідним значенням ($p < 0,05$)

Таким чином, застосування 20 мг аторвастатину у складі комплексної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом сприяло досягненню цільових рівнів показників ліпідного спектру крові у більшості хворих шляхом зниження, в першу чергу, рівнів ТГ та ХС ЛПДНЩ, а також ЗХС та ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ. Терапія, що включає аторвастатин сприяла також додатковому зниженню С-реактивного протеїну сироватки крові у хворих на з поєднаним перебігом АГ та РА, що співвідноситься з літературними даними (рис. 42) [85].

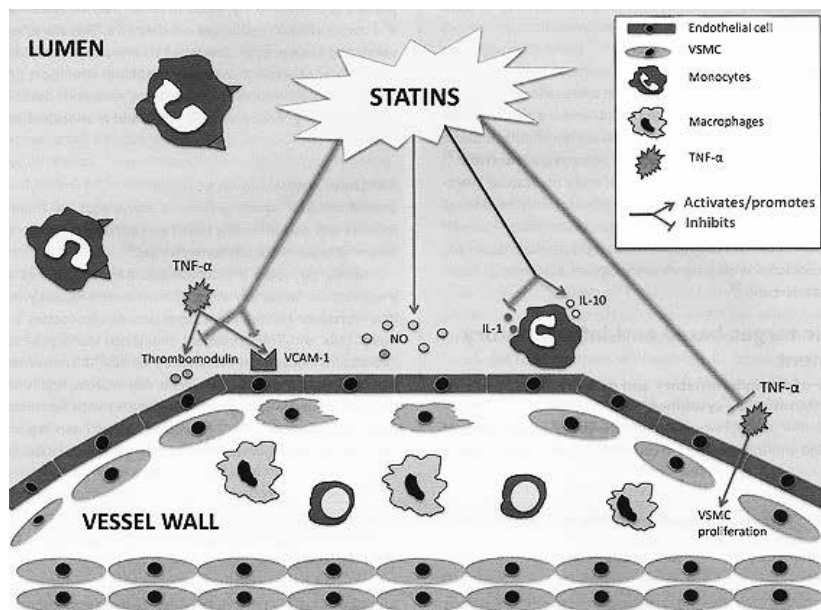


Рис. 42. Приклади ефектів статинів, пов'язаних з цитокінами в мікросередовищі атеросклеротичної бляшки. [85].

З огляду на невизначеність питання щодо первинної профілактики при ревматологічних захворюваннях, актуальною є розробка шляхів корекції домінуючих факторів ризику у цих хворих, зокрема АТ, ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності, порушення обміну жирової тканини. Враховуючи сучасні літературні дані стосовно додаткового зниження кардіоваскулярного ризику при використанні L-Аргініну аспартату шляхом корекції зазначених чинників, його призначення може мати переваги в терапії хворих на АГ в поєднанні з РА. В даному дослідженні вивчали вплив перорального розчину L-аргініну аспартату на динаміку ЕЗВД, АТ, рівнів інсуліну, інсулінорезистентності, адипонегіну. З цієї метою обстежені пацієнти були розподілені на дві групи залежно від варіанту терапії: 1а група (n = 14) – пацієнти, яким у зв'язку додатково призначався L-аргініну аспартату (препарат «Тівортин®» Юрія-Фарм) у вигляді 15 мл перорального розчину 2 рази на добу протягом 4 тижнів (як середній термін оцінки ефективності терапії L-аргініном аспартатом); 2а група (n = 13) – пацієнти які отримували лише стандартну терапію.

У вихідному стані пацієнти 1а та 2а груп були зіставні за показниками ЕЗВД, ІР, рівнем СРП, адипонектину та активністю запалення. До почат-

ку спостереження пацієнти не отримували статини, препарати L-Аргініну. Цільовим підтвердженням ефективності проведеної терапії було підвищення показника ЕЗВД $> 10\%$, а також зниження індексів IP НОМА1, НОМА2.

В динаміці спостереження парадоксальна вазоконстрикція в групі пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та РА, які додатково отримували L-аргініну аспартат, була скорегована, при цьому нормалізація ендотеліальної функції була досягнута у 8 (57,1 %) пацієнтів, в цілому по підгрупі показник ЕЗВД збільшився на 52,0 % ($p = 0,003$). У 2а підгрупі встановлена нормалізація показника ЕЗВД у 3 (20,0 %) пацієнтів, в цілому по підгрупі даний показник збільшився на 28,3 % ($p = 0,556$). Через 4 тижні спостереження показник ЕЗВД в 1а підгрупі був достовірно вище на 27,3 % в порівнянні з 2а підгрупою ($p = 0,002$).

Аналіз динаміки рівня інсуліну та інсулінорезистентності на тлі лікування виявив достовірні відмінності даних показників у пацієнтів 1а та 2а підгруп. У групі хворих, яким до складу комплексної терапії включали L-аргініну аспартат, встановлено достовірне зниження рівня інсуліну на 20,3 % ($p = 0,003$), водночас в групі стандартної терапії не відзначалось достовірної динаміки даного показника.

На фоні застосування L-Аргініну аспартату встановлено достовірне зниження індексів IP НОМА1-IR, НОМА2-IR на 8,9 % ($p = 0,003$), 11,1 % ($p = 0,002$) відповідно, в групі стандартного лікування ці показники в динаміці достовірно не відрізнялися. При цьому корекція IP у пацієнтів 1а підгрупи була переважно за рахунок підвищення чутливості рецепторів до інсуліну, про що свідчить динаміка показників НОМА2-%В, НОМА2-%S. Так, індекс НОМА2-%В, що відображає функціональну здатність бета-клітин підшлункової залози знизився на 4,6 % ($p = 0,034$), водночас індекс чутливості рецепторів до інсуліну НОМА2-%S підвищився на 21 % ($p = 0,005$) на тлі лікування L-Аргініном аспартатом. Включення L-Аргініну аспартату в склад комплексної терапії у хворих з АГ в поєднанні з РА сприяло найбільш значимого підвищення індексу НОМА2-%S при досягненні нормалізації ендотеліальної дисфункції (ЕЗВД $\geq 10\%$) (рис. 43).

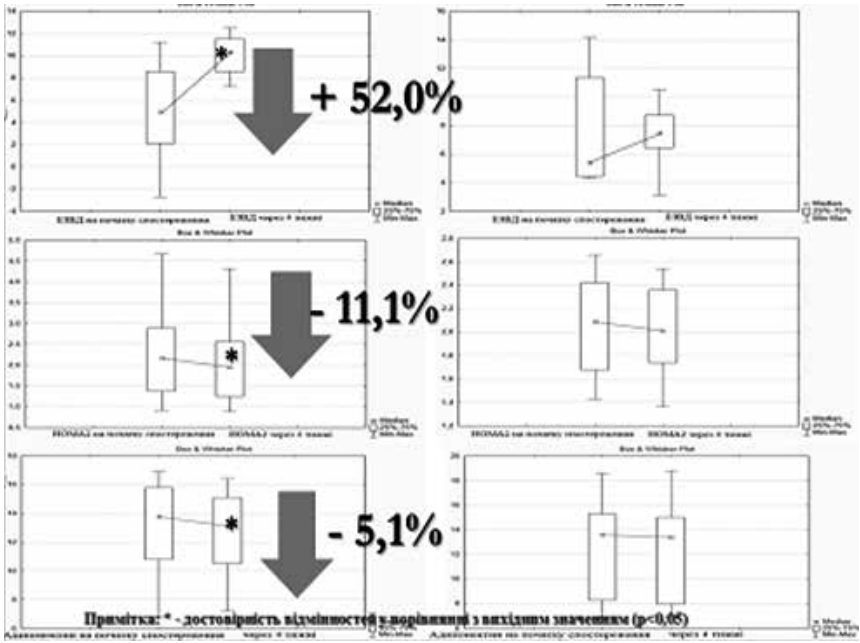


Рис. 43. Динаміка рівнів ЕЗВД, ІР, адипонектину у хворих на поєднаний перебіг АГ з РА на тлі застосування Л-Аргініну аспартату.

Отримані дані можуть свідчити про ключову роль дисфункції ендотелію в зниженні чутливості периферичних рецепторів до інсуліну та адіпоцитарної дисфункції у вигляді підвищення рівня адипонектину у хворих з АГ в поєднанні з РА, що вимагає більш детального вивчення.

Таким чином, застосування перорального розчину Л-Аргініну аспартату у складі комплексної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом протягом 4 тижнів сприяло корекції проявів ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності, а також має переваги в позитивному впливі на динаміку зниження рівня адипонектину. В умовах нормалізації функції ендотелію судин з показником ендотелій залежний вазодилатації $\geq 10\%$ встановлена достовірно більш виражена динаміка зниження рівня адипонектину, зростання індексу чутливості рецепторів до інсуліну у даної категорії хворих.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Сучасні літературні дані свідчать про те, що за останні роки відбулася зміна структури смертності у хворих з ревматологічними захворюваннями, відтак серцево-судинні захворювання є найбільш розповсюдженою причиною летальності серед цих хворих. Наявність РА, СЧВ асоціюється з підвищеним рівнем загального кардіоваскулярного ризику, при цьому одним з найбільш розповсюджених та потужних факторів ризику у цих хворих є АГ. Взаємодія чинників атерогенезу, особливості їх впливу є складною та не зовсім зрозумілою. При цьому також існують певні розбіжності в європейських і вітчизняних рекомендаціях щодо менеджменту цих хворих. Відтак, питання особливостей оцінки кардіоваскулярного ризику з ревматологічними захворюваннями є невирішеним та розглядається у площині внутрішньої медицини, адже при стабільно підібраній терапії ці хворі знаходяться під наглядом терапевту або сімейного лікаря. Оскільки рівень кардіоваскулярного ризику у хворих з РА, СЧВ не повністю відображають існуючі моделі оцінки ризиків, важливо виявити додаткові чинники атерогенезу при поєднаному перебігу з РА, зокрема їх прогностичне значення у розвитку атеросклеротичного враження судин. Відтак визначення ендотеліальної дисфункції, рівнів інсулінорезистентності, адипоцитокінів, а також проведення УЗ дослідження сонних артерій можливо дозволить покращити оцінку кардіоваскулярного ризику у цих хворих. З огляду на невизначеність щодо питання первинної профілактики у цих хворих, актуальною є розробка шляхів корекції домінуючих факторів ризику, зокрема ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2012. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua/>
2. Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом / Е.В. Аршин // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5 – С. 23–26.
3. Березин А.Е. Ревматоидный артрит и кардиоваскулярный риск / А.Е. Березин // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 2 (52) – С. 34–45.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. А. Данилова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
5. Головач І.Ю. Науковообґрунтовані рекомендації EULAR (2010) щодо менеджменту серцево-судинного ризику в пацієнтів із ревматоїдним артритом і запальними артритами / І.Ю. Головач // Український ревматологічний журнал. – 2011. – № 44 (2). – С. 5–13.
6. Голяченко О.М. Демографічні процеси в Україні в роки незалежності / О.М. Голяченко, А.О. Голяченко // Вісник наукових досліджень (Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського). – 2011. – № 4. – С. 38–41.
7. Divecha H., Sattar N., Rumley A. et al. (2005) Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison to non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. Clin. Sci. (Lond), 109: 171–176.
8. Van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J. et al. (2006) Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 65: 1473–1477.
9. Costa L, Caso F, D’Elia L, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. Clin Rheumatol 2012;31:711–15.
10. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:955–63.
11. Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trondelag Health Study. Ann Rheum Dis 2016;75:819–24.
12. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2016;75:203–9.
13. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. Ann Intern Med 2015;163:409–16.
14. Cheng K.S., Tiwari A., Boutin A., Denton C.P., Black C.M., Morris R., Hamilton G., Seiflian A.M. (2003) Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. Rheumatology (Oxford), 42: 1299–1305.

15. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:551–5.
16. Колчин Ю.М. Особливості перебігу та лікування ревматоїдного артриту з супутньою гіпертонічною хворобою / Ю.М. Колчин, К.В. Шишкова // Український медичний альманах. – 2009. – № 1 (12) – С. 218–222.
17. Кушнір Ю.С. Гемодинаміка, функціональний стан ендотелію судин, нирок та тромбоцитів залежно від індексу маси тіла при хронічній серцевій недостатності зі збереженою систолічною функцією / Ю.С. Кушнір // Медичні перспективи. – 2014. – Том XIX. – №1. – с.29–36.
18. Курята О.В. Функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и обмен липидов у больных со стенокардией напряжения: эффективность использования низких доз atorvastatina / О.В. Курята, Ю.В. Егорова // Укр. кард. журнал. – 2005 - №6. С. 36–41
19. Лашкул З.В. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки / З.В. Лашкул // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 2. – С. 134–141.
20. Амосова К.М., Яременко О.Б., Матіящук І.Г. та ін. (2012) Традиційні та специфічні фактори ризику розвитку атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак. *Укр. ревм. журн.*, 47(1): 5–11.
21. Croca S.C., Rahman A. (2012) Imaging assessment of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012: 694143.
22. Skaggs B.J., Hahn V.H., McMahon M. (2012) Accelerated atherosclerosis in patients with SLE-mechanisms and management. *Nat. Rev. Rheumatol.*, Feb. 14 [Epub ahead of print].
23. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. (1997) Agespecific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.*, 145(5): 408–415.
24. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е.Л. Насонов // Вестник РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6–10.
25. Petri M.A., Kiani A.N., Post W. et al. (2011) Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann. Rheum. Dis.*, 70(5): 760–765.
26. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 2013;64:249–263.
27. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M, Olesinska M, Pokorny G, Rozman B, Schneider M, Vlachoyiannopoulos PG, Swaak A. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16:309–317.
28. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399–2406.
29. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008;121:S3–S8.

30. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012;176:708–719.
31. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senecal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331–2337.
32. Стигар М.В. Ефективність стандартного лікування хворих на ревматоїдний артрит залежно від рівня лептину / М.В. Стигар, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2013. – 3 (53). – С. 89–92.
33. Стигар М.В. Соматотипологічний патерн хворих на ревматоїдний артрит та осіб контрольної групи / М.В. Стигар, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2011. – № 46 (4). – С. 82–84.
34. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 9–27.
35. Чистик Т. Клинический потенциал atorvastatina в лечении и профилактике артериальной гипертензии / Т. Чистик // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 4 (42). – С. 89–92.
36. Шуба Н.М. Механизмы развития кардиоваскулярных поражений при ревматических болезнях и пути их коррекции / Н.М. Шуба // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 72–73.
37. Arnson Y. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity / Y. Arnson, Y. Shoenfeld, H.J. Amital // *Journal of Autoimmunity*. – 2010. – Vol. 34 (3). – P. 258–265.
38. Armstrong D. Obesity and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis / D. Armstrong, E. McCausland, A. Quinn // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 45. – P. 782–783.
39. Arts E. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients / E. Arts, J. Fransen, A. den Broeder // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74 (6). – P. 998–1003.
40. Aggarwal B. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword / B. Aggarwal // *Nature Reviews Immunology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 745–756.
41. Antohe J. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: Reduced incidence with anti-tumor necrosis factor α therapy / J. Antohe, A. Bili, J. Sartorius [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2012. – Vol. 64 (2). – P. 215–221.
42. Apostol A. A decrease in glucose production is associated with an increase in plasma citrulline response to oral arginine in normal volunteers / A. Apostol, J. Tayek // *Metabolism*. – 2003. – Vol. 52(11). – P. 1512–1516.
43. Aubry M. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / M. Aubry, H. Maradit-Kremers, M. Reinalda, C. Crowson, W. Edwards, S. Gabriel // *Journal Rheumatology*. – 2007. – Vol. 34. – P. 937–942.

44. Augustyniak R. Nitric oxide pathway as new drug targets for refractory hypertension / R. Augustyniak, G. Thomas, R. Victor [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2005. – Vol. 11. – P. 3307–3315.
45. Avina-Zubieta J. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. Avina-Zubieta, H. Choi, M. Sadatsafavi [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2008. – Vol. 59. – P. 1690–1697.
46. Avina-Zubieta J. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. Avina-Zubieta // *Annals of rheumatic diseases*. – 2012. – Vol. 71. – 1524–1529
47. Baghdadi L. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Baghdadi, R. Woodman, E. Shanahan // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (2). – e0117952.
48. Bai Y. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 89. – P. 77–84.
49. Bavenholm P. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men / P. Bavenholm, A. Proudler, P. Tornvall [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1422–1429.
50. Bergholm R. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis / R. Bergholm, M. Lirisalo-Repo, S. Vehkavaara [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22. – 1637–1641.
51. Birrell M. Impact of tobacco-smoke on key signaling pathways in the innate immune response in lung macrophages / M. Birrell, S. Wong, M. Catley [et al.] // *Journal of Cellular Physiology* – 2008. – Vol. 214 (1). – P. 27–37.
52. Bjornadal L. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden / L. Bjornadal, E. Baecklund, L. Yin [et al.] // *Rheumatology*. – 2002. – Vol. 29. – P. 906–912.
53. Böger R. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor / R. Böger, E. Ron // *Alternative Medicine Review* – 2005. – Vol. 10, N.1. – P. 14–23.
54. Borghi C Serum cholesterol levels, blood pressure response to stress and incidence of stable hypertension in young subjects with high normal blood pressure / C. Borghi, M. Veronesi, S. Bacchelli [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2004. – Vol. 22(2). – P. 265–272.
55. Brady S. The Role of Traditional Cardiovascular Risk Factors Among Patients with Rheumatoid Arthritis. / S. Brady, B. de Courten, C. Reid [et al.] // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 36 (1). – P. 34–40.
56. Brands M. Dietary Approaches to prevent and treat hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association/ M. Brands, S. Daniels [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 296–308.

57. Bremer A. Adipose Tissue Dysregulation in Patients with Metabolic Syndrome / A. Bremer, S. Devaraj, A. Afify // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96 (11). – P. 1782–8.
58. Burgers L. Longterm outcome of Rheumatoid Arthritis defined according to the 2010-classification criteria / L. Burgers, J. van Nies, L. Ho [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73 (2). – P. 428–32.
59. Burmester G. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease / G. Burmester, R. Panaccione, K. Gordon [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 72. – P. 517–524.
60. Burmester G. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel / G. Burmester, A. Lanas, L. Biasucci [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70 (5). – P. 818–822.
61. Carmona L. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists / L. Carmona, M. Descalzo, E. Perez-Pampin [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol. 66. – P. 880–885.
62. Cassone Faldetta M. L-arginine infusion decreases plasma total homocysteine concentrations through increased nitric oxide production and decreased oxidative status in Type II diabetic patients / M. Cassone Faldetta, O. Laurenti, G. Desideri [et al.] // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45 (8). – P. 1120–1127.
63. Scirè C. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register / Scirè C. [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – P. 1677–1682.
64. Celermajer D. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? / D. Celermajer // *Journal American College Cardiology*. – 1997. – Vol. 30. – P. 325–333.
65. Chambless A. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 / Chambless A. [et al.] // *American Journal Epidemiology*. – 1997. – Vol. 146 (6). – P. 483–494.
66. Charles-Schoeman C. Abnormal function of high density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis / Charles-Schoeman C. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2009. – Vol. 60. – P. 2870–2879.
67. Chimion L. Polymorbid patient who can help / L. Chimion, I. Клымас // *Сімейна медицина*. – 2015. – № 4. – P. 8–9.
68. Choi H. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / H. Choi, M. Hernan, J. Seeger [et al.] // *Lancet*. – 2002. Vol. 359. – P. 1173–1177.
69. Choy E. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions / E. Choy, N. Sattar // *Annals Rheumatic Diseases*. – Vol. 68 (4). – P. 460–469.

70. Chung C. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / C. Chung, J. Giles, M. Petri [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 41. – P. 535–544.
71. Chobanian Aram V. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / V. Aram Chobanian // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
72. Collins R. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context / R. Collins, R. Peto, S. MacMahon [et al.] // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 827–838.
73. Corrales A. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study / A. Corrales, C. González-Juanatey, M. Peiró [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73 – P. 722–727.
74. Cross M. Global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study / M. Cross, E. Smith, D. Hoy [et al.] *Annals Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – P. 1316 –1322.
75. Cruickshank K. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / K. Cruickshank, L. Riste, S.G. Anderson [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2085–2090.
76. Dandona P. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade / P. Dandona, S. Dhindsa [et al.] // *Hypertension*. – 2007. Vol. – 21. – P. 20–27.
77. Daneshmand N. Drug-disease interactions: losartan effect is not downregulated by rheumatoid arthritis / N. Daneshmand, R. Lewanczuk, A. Russell // *Journal Clinical Pharmacology*. – 2006. – Vol. 46. – P. 1344–1355.
78. Davis J. Use of Low-Dose Glucocorticoids and the Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis: What Is the True Direction of Effect? / J. Davis // *The Journal of Rheumatology*. – 2005. – Vol. 32 (10). – P. 1856–1862.
79. Del Rincon I. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / I. Del Rincon, K. Williams, M. Stern [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2001. – Vol. 44 (12). – P. 2737–2745.
80. Del Rincon I. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis / I. Del Rincon, G. Freeman, R. Haas [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – P. 3413–3423.
81. Dessein P. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis / P. Dessein, B. Joffe, A. Stanwix [et al.] // *Rheumatology*. – 2004. – Vol. 31. – P. 867–874.
82. Dessein P. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis / P. Dessein, B. Joffe // *Arthritis & Rheumatism*. – 2006. – Vol. 54. – P. 2765–2775.

83. Dessein P. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk / P. Dessein, G. Norton, M. Badenhorst [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 461849, 9 pages.
84. Dixon W. Reduction in the incidence of myocardial infarction in pts with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheum Biologics Register / W. Dixon, K. Watson // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 56. – P. 2905–2912.
85. Dimitris Tousoulis. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches // *European Heart Journal* (2016) 37, 1723–1735
86. Dong J. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials / J. Dong [et al.] // *American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 162. – P. 959–965.
87. Dregan A. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study / A. Dregan, J. Charlton, P. Chowienzyk // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 837–844.
88. Dougados M. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – P. 62–68.
89. Eder L. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study / *Arthritis Rheumatol*. – 2016. – 68(4):915–23
90. Eberth J. Importance of pulsatility in hypertensive carotid artery growth and remodeling / J. Eberth, V. Gresham, A. Reddy [et al.] // *Hypertension* – 2009. – Vol. 27 (10). – P. 2010–2021.
91. Eckel R. The metabolic syndrome / R. Eckel, M. Alberti, S. Grundy, Z. Zimmet // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9710). – P. 181–183.
92. Elliott W. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis / W. Elliott // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 992–996.
93. Esdaile J. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / J. Esdaile, M. Abrahamowicz, T. Grodzicky [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2001. – Vol. 44. – P. 2331–2337.
94. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 3035–3087
95. Evans M. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis/ Evans M. [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63 (5). – P. 1211–20.
96. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study // *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1466–1472
97. Ferrannini E. How to measure insulin sensitivity / E. Ferrannini, A. Mari // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 16. – P. 895–906.

98. Ferraz Amaro. Insulin resistance and rheumatoid arthritis / Ferraz Amaro [et al.] // *Reumatología clínica*. – 2011. – Vol. 7 (2). – P. 124–129
99. Firestein G. The T cell cometh: interplay between adaptive immunity and cytokine networks in rheumatoid arthritis / Firestein G. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol. 114. – P. 471–474.
100. Flammer A. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis / A. Flammer, I. Sudano, F. Hermann [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2262–2269.
101. Fontbonne A. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population. The Paris Prospective Study, 15-year follow up / A. Fontbonne, M. Charles, N. Thibault [et al.] // *Diabetologia*. – 1991. – Vol. 34. – P. 356–361.
102. Fushtey I.M. Problem of cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis / I.M. Fushtey, S.L. Podsevahina, A.I. Palamarchuk [et al.] // *Сучасні медичні технології*. – 2014. – №1. – P. 35–39.
103. Gabriel S. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years / S. Gabriel, C. Crowson, H. Kremers [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48. – P. 54–58.
104. Gabriel S. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / S. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – Vol. 11. – P. 229.
105. Gabriel S. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? / S. Gabriel // *Annals Rheumatic Disease*. – 2008. – Vol. 67. – P. 30–34.
106. Galle J. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress / J. Galle, K. Heermeier // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1999. – Vol. 14. – P. 2585–89.
107. Garcia-Bermudez M. Study of association of CD40-CD154 gene polymorphisms in Spanish rheumatoid arthritis pts / M. Garcia-Bermudez // *PLoS One*. – 2012. Vol. 7 (11). – e49214.
108. Giles J. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis / J. Giles, W. Post, R. Blumenthal [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63. – P. 3216–3225.
109. Giles J. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis / J. Giles, W. Post, R. Blumenthal // *Nature Clinical Practice Rheumatology*. – 2006. – Vol. 2(6). – P. 320–329.
110. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis / N. Goodson // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2002. – Vol. 14. – P. 115–120.
111. Goodson N. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis / N. Goodson, A. Silman, D. Pattison [et al.] // *Rheumatology*. – 2004. – Vol. 43. – P. 731–736.
112. Gonzalez-Gay M. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis / M. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin // *Arthritis & Rheumatism*. – 2005. – Vol. 35. – P. 8–17.

113. Gonzalez-Juanatey C. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with longstanding disease / C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, M. Gonzalez-Gay // *Arthritis Research & Therapy*. – 2011. – Vol. 13. – R. 101.
114. Gonzalez A. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population / A. Gonzalez, K. Maradit, C. Crowson [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 56. – P. 3583–3587.
115. Gonzalez-Gay M. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis / M. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, M. Lopez-Diaz [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Vol. 57. – P. 125–132.
116. Gulati AM. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study // *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (5):819–24.
117. Guy D. Rheumatoid Arthritis and Joint Replacement: Impact of Biologics / D. Guy, M. Tandon, C. Heidi [et al.] / *American Journal of Pharmacy Benefits*. – 2014. – Vol. 6 (6). – P. 256–264.
118. Han C. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / C. Han, D. Robinson, M. Hackett [et al.] // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 33 – P. 2167–72.
119. Hansen T. Predictive role of the night-time blood pressure / T. Hansen, Y. Li, J. Boggia [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 3–10.
120. Herbrig K. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells / K. Herbrig, S. Haensel, U. Oelschlaegel [et al.] // *Annals Rheumatic Disease*. – 2006. – Vol. 65. – P. 157–163.
121. Hiatt W. The role of hemodynamics and duplex ultrasound in the diagnosis of peripheral arterial disease / W. Hiatt, D. Jones // *Current Opinion in Cardiology*. – 1992. – Vol. 7. – P. 805–810.
122. Hollan I. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases / I. Hollan, P. Meroni, J. Ahearn [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2013. – Vol. 12. – P. 1004–1015.
123. Hung J. Treatment disparities and effect on late mortality inpatients with diabetes presenting with acute myocardial infarction: observations from the ACACIA registry / J. Hung, D. Brieger, J. Amerena [et al.] // *Medical Journal of Australia*. – 2009. – Vol. 191. – P. 539–543.
124. Hurlimann D. Antitumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann, A. Forster, G. Noll [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2184–2187.
125. Hyon K. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / K. Hyon, H. Choi, L. Soriano, [et al.] // *British Medical Journal*. – 2012. – Vol. 344. – d8190.
126. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online] 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf

127. Jacobsson L. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians / L. Jacobsson, W. Knowler, S. Pillemer [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 1993. – Vol. 36. – P. 1045–1053.
128. Jacobsson L. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis / Jacobsson L., Turesson C., Nilsson J. [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol. 66. – P. 670–675.
129. Jobgen W. Dietary L-arginine Supplementation Reduces Fat Mass in Diet-Induced Obese Rats / W. Jobgen // PhD Dissertation. – Texas A&M University. – 2007.
130. Jonsson S. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis / S. Jonsson // *Rheumatology*. – 2001. – Vol. 28 (12). – P. 2597–602.
131. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota // *Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 106 (1). – P. 1784–1792.
132. Kahlenberg J., Kaplan M. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus / J. Kahlenberg, M. Kaplan // *Annual Review of Medicine*. – 2013. – Vol. 64. – P. 249–263.
133. Kaplan N. Clinical hypertension / N. Kaplan. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. – 444 p.
134. Kitas G. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis / G. Kitas, N. Erb // *Rheumatology*. – 2003. – Vol. 42. – P. 607–613.
135. Klarenbeek N. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial / N. Klarenbeek, S. van der Kooij, T. Huizinga [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69. – P. 1342–1345.
136. Koh K. Differential metabolic effects of distinct statins / K. Koh, L. Sakuma, M. Quon // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 215. – P. 1–8.
137. Krause D. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis / D. Krause, B. Schleusser, G. Herborn [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2000. – Vol. 43. – P. 14–21.
138. Kristensen SL, et al. *Ann Rheum Dis* February 2015 Vol 74 No 2.
139. Kumeda Y. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis / Kumeda Y. [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2002. – Vol. 46 (6). – P. 1489–97.
140. Lago F. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines / F. Lago, R. Gómez, J. Conde [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2011. – Vol. 63 (8). – P. 1083–1090.
141. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
142. Libby P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. Ridker, G. Hansson // *Nature*. – 2011. – Vol. 473. – P. 317–325.

143. Lindhardtsen J. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study / J. Lindhardtsen, O. Ahlehoff, G. Gislason, [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70 (6). – P. 929–934.
144. Listing J. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment / J. Listing, K. Gerhold, A. Zink // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52. – P. 53–61.
145. Liu Y. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition / Y. Liu, J. Coresh, J. Eustace // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 451–459.
146. Maeda N. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi [et al.] // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50 (9). – P. 2094–2099.
147. McMahon M. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / M. McMahon, J. Grossman, J. FitzGerald [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2006. – Vol. 54 (8). – P. 2541–2549.
148. Maki-Petaja K. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / K. Maki-Petaja, F. Hall, A. Booth [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1185–1192.
149. Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage / Mancia G., Parati G. // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 894–900.
150. Mancia G. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. European Society of Cardiology (2013) 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. [et al.] // *Hypertension*. – Vol. 25 (6). – P. 1105–1187.
151. Ängla Mantel. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome / *Eur Heart J* (2015) 36 (48): 3413–3422.
152. Mason J. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions / J. Mason, P. Libby // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – P. 482–U102.
153. Mason J. Rheumatic diseases and the cardiovascular system / J. Mason. – Philadelphia: Elsevier, 2014.
154. Matsuzawa Y. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 24 (1). – P. 29–33.
155. McCarey D. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial / D. McCarey, I. McInnes, R. Madhok [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 2015–2021.

156. Meek IL. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *Musculoskelet Disord*. 2014 Apr 29;15:142. doi: 10.1186/1471-2474-15-142.
157. Metsios G. New resting energy expenditure prediction equations for patients with rheumatoid arthritis / G. Metsios, A. Stavropoulos-Kalinoglou, V. Panoulas [et al.] // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 500–506.
158. Meune C. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune, E. Touze, L. Trinquart // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48 (10) – P. 1309–1313.
159. Michael D. The obesity epidemic and rheumatoid arthritis / *curr rheum*, 2016.
160. Mikuls T. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry / T. Mikuls // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 101–109.
161. Mitchel L. EULAR updates cardiovascular-disease risk recommendations / L. Mitchel // *Expert analysis from the EULAR 2015 Annual Congress*.
162. Mohler E. Peripheral Arterial Disease. Identification and Implications / E. Mohler // *Archive Internal Medicine*. – 2003. – Vol.163. – P. 2306–2314.
163. F. Montecucco. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis? *Rheumatology* 2009;48:11–22.
164. Muller J. Circadian variation in cardiovascular events / J. Muller // *American Journal Hypertension*. – 1999. – Vol. 12. – P. 35–42.
165. Myasoedova E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, C. Crowson, H. Kremers [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – Vol. 70 – P. 482–487.
166. Myasoedova E. Longterm Blood Pressure Variability in Patients with Rheumatoid Arthritis and Its Effect on Cardiovascular Events and All-cause Mortality in RA: A Population-based Comparative Cohort Study / E. Myasoedova // *The journal of rheumatology*. – 2014. – Vol. 41 (8). – P. 1638–1644.
167. Lucotti P. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients / P. Lucotti, E. Setola, L. Monti [et al.] // *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism*. – 2006. – Vol. 291 (5). – P. 906–912.
168. Naranjo A. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo, T. Sokka, M. Descalzo [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008 – Vol. 10 (2). – R30.
169. Novotný D. Adiponectin: A Perspective Adipose Tissue Marker with Anti-inflammatory and Antiatherogenic Potential, Lipoproteins – Role in Health and Diseases / D. Novotný, H. Vavrková, D. Karásek [et al.] – *InTech, Rijeka, Croatia*, 2012.

170. Ngian et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis-an emerging association? *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:237.
171. Nadareishvili Z. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study / *Arthritis Rheum.* 2008;59(8):1090-6.
172. Panoulas V. Galectin-2 (LGALS2) 3279C/T polymorphism may be independently associated with diastolic blood pressure in patients with rheumatoid arthritis / V. Panoulas, K. Douglas, J. Smith [et al.] // *Clinical Experimental Hypertension.* – 2009. – Vol. 31. – P. 93–104.
173. Panoulas V. Hypertension in rheumatoid arthritis / V. Panoulas, G. Metsios, A. Pace [et al.] // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1286–1298.
174. Panoulas V. Polymorphisms of the endothelin-1 gene associate with hypertension in patients with rheumatoid arthritis / V. Panoulas, K. Douglas, J. Smith [et al.] // *Endothelium.* – 2008. – Vol. 15. – P. 203–212.
175. Panoulas V. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V. Panoulas, K. Douglas, H. Milionis [et al.] // *Rheumatology.* – 2007. – Vol.46 (9) – P. 1477–1482.
176. Toms T. A susceptibility genes associate with lipid / T. Toms, R. Panoulas // *Annals Rheumatic Diseases.* – 2011. – Vol. 70 (6). – P. 1025–1032.
177. Park Y. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound / Y. Park [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2002. – № 46 (7). – P. 1714–1719.
178. Park Y. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis / Y. Park, S. Lee, W. Lee [et al.] // *Rheumatology.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1701–1704.
179. Patrick H. Adiponectin and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis / P. Dessein, L. Tsang, A. Solomon [et al.] // *Mediators of Inflammation* Volume. – 2014. – Article ID 358949, 10 pages.
180. Patrick H. Independent associations of total and high molecular weight adiponectin with cardiometabolic risk and surrogate markers of enhanced early atherogenesis in black and white patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / H. Patrick, A. Woodiwiss, G. Norton [et al.] // *Arthritis Research & Therapy* – 2013. – Vol. 15. – P. 128
181. Perk J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / Perk J., G. DeBacker, H. Gohlke [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33 (13). – P. 1635–701.
182. Peters MJ. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study / Peters MJ // *Arthritis Rheum.* – 2009. – № 61(11). – P. 1571–9.
183. Peters M. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M. Peters, D. Symmons, D. McCarey // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2010. – Vol. 69. – P. 325–331.

184. Petrović V. Nitric oxide regulates mitochondrial re-modelling in interscapular brown adipose tissue: ultrastructural and morphometric-stereologic studies / V. Petrović, A. Korać, B. Buzadžić [et al.] // *Journal Microscopy*. – 2008. – Vol. 232 (3). – P. 542–548.
185. Piatti P. Long term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in Type 2 diabetic patients / P. Piatti [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24 (5). – P. 875–880.
186. Pignoli P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1399–1406.
187. Piller L. Validation of Heart Failure Events in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Participants Assigned to Doxazosin and Chlorthalidone / L. Piller, B. Davis, J. Cutler [et al.] // *Current Control Trials Cardiovascular Medicine*. – 2002. – Vol. 3. – P. 10.
188. Popa C. The role of TNF- in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk / C. Popa, M. Netea, P. van Riel [et al.] // *Journal Lipid Research*. – 2007. – Vol. 48. – P. 751–62.
189. Prasad M. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease / M. Prasad, J. Hermann, S. Gabriel [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 12. – P. 168–176.
190. Protogerou A. Arterial hypertension assessed “out-of-office” in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated “white coat” phenomenon / A. Protogerou [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2013. – Vol. 15. – R142.
191. Reaven G. Relationship between insulin resistance and hypertension / G. Reaven // *Diabetes Care*. – 1991. – Vol. 4. – P. 33–38.
192. Roland Klingenberg, Thomas F. Lüscher; Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: two cousins engaging in a dangerous liaison. *Eur Heart J* 2015; 36 (48): 3423–3425.
193. Rollefstad S. Treatment to lipid targets in patients with inflammatory joint diseases in a preventive cardio-rheuma clinic / S. Rollefstad, T. Kvien, I. Holme [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 12 (72). – P. 1968–1974.
194. Ronda N. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / N. Ronda [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73 (3). – P. 609–615.
195. Robertson J. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm / J. Robertson, M. Peters, I. McInnes // *Natural Review Rheumatology*. – 2013. – Vol. 9. – P. 513–523.
196. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis / P. Libby // *American Journal Medicine*. – 2008. – Vol. 121. – P. 21–31.
197. Roman MJ. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006;144 (4):249–56.

198. Sander L. Statin therapy in lupus-mediated atherogenesis: two birds with one stone? / L. SanderYanice, V. Mendez-Fernandez, E. Stroes [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70 (2). – P. 245–248.
199. Sasaki J. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism / J. Sasaki, M. Iwashita, S. Kono [et al.] // *Journal Atherosclerosis Thrombosis*. – 2006. – Vol. 13. – P. 123–129.
200. Schnabel R. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study / R. Schnabel, C. Messow, E. Lubos [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29 (5). – P. 649–657.
201. Sega R. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study / R. Sega, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 – P. 1777–1783.
202. Semb A. et al. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice / A. Semb // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – P. 1284–1288.
203. Semb A. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease / A. Semb, K. Tore, A. David [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64 (9). – P. 2836–2846.
204. Semb A. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS) Study / A. Semb, T. Kvien, A. Aastveit [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69. – P. 1996–2001.
205. Schoenfeld SR. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study // *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1315-20
206. Shaper A. Alcohol intake and mortality in middle aged men with diagnosed coronary heart disease / A. Shaper, S. Wannamethee // *Heart*. – 2000 – Vol. 83 (4). – P. 394–399.
207. Zhang J. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / J. Zhang [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – P. 1301–1308.
208. Сіренко О.Ю. Фактори кардіоваскулярного ризику у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією в залежності від маси тіла / О.Ю. Сіренко // *Медичні перспективи*. – 2014. – Том XIX/4. – С. 112–120.
209. Курята О.В. Субклінічні прояви атеросклерозу, функціональний стан ендотелію та жорсткість судин у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом / О.В. Курята, О.Ю Сіренко // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2014. – Том 14, № 3 (47). – С. 89–96.
210. Курята О.В. Вплив L-аргініну на ендотеліальну функцію судин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом / О.В. Курята, О.Ю. Сіренко // *Український медичний часопис*. – № 5 (103). – С. 64–66.

211. Курята О.В. Добовий профіль артеріального тиску, ліпідний спектр крові у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом та ефективність застосування аторвастатину / О.В. Курята, О.Ю. Сиренко // Сімейна медицина. – 2015. – № 3 (59). – С. 155–159.
212. Курята А.В. Уровень инсулинорезистентности, адипонектина у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом, их динамика в условиях коррекции эндотелиальной дисфункции / А.В. Курята, О.Ю. Сиренко // Медицина. – 2015. – № 2 (152). – С. 28–33.
213. Курята О.В. Субклінічний атеросклероз та кардіоваскулярний ризик, інсулінорезистентність, рівень адипонектину при сполученні ревматоїдного артриту з артеріальною гіпертензією / О.В. Курята, О.Ю. Сиренко // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 4 (62). – С. 30–38.
214. Kuryata O. Oral L-arginine supplementation effects on cardiometabolic factors in hypertensive patients with rheumatoid arthritis and its relationship with body mass index / O. Kuryata, O. Sirenko // Journal of Nutritional Therapeutics. – 2015. – № 4. – P. 44–49.
215. Курята О.В., Нода О.Ю., Лисунець Т.К. Фактори ризику та субклінічні прояви атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак // Український ревматологічний журнал. – 2011. – № 3 (45).
216. Курята О.В. Ризик розвитку та особливості нефропатії у хворих на системну склеродермію / О.В. Курята, Т.К. Лисунець, І.Л. Караванська, В.В. Семенов // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 3. – С. 17–23.
217. Абрагамович О.О. Артеріальна гіпертензія та системний червоний вовчак: ще один погляд на проблему (огляд сучасної літератури та опис клінічних випадків) // Український ревматологічний журнал. – 2012.
218. Кобиляк Н.М. Патолофізіологічна роль адипонектину в розвитку ожиріння та супутніх захворювань / Н.М. Кобиляк [и др.] Світ медицини та біології. – 2013. – № 3(40) – С. 81–87.

Наукове видання

КУРЯТА Олександр Вікторович,
СІРЕНКО Оксана Юріївна

**КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК
ТА РЕВМАТОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**
(кардіоревматологічний синдром)

монографія

Відповідальна за випуск О.В. Вінниченко
Макет та верстка Misheal_D

Здано на складання 20.05.17. Підписано до друку 29.05.17.
Формат 60х90/16. Папір офсетний. Гарнітура SchoolBookC.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 5,5. Тираж 100 прим. Замовлення №08/17.

Видавець і виготовлювач видавництво «ГЕРДА»,
49000, м. Дніпро, пр. Д. Яворницького, 60
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №397 від 03.04.2001
[www. book-shop.in.ua](http://www.book-shop.in.ua)

ISBN 978-617-7097-74-6

