

Субклінічні ознаки атеросклеротичного ремоделювання судин артеріального русла у хворих на ревматоїдний артрит

І. М. Фуштей*^F, О. В. Ткаченко^{A,B,C,E}, С. Л. Подсевахіна^D, О. І. Паламарчук^E

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, атеросклероз, артеріальні судини, кардіоваскулярний ризик.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 362–367

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188882

*E-mail: I_Fushtey@ukr.net

Мета роботи – вивчити структурно-функціональний стан артеріальної стінки у хворих на ревматоїдний артрит (РА) залежно від тривалості захворювання, серопозитивності за ревматоїдним фактором (РФ)/антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) та активності захворювання.

Матеріали та методи. Обстежили 82 пацієнтів з РА: 19 чоловіків (23,1 %) і 63 жінки (76,9 %), середній вік становив $37,6 \pm 5,1$ року. Група контролю – 30 клінічно здорових осіб. Усім пацієнтам вимірювали діаметр і товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) загальних сонних артерій (ЗСА), розраховували індекс жорсткості.

Результати. 47,5 % (n = 39) пацієнтів мали РА з тривалістю анамнезу хвороби менше ніж 3 роки, у 52,5 % хворих (n = 43) тривалість РА перевищувала 3-річний період. У 48 (58,5 %) хворих виявили РФ/АЦЦП-серопозитивний варіант РА, у 34 (41,5 %) пацієнтів – РФ/АЦЦП-серонегативний варіант захворювання. Серед усіх обстежених хворих із РА найвищі значення товщини КІМ ЗСА виявили в пацієнтів із тривалим (понад 3 роки) анамнезом РФ/АЦЦП – серопозитивного РА; у хворих цієї групи також визначили вищий індекс жорсткості ЗСА, що характеризує локальну (каротидну) ригідність судинної стінки. Кореляційний аналіз виявив наявність прямих зв'язків між DAS28 і КІМ ЗСА, тривалістю РА та індексом жорсткості ЗСА, товщиною КІМ ЗСА, а також між величиною КІМ ЗСА і рівнем РФ, АЦЦП, що показує істотний внесок активності та тривалості перебігу аутоімунного запалення при РА у зміну архітекtonіки судинної стінки.

Висновки. Результати свідчать про наявність у хворих на РА без серцево-судинних захворювань субклінічного ураження ЗСА, більш вираженого при тривалому перебігу (понад 3 роки) серопозитивного за РФ/АЦЦП варіанті захворювання.

Ключевые слова:

ревматоидный артрит, атеросклероз, артериальные сосуды, кардиоваскулярный риск.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 362–367

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188882

*E-mail: I_Fushtey@ukr.net

Субклинические признаки атеросклеротического ремоделирования сосудов артериального русла у больных с ревматоидным артритом

И. М. Фуштей, О. В. Ткаченко, С. Л. Подсевахина, А. И. Паламарчук

Цель работы – изучить структурно-функциональное состояние артериальной стенки у больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от длительности заболевания, серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ)/антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) и активности заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 82 пациента с РА: 19 мужчин (23,1 %) и 63 женщины (76,9 %), средний возраст – $37,6 \pm 5,1$ года. Группу контроля составили 30 клинически здоровых лиц. Всем пациентам проводили измерение диаметра и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА), рассчитывали индекс жесткости.

Результаты. 47,5 % (n = 39) пациентов имели РА с длительностью анамнеза болезни менее 3 лет, у 52,5 % больных (n = 43) длительность РА превышала 3-летний период. У 48 (58,5 %) больных имел место РФ/АЦЦП-серопозитивный вариант РА, у 34 (41,5 %) пациентов – РФ/АЦЦП-серонегативный вариант заболевания. Среди всех обследованных больных с РА наиболее высокие значения толщины КИМ ОСА отмечены у пациентов с длительным (более 3 лет) анамнезом РФ/АЦЦП-серопозитивного РА; у больных этой группы также определен более высокий индекс жесткости ОСА, характеризующий локальную (каротидную) ригидность сосудистой стенки. Корреляционный анализ показал наличие прямых связей между DAS28 и КИМ ОСА, длительностью РА и индексом жесткости ОСА, толщиной КИМ ОСА, а так же между величиной КИМ ОСА и уровнем РФ, АЦЦП, что отражает существенный вклад активности и длительности течения аутоиммунного воспаления при РА в изменения архитектоники сосудистой стенки.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных РА при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний субклинического поражения ОСА, более выраженного при длительном течении (более 3 лет) серопозитивного по РФ/АЦЦП варианта заболевания.

Key words:

rheumatoid arthritis, arteriosclerosis, arterial vessels, cardiovascular risk.

Pathologia 2019; 16 (3), 362–367

Subclinical features of atherosclerotic remodeling of arteries in patients with rheumatoid arthritis

I. M. Fushtei, O. V. Tkachenko, S. L. Podsevakhina, O. I. Palamarchuk

The aim of the research – to study the structural-functional state of artery walls in patients with rheumatoid arthritis depending of disease duration, seropositivity for rheumatoid factor/ cyclic citrullinated peptide antibodies, disease activity.

Materials and methods. 82 patients with rheumatoid arthritis were investigated: 19 men (23.1 %) and 63 women (76.9 %), the average age of whom was (37.6 ± 5.1) years old. The control group consisted of 30 apparently healthy persons. In all the patients measurements of diameter and thickness of intima-media complex of common carotid arteries were carried out, the stiffness index was calculated.

Results. 47.5 % ($n = 39$) of patients had rheumatoid arthritis with the present illness duration less than 3 years, in 52.5 % of patients ($n = 43$) the duration of rheumatoid arthritis was more than 3 years. In 48 (58.5 %) of patients rheumatoid factor/cyclic citrullinated peptide antibodies were present – seropositive variant of rheumatoid arthritis, in 34 (41.5 %) patients – rheumatoid factor/cyclic citrullinated peptide antibodies seronegative variant of the disease. Within all investigated patients with rheumatoid arthritis the highest rates of intima-media thickness complex of common carotid arteries were detected in patients with longer-term (more than 3 years) present illness rheumatoid factor/cyclic citrullinated peptide antibodies of seropositive rheumatoid arthritis; in patients of this group higher stiffness index of common carotid arteries was also detected that characterizes the local (carotid) rigidity of artery wall.

Correlation analysis showed the existence of direct relationship between DAS28 and intima-media complex of common carotid arteries, the duration of rheumatoid arthritis and stiffness index of intima-media complex of common carotid arteries, and also between their size and the level of rheumatoid factor, cyclic citrullinated peptide antibodies, which shows the substantial contribution of activity and duration of autoimmune inflammation course in rheumatoid arthritis to changes of common carotid arteries architectonics.

Conclusions. The data obtained demonstrate the existence of subclinical lesion of common carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis and absence of cardiovascular diseases, more significant in long-term course (more than 3 years) of seropositive for rheumatoid factor/ cyclic citrullinated peptide antibodies disease variant.

Медико-соціальна значущість ревматоїдного артриту (РА) зумовлена чималою поширеністю та важким перебігом захворювання, що неухильно прогресує, ранньою інвалідизацією, скороченням тривалості життя хворих, а також відсутністю позитивної динаміки серцево-судинної захворюваності та смертності при РА, незважаючи на вагомий досягнення в їхньому зниженні в загальній популяції протягом останніх десятиліть [1,2]. Серед причин високого кардіоваскулярного ризику (КВР) у хворих на РА вирізняють сукупність факторів, що включають накопичення традиційних факторів ризику (ТФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ), персистенція хронічного аутоімунного запалення, тривалу терапію базисними протизапальними препаратами (БПЗП) і високу поширеність коморбідних станів [3,4]. Незважаючи на дослідження багатьох вітчизняних і закордонних вчених, питання патофізіологічних механізмів розвитку та прогресування ССЗ при РА залишаються предметом наукових дискусій [5,6].

Результати досліджень свідчать: якщо маніфестацію клінічного атеросклерозу (стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ), ураження мозкових і периферичних артерій) спостерігають приблизно у 20–25 % пацієнтів із РА [2], то субклінічні його прояви, що включають дисфункцію ендотелію, зниження еластичності дрібних і великих судин, підвищення судинної резистентності, збільшення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій і формування атеросклеротичних бляшок, реєструють у 35–50 % цих хворих [7,8]. Встановлено, що в пацієнтів із РА стандартизований коефіцієнт смертності від серцево-судинних катастроф (ІМ, інсульту та раптової серцевої смерті) підвищений у 1,5 раза порівняно з загальною популяцією [9]. Ці дані дають можливість розглядати кардіоваскулярну патологію як один із позасуглобових проявів РА [8], наявність якої позиціонується як предиктор несприятливого прогнозу в таких хворих [10].

Дослідженнями останніх років встановлена залежність між частотою виникнення серцево-су-

динних ускладнень і процесами ремоделювання артеріального русла, що включають порушення пружно-еластичних і структурно-функціональних властивостей судинної стінки, а зниження податливості та збільшення жорсткості артеріального річища позиціонується як незалежний чинник ризику розвитку ССЗ [11,12]. Однак при РА патогенетичні механізми формування артеріальної ригідності потребують уточнення у зв'язку з недостатньою вивченістю та суперечливістю даних.

Важливість оцінювання предикторів атеросклерозу й ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при РА не викликає сумнівів, особливо враховуючи відсутність дотепер загальної стратегії з контролю та запобігання кардіоваскулярним ускладненням, що передбачає ранній моніторинг як ТФР, так і індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Мета роботи

Вивчити структурно-функціональний стан артеріальної стінки у хворих на РА залежно від тривалості захворювання, серопозитивності за ревматоїдним фактором (РФ)/антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) та активності захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети на базі ревматологічного відділення КНП «Міська лікарня № 10 ЗМП» обстежили 82 пацієнтів. Усі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Середній вік хворих становив $37,6 \pm 5,1$ року. Обстежили 19 чоловіків (23,1 %) і 63 жінки (76,9 %), тобто переважали жінки (1:3), що відповідає даним фахової літератури про статевий диморфізм хворих на РА [1]. Діагноз РА встановили за класифікаційними критеріями American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) (2010).

Кількісне оцінювання активності РА здійснили, використавши індекс DAS 28 (Disease Activity Score),

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на РА (n = 82)

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Стать, ч/ж, n (%)	19 (23,1) / 63 (76,9)
Вік, роки (M ± m)	37,6 ± 5,1
Загальний холестерин, ммоль/л (Me [25Q;75Q])	4,2 [3,7; 5,1]
ЛПВЩ, ммоль/л (Me [25Q; 75Q])	1,62 [1,23;1,89]
ЛПНЩ, ммоль/л (Me [25Q; 75Q])	2,4 [2,29; 3,14]
Індекс атерогенності, ум. од. (Me [25Q; 75Q])	2,6 [1,7; 3,1]
КВР за шкалою SCORE, n (%): низький / помірний / високий / дуже високий	17 (21,5) / 52 (63) / 13 (15,5) / 0
Тривалість РА, місяці (Me [25Q; 75Q])	28,6 [9,1; 47,8]
Позасуглобові прояви, n (%)	62 (75,4)
ВАШ біль, мм (Me [25Q; 75Q])	59,2 [48,0; 64,9]
DAS 28, бали (Me [25Q; 75Q])	5,2 [4,2; 6,6]
ШОЕ, мм/ч (Me [25Q; 75Q])	41,6 [33,5; 49,6]
СРБ, мг/мл (Me [25Q; 75Q])	21,8 [15,7; 28,3]
Імунологічний субтип РА (за РФ і/або АЦЦП), n (%): негативний / позитивний	34 (41,5) / 48 (58,5)

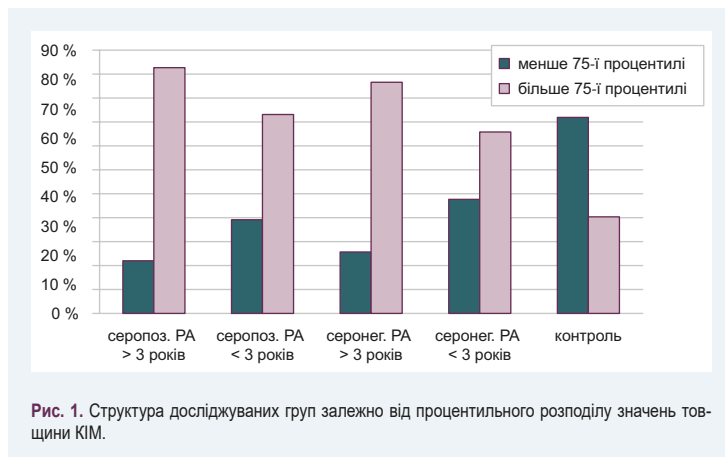


Рис. 1. Структура досліджуваних груп залежно від перцентильного розподілу значень товщини КІМ.

що рекомендований EULAR. Розраховували індекс DAS 28 за формулою:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times (t\ 28) + 0,28 \times (\text{ЧПС 28}) + 0,70 \times \ln(\text{ШОЕ}) + 0,014 \times 3\text{СЗ},$$

де t 28 – кількість суглобів, що болять, із 28 суглобів; ЧПС 28 – кількість суглобів із набряком із 28 суглобів.

Візуалізацію загальних сонних артерій виконували, використовуючи метод дуплексного сканування в М- і В-режимах після 10-хвилинного відпочинку пацієнта на ультразвуковому комплексі ULTIMAPRO-30, що оснащений лінійним датчиком 7,5 МГц. У М-режимі вимірювали діаметр просвіту загальної сонної артерії (ЗСА) в систолу та діастолу, для порівняння між групами вираховували середнє значення, що дорівнює сумі систолічного й діастолічного діаметрів.

Вимірювання товщини КІМЗСА здійснювали у В-режимі відповідно до стандартного протоколу на трьох рівнях судинного річища та білатерально: у проксимальній, медіальній і дистальній точках протягом 1 см від біфуркації по задній стінці загальної сонної артерії з обох боків. Надалі розраховували середню товщину КІМ як середнє з усіх 12 вимірювань.

За рекомендаціями ASE Consensus Statement [13], для оцінювання товщини КІМ використовували середні значення, що отримані в carotid Atherosclerosis

Progression Study [13]. Показники понад 75-й перцентиль у відповідній віковій групі вважали високими, вони відповідали збільшенню КВР [14]. Для оцінювання структурно-функціональних властивостей ЗСА визначали індекс жорсткості (stiffness index β), який характеризує локальну ригідність судинного річища. Індекс жорсткості обраховували за формулою:

$$\beta = \log(\text{САТ/ДАТ}) / (\Delta\text{Д/Д}) \text{ (ум. од.)},$$

де Д – діаметр ЗСА в діастолу; $\Delta\text{Д}$ – різниця діаметрів ЗСА в систолу і діастолу; САТ – систолічний артеріальний тиск (АТ); ДАТ – діастолічний АТ.

Група контролю – 30 практично здорових осіб віком $38,8 \pm 4,7$ року (25 (85,5 %) жінок і 5 (14,5 %) чоловіків).

Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи пакет прикладних програм PSPP (version 1.0.1, GNU Project, 1988–2017). У процесі аналізу використовували методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики. Характер розподілу варіант визначали за критерієм Колмогорова–Смирнова, рівність генеральних дисперсій контролювали за допомогою F-критерію Фішера. Результати, що одержали, наведені як середні значення (M) \pm стандартне відхилення (s) у разі нормального розподілу змінних або медіани (Me) з інтерквартильним розмахом 25–75 перцентиль [25Q; 75Q] при розподілі, що відмінний від нормального. Для оцінювання взаємозв'язку між кількісними параметрами застосовували метод рангової кореляції Спірмена (r).

Результати

Серед 82 пацієнтів із РА 47,5 % (n = 39) мали РА з тривалістю анамнезу хвороби менше ніж 3 роки, у 52,5 % хворих (n = 43) тривалість РА перевищувала 3-річний період (табл. 1).

У 48 (58,5 %) хворих виявили РФ/АЦЦП-серопозитивний варіант РА, у 34 (41,5 %) пацієнтів – РФ/АЦЦП-серонегативний варіант захворювання. DAS 28 становив 5,2 [4,2; 6,6] бала, тобто в пацієнтів видзначали помірний і високий ступінь активності РА. Загальний стан здоров'я за 100-мм візуальною аналоговою шкалою становив 59,2 [48,0; 64,9] мм. Як базисну протизапальну терапію хворі на РА отримували метотрексат (10,0–15,0 мг/тиждень), серед них 58 % пацієнтів на тлі метотрексату приймали системні глюкокортикостероїди (метилпреднізолон у середній дозі $16,5 \pm 4,5$ мг/добу). Серед пацієнтів, які були залучені в дослідження, у 13 (15,5 %) хворих встановили обтяжений за ССЗ сімейний анамнез. Під час оцінювання за шкалою SCORE у 63,0 % і 21,5 % хворих встановили помірний (n = 52) або низький (n = 17) КВР відповідно, що не суперечить даним епідеміологічних досліджень, які виконані в популяції хворих на РА [3]. У всіх пацієнтів із РА без клінічних проявів ССЗ показники ліпідного спектра крові були в межах референтних значень, що визначаються як нормальні або «цільові».

Аналіз результатів вимірювань товщини КІМ загальної сонної артерії показав статистично значуще збільшення товщини КІМ у всіх групах хворих на РА порівняно з контролем. Встановили, що частка

Таблиця 2. Порівняльна характеристика структурно-функціональних показників ЗСА у хворих на РА залежно від тривалості захворювання та серопозитивності за РФ/АЦЦП (n = 82)

Показник (одиниці вимірювання)	Контроль (n = 30)	Серонегативний РА (n = 34)		Серопозитивний РА (n = 48)	
		Менше ніж 3 роки (n = 16)	Понад 3 роки (n = 18)	Менше ніж 3 роки (n = 23)	Понад 3 роки (n = 25)
Діаметр ЗСА (мм)	6,0 [5,4; 6,7]	6,0 [5,6; 6,4]	5,9 [5,3; 6,6]	5,8 [5,4; 6,6]	6,0 [5,3; 6,9]
$p_{1-2} = 0,087$; $p_{1-4} = 0,062$; $p_{2-3} = 0,056$; $p_{2-4} = 0,075$; $p_{3-5} = 0,085$; $p_{4-5} = 0,081$					
Товщина КІМ ЗСА (мм)	0,56 [0,5; 0,7]	0,71 [0,58; 0,91]	0,88 [0,65; 1,04]	0,84 [0,62; 0,98]	0,99 [0,68; 1,18]
$p_{1-2} = 0,012$; $p_{1-4} = 0,004$; $p_{2-3} = 0,038$; $p_{2-4} = 0,041$; $p_{3-5} = 0,018$; $p_{4-5} = 0,001$					
Індекс жорсткості (ум.од)	3,6 [2,8; 4,9]	4,8 [3,9; 5,8]	6,5 [5,9; 8,1]	5,6 [4,9; 6,8]	7,2 [5,7; 9,3]
$p_{1-2} = 0,014$; $p_{1-4} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,003$; $p_{2-4} = 0,022$; $p_{3-5} = 0,008$; $p_{4-5} = 0,005$					

пацієнтів із РА, товщина КІМ ЗСА яких перевищувала значення 75 перцентилі, що відповідає високому КВР, становила 74 % (n = 61) і була значущо вища, ніж у групі здорових осіб – 33 % (n = 21) (рис. 1).

У хворих із серонегативним за РФ/АЦЦП варіантом РА спостерігали збільшення частоти виявлення потовщення КІМ ЗСА зі збільшенням тривалості захворювання. Так, якщо при анамнезі хвороби менше ніж 3 роки потовщення КІМ ЗСА виявлені у 62 % хворих, то при тривалості РА понад 3 роки подібні зміни визначили у 79 %, що на 29 % і 46 % (p < 0,001) відповідно частіше, ніж у групі контролю. Максимальна частота потовщення КІМ ЗСА (84 % хворих) визначена при тривалості РФ/АЦЦП-серопозитивного РА понад 3 роки, що на 16 % (p < 0,001) перевищувало частку пацієнтів із тривалістю РА менше ніж 3 роки, і в середньому на 6,5 % (p < 0,05) діагностована частіше, ніж у хворих при аналогічній тривалості серонегативного за РФ/АЦЦП варіанта захворювання.

Вивчаючи структурно-функціональні показники ЗСА у хворих РА з різними клініко-імунологічними варіантами та тривалістю захворювання, статистично значущі зміни діаметра ЗСА не виявили (табл. 2).

При РФ/АЦЦП-серонегативному РА середньогрупове значення товщини КІМ у хворих із тривалістю захворювання менше ніж 3 роки були на 19,3 % (p = 0,038) менше ніж відповідний показник у хворих з анамнезом хвороби понад 3 роки, на 21,1 % (p = 0,012) перевищуючи показник у групі контролю. У групі хворих із серопозитивним за РФ/АЦЦП варіанті з тривалістю РА менше ніж 3 роки відбувалося збільшення КІМ ЗСА в середньому в 1,5 раза (p = 0,004) порівняно з контролем, середнє групове значення цього показника було на 16 % (p = 0,001) менше, ніж у хворих з анамнезом хвороби понад 3 роки.

Серед усіх обстежених хворих на РА найбільше значення товщини КІМ ЗСА (0,99 [0,68; 1,18] мм) виявили в пацієнтів із тривалим (понад 3 роки) анамнезом РФ/АЦЦП-серопозитивного РА, що в середньому на 12 % (p = 0,018) перевищувало показник у хворих з аналогічним за тривалістю анамнезом серонегативного за РФ/АЦЦП варіанта захворювання.

Визначення індексу жорсткості ЗСА (stiffness index β) у хворих із тривалістю серонегативного захворювання менше ніж 3 роки показало його збільшення в середньому на 25,3 % (p = 0,014) порівняно з контролем і на 35,7 % (p = 0,008) щодо групи РФ/АЦЦП-серопозитивних пацієнтів. При тривалості РФ/АЦЦП-серопозитивного варіанта РА понад 3 роки цей показник в 1,3 раза (p = 0,005) перевищував його зна-

чення у групі хворих з анамнезом хвороби менше ніж 3 роки і в середньому на 18 % (p = 0,008) був вищим, ніж у хворих із такою самою тривалістю серонегативного РФ/АЦЦП варіанта захворювання.

Обговорення

Науково-практичний інтерес вивчення структурно-функціональних властивостей судинного русла при РА визначається наявністю доволі тривалого субклінічного періоду процесу його ремоделювання при атерогенезі, що визначає можливість діагностики та корекції виявлених порушень на доклінічному етапі. Одним із загальноприйнятих підходів до вивчення ранніх стадій атеросклерозу та структурних змін великих судин у клінічних умовах є вимірювання товщини КІМ ЗСА [13,15]. За даними популяційних досліджень, збільшення товщини КІМ сонних артерій є прогностичним фактором серцево-судинних ускладнень [14,16].

Результати свідчать про наявність у хворого на РА патологічного ремоделювання ЗСА, які характеризуються збільшенням товщини комплексу КІМ та індексу жорсткості ЗСА, що прогресує зі збільшенням тривалості захворювання. Крім того, встановлено, що найбільші зміни показників, що характеризують локальну жорсткість ЗСА, є у хворих серопозитивних за РФ/АЦЦП варіантом захворювання.

З огляду на те, що в клінічному аспекті найбільш стабільним маркером активності запалення при РА є СРБ, оцінювали його вміст у сироватці крові хворих із різними клініко-імунологічними варіантами та тривалістю РА. У хворих із тривалістю серопозитивного варіанта РА менше ніж 3 роки встановлена вища сироваткова концентрація СРБ порівняно з серонегативним РА (8,1 [7,8; 13,3] мг/л, p = 0,042). Визначення рівня СРБ у сироватці крові хворих із серонегативним за РФ/АЦЦП РА показало значущо більшу концентрацію СРБ при анамнезі хвороби понад 3 роки, яка в середньому на 28,6 % (p = 0,05) перевищувала його вміст у хворих із тривалістю захворювання менше ніж 3 роки. При тривалості серопозитивного за РФ/АЦЦП варіанта РА понад 3 роки вміст СРБ був в 1,3 раза (p = 0,05) більше показника у групі пацієнтів з анамнезом хвороби менше ніж 3 роки і в 1,6 раза (p = 0,001) вище, ніж у хворих з аналогічною тривалістю серонегативного варіанта РА.

Результати кореляційного аналізу показали наявність прямих зв'язків між DAS28 і товщиною КІМ ЗСА (r = 0,45, p = 0,008), тривалістю РА та індексом жорсткості ЗСА (r = 0,48, p = 0,028), товщиною КІМ ЗСА (r = 0,51, p = 0,04). Також виявлено кореляцію вели-

чини КІМ ЗСА з рівнем РФ і АЦЦП ($r = 0,49$, $p = 0,04$ і $r = 0,45$, $p = 0,003$ відповідно). Отже, дані кореляційного аналізу підтверджують суттєвий внесок активності та тривалості перебігу аутоімунного запалення при РА в зміни архітекtonіки судинної стінки.

Крім того, встановили, що процес ремоделювання ЗСА при РА має дезадаптивний характер та асоційований із потовщенням КІМ і підвищенням індексу жорсткості на тлі збереженого діаметра артерій. Відомо, що процес ремоделювання артерій характеризується потовщенням tunica media, зменшенням просвіту судини та збільшенням позаклітинного матриксу [17]. На прикладі хворих з артеріальною гіпертензією доведено: зміни в судинах еластичного та м'язового типу мають різний характер. Так, у великих еластичних артеріях, як-от аорта та сонна артерія, відбувається «пасивне» збільшення їхнього діаметра, тобто підвищений тиск розтягує артеріальну стінку, а потовщена інтима-медіа нормалізує її напругу [18,19]. У разі нормотензії, ймовірно, відсутній такий елемент, як виснажливий вплив високого рівня артеріального тиску, особливо його пульсаційного компонента, на такі елементи судинної стінки, як еластин і колаген, що певною мірою не сприяє дегенеративним змінам судинної стінки та запобігає розширенню її інтрадвентриціального діаметра.

В основі ремоделювання артерій великого калібру та погіршення еластичних властивостей ЗСА в обстежених хворих на РА передусім лежить розвиток ендотеліальної дисфункції, істотний внесок у розвиток якої робить хронічне імунне запалення. Підтвердженням є факт найбільших порушень структурно-функціонального стану ЗСА при РФ/АЦЦП-серопозитивному варіанті захворювання з тривалістю анамнезу понад 3 роки, для яких характерні найбільш виражені зміни імунного статусу та ендотеліальної функції.

Висновки

1. Серед обстежених хворих на РА найбільші значення товщини КІМ ЗСА виявили в пацієнтів із тривалим (понад 3 роки) анамнезом РФ/АЦЦП-серопозитивного РА; у хворих цієї групи також визначений вищий індекс жорсткості ЗСА (stiffness index β), що характеризує локальну (каротидну) ригідність судинної стінки.

2. Кореляційний аналіз показав наявність прямих зв'язків між DAS28 і КІМ ЗСА, тривалістю РА та індексом жорсткості ЗСА, товщиною КІМ ЗСА, а також між величиною КІМ ЗСА й рівнем РФ, АЦЦП, що показує істотний внесок активності та тривалості перебігу аутоімунного запалення при РА у зміну архітекtonіки судинної стінки.

3. Результати свідчать про наявність у хворих із РА за відсутності серцево-судинних захворювань субклінічного ураження ЗСА, більш вираженого при тривалому перебігу (понад 3 роки) серопозитивного за РФ/АЦЦП варіанті захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів ремоделювання артеріального річища у хворих на РА в поєднанні з артеріальною гіпертензією та впливу різних видів базисних препаратів на ремоделювання судинної стінки.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з запальними захворюваннями легень та суглобів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностики і лікування» (№ держреєстрації 0115U000658).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 20.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 25.11.2019

Відомості про авторів:

Фуштей І. М., д-р мед. наук, професор каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
ORCID ID: 0000-0001-5629-5264

Ткаченко О. В., д-р мед. наук, доцент каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
ORCID ID: 0000-0003-1454-4837

Подсевахіна С. Л., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
ORCID ID: 0000-0001-7851-1706

Паламарчук О. І., канд. мед. наук, доцент каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
ORCID ID: 0000-0003-3159-3649

Сведения об авторах:

Фуштей И. М., д-р мед. наук, профессор каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Ткаченко О. В., д-р мед. наук, доцент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Подсевахина С. Л., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Паламарчук А. И., канд. мед. наук, доцент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Information about authors:

Fushtei I. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Tkachenko O. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Podsevakhina S. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Palamarchuk O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Endocrinology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Список літератури

[1] The new 2010 ACR/EULAR criteria as predictor of clinical and radiographic response in patients with early arthritis/ R. B. Mueller,

- M. Schiff, T. Kaegi et al. *Clinical Rheumatology*. 2015. Vol. 34, Iss. 1. P. 51-59. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2737-5>
- [2] Березин А. Е. Ревматоидный артрит и кардиоваскулярный риск. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 2. С. 34-45.
- [3] Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез / Л. Б. Круглый, О. А. Фомичева, Ю. А. Карпов и др. *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 6. С. 89-95. doi: 10.18565/cardio.2016.6.89-95
- [4] Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events / D. H. Solomon, G. W. Reed, J. M. Kremer et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2015. Vol. 67, Iss. 6. P. 1449-1455. <https://doi.org/10.1002/art.39098>
- [5] Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson, S. Rollefstad, G. D. Kitas et al. *Plos One*. 2017. Vol. 12, Iss. 3. P. e0174656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174656>
- [6] EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R. Agca, S. C. Heslinga, S. Rollefstad et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76, Iss. 1. P. 17-28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
- [7] The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / A. Sandoo, J. Hodson, K. M. Douglas et al. *Arthritis Research & Therapy*. 2013. Vol. 15, Iss. 5. <https://doi.org/10.1186/ar4287>
- [8] Classical cardiovascular disease risk factors associate with vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a six-year prospective study / A. Sandoo, N. Chanchlani, J. Hodson, J. P. Smith et al. *Arthritis Research & Therapy*. 2013. Vol. 15, Iss. 6. <https://doi.org/10.1186/ar4396>
- [9] Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, J. Thomas, M. Sadatsafavi et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. Vol. 71, Iss. 9. P. 1524-1529. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200726>
- [10] Amaya-Amaya J., Montoya-Sanchez L., Rojas-Villarraga, A. (2014). Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases. *Biomed Research International*. 2014. Vol. 10, Iss. 5. P. 36-40. <https://doi.org/10.1155/2014/367359>
- [11] Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study / N. M. van Popelet, F. U. S. Mattace-Raso, R. Vliegenthart et al. *Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 24, Iss. 12. P. 2371-2376. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000251896.62873.c4>
- [12] Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke – The Rotterdam Study / F. U. S. Mattace-Raso et al. *Circulation*. 2006. Vol. 113, Iss. 5. P. 657-663. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.555235>
- [13] Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society for vascular medicine / J. H. Stein, C. E. Korcarz, R. T. Hurst et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008. Vol. 21, Iss. 2. P. 93-111. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
- [14] Li C. L., Liu L., Wang J. R. Relationship between blood pressure variability and target organ damage in elderly patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21, Iss. 23. P. 5451-5455. https://doi.org/10.26355/eurrev_201712_13934
- [15] Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis / E. Ik Dahl, S. Rollefstad, G. Wibetoe et al. *Journal of Rheumatology*. 2016. Vol. 43, Iss. 9. P. 1622-1630. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160053>
- [16] Carotid intima media thickness as a measure of cardiovascular disease burden in nigerian africans with hypertension and diabetes mellitus / B. N. Okeahialam, B. A. Alonge, S. D. Pam, F. H. Puepet. *International Journal of Vascular Medicine*. 2011. Vol. 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/327171>
- [17] Зависимость толщины интима-медиа сонных артерий от массы тела больных гипертонической болезнью / В. В. Сыволап, В. А. Матсалаева, М. С. Потепенко, И. В. Лихасенко. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 1. С. 4-11. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.121605>
- [18] Study of Carotid Intimal Medial Thickness in Essential Hypertension With or Without Left Ventricular Hypertrophy / H. Khutan, S. Aggarwal, K. S. Kajal et al. *Annals of African Medicine*. 2017. Vol. 16, Iss. 4. P. 192-195. https://doi.org/10.4103/aam.aam_9_17
- [19] Alizargar J., Bai C. H. Value of the arterial stiffness index and ankle brachial index in subclinical atherosclerosis screening in healthy community-dwelling individuals. *Bmc Public Health*. 2019. Vol. 19, Iss. 1. P. 65-69. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6398-9>
- [2] Berezin, A. E. (2013). Revmatoidnyi artrit i kardiovaskulyarnyi risk [Rheumatoid arthritis and cardiovascular risk]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, 2, 34-45. [In Russian].
- [3] Krougly, L. B., Fomicheva, O. A., Karpov, Y. A., Popkova, T. V., Novikova, D. S., & Nasonov, E. L. (2016). Serdechno-sosudistyie oslozhneniya revmatoidnog oartrita: rasprostranennost' i patogenez [Cardiovascular Complications of Rheumatoid Arthritis: Prevalence and Pathogenesis]. *Kardiologiya*, 56(6), 89-95. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.89-95> [in Russian].
- [4] Solomon, D. H., Reed, G. W., Kremer, J. M., Curtis, J. R., Farkouh, M. E., Harrold, L. R., ... Greenberg, J. D. (2015). Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis & Rheumatology*, 67(6), 1449-1455. <https://doi.org/10.1002/art.39098>
- [5] Crowson, C. S., Rollefstad, S., Kitas, G. D., van Riel, P., Gabriel, S. E., Semb, A. G., & Trans-Atlantic Cardiovasc, R. (2017). Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. *Plos One*, 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174656>
- [6] Agca, R., Heslinga, S. C., Rollefstad, S., Heslinga, M., McInnes, B., Peters, M. J. L., ... Nurmohamed, M. T. (2017). EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 17-28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
- [7] Sandoo, A., Hodson, J., Douglas, K. M., Smith, J. P., & Kitas, G. D. (2013). The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, 15(5). <https://doi.org/10.1186/ar4287>
- [8] Sandoo, A., Chanchlani, N., Hodson, J., Smith, J. P., Douglas, K. M., & Kitas, G. D. (2013). Classical cardiovascular disease risk factors associate with vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a six-year prospective study. *Arthritis Research & Therapy*, 15(6). <https://doi.org/10.1186/ar4396>
- [9] Avina-Zubieta, J. A., Thomas, J., Sadatsafavi, M., Lehman, A. J., & Lacaille, D. (2012). Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(9), 1524-1529. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200726>
- [10] Amaya-Amaya, J., Montoya-Sanchez, L., & Rojas-Villarraga, A. (2014). Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases. *Biomed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2014/367359>
- [11] van Popelet, N. M., Mattace-Raso, F. U. S., Vliegenthart, R., Grobbee, D. E., Asmar, R., van der Kuip, D. A. M., ... Witteman, J. C. M. (2006). Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *Journal of Hypertension*, 24(12), 2371-2376. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000251896.62873.c4>
- [12] Mattace-Raso, F. U. S., van der Cammen, T. J. M., Hofman, A., van Popelet, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M., ... Witteman, J. C. M. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke – The Rotterdam Study. *Circulation*, 113(5), 657-663. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.555235>
- [13] Stein, J. H., Korcarz, C. E., Hurst, R. T., Lonn, E., Kendall, C. B., Mohler, E. R., ... Post, W. S. (2008). Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society for vascular medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 21(2), 93-111. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
- [14] Li, C. L., Liu, R., Wang, J. R., & Yang, J. (2017). Relationship between blood pressure variability and target organ damage in elderly patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(23), 5451-5455.
- [15] Ik Dahl, E., Rollefstad, S., Wibetoe, G., Olsen, I. C., Berg, J. J., Hisdal, J., ... Semb, A. G. (2016). Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*, 43(9), 1622-1630. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160053>
- [16] Okeahialam, B. N., Alonge, B. A., Pam, S. D., & Puepet, F. H. (2011). Carotid intima media thickness as a measure of cardiovascular disease burden in nigerian africans with hypertension and diabetes mellitus. *International Journal of Vascular Medicine*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/327171>
- [17] Syvolap, V. V., Matsalaeva, V. A., Potapenko, M. S., & Likhassenko, I. V. (2018). Zavisimost' tolshchiny intima-media sonnykh arterii ot massy tela bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'yu [Dependence of carotid arteries intima-media thickness on body weight of patients with hypertension]. *Zaporozhye Medical Journal*, 20(1), 4-11. [In Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.121605>
- [18] Khutan, H., Aggarwal, S., Kajal, K. S., Garg, R., Kaur, R., & Kaur, A. (2017). Study of Carotid Intimal Medial Thickness in Essential Hypertension With or Without Left Ventricular Hypertrophy. *Annals of African Medicine*, 16(4), 192-195. https://doi.org/10.4103/aam.aam_9_17
- [19] Alizargar, J., & Bai, C. H. (2019). Value of the arterial stiffness index and ankle brachial index in subclinical atherosclerosis screening in healthy community-dwelling individuals. *Bmc Public Health*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6398-9>

References

- [1] Mueller, R. B., Schiff, M., Kaegi, T., Finckh, A., Haile, S., Schulze-Koops, H., ... Phys, S. (2015). The new 2010 ACR/EULAR criteria as predictor of clinical and radiographic response in patients with early arthritis. *Clinical Rheumatology*, 34(1), 51-59. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2737-5>