

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

ФЕДОРОВИЧ Христина Миколаївна

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

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2024

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України, м. Івано-Франківськ.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ЯЦИШИН Роман Іванович,
Івано-Франківський національний медичний
університет МОЗ України,
кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної
імунології та алергології імені академіка С.М. Нейка

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професорка
ГОЛОВАЧ Ірина Юрївна,
Клінічна лікарня «Феофанія» Державного
управління справами, керівниця центру
ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії

доктор медичних наук, професор
СТАНІСЛАВЧУК Микола Адамович,
Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
кафедра внутрішньої медицини №1,
завідувач кафедри

Захист дисертації відбудеться «08» березня 2024 р. о 15:00 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.02 при Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий «07» лютого 2024 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 20.601.02
доктор медичних наук, професорка

Наталія МАТКОВСЬКА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

Одним із ключових аспектів прогресування РА є виражене зниження якості життя та інвалідизація пацієнтів (Станіславчук МА, Бомбела ВО, Шкарівський ЮЛ, 2022). За даними Н.М. Шуби, 16% хворих на РА втрачають свою працездатність через 5 років від початку захворювання. Такі невтішні результати спостерігаються навіть у пацієнтів, які дотримуються стандартних методик лікування базовими препаратами (Єгудіна ЄД, Головач ІЮ, 2020; Головач ІЮ, 2023). При агресивній формі захворювання майже 90% пацієнтів стають непрацездатними упродовж 20 років, що становить 15-20% від загальної когорти людей з непрацездатністю (Шуба НМ, 2004).

Наступною характерною особливістю перебігу РА є індукція ураження серцево-судинної системи. Згідно з даними систематичного аналізу 50-ти клінічних досліджень (за Sokka T, Abelson B та Pincus T, 2008), які включали 91 618 пацієнтів і 33 250 задокументованих випадків смерті, серцево-судинні захворювання (ССЗ) становили найбільшу частку причин передчасної смерті при РА. Показники смертності від ССЗ досягли 39,6% від загальної кількості. У двох великих метааналізах (за Avina-Zubieta JA та ін., 2012), учасниками яких були понад 150 000 пацієнтів, РА асоціювався з підвищенням ризику серцево-судинних подій на 48% (відносний ризик 1,48; 95% довірчий інтервал 1,36 – 1,62) та на 50% вищою частотою смертності від серцево-судинних захворювань (стандартизований коефіцієнт смертності 1,50; 95% довірчий інтервал 1,39 – 1,61) порівняно із загальною популяцією.

Механізми, що пов'язують РА та ССЗ, включають спільні медіатори запалення, посттрансляційні модифікації пептидів/білків та подальшу імунну відповідь, зміни складу та функції ліпопротеїдів, підвищений оксидативний стрес та дисфункцію ендотелію (Zaichko K, Stanislavchuk M, Zaichko N та ін., 2020). Незважаючи на все більше розуміння цих механізмів та їхню складну взаємодію зі звичайними серцево-судинними факторами ризику, оптимальні підходи до стратифікації ризику, профілактики та лікування в контексті РА залишаються невідомими.

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

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

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

Завдання дослідження:

1. Дослідити рівень кардіоваскулярного ризику серед пацієнтів із ревматоїдним артритом.

2. Вивчити особливості показників лабораторних даних ліпідограми, запального синдрому та розгорнутого аналізу крові залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту.

3. Оцінити морфофункціональні зміни ендотелію судин у пацієнтів із ревматоїдним артритом.

4. Обґрунтувати доцільність проведення комплексної терапії серед пацієнтів із ревматоїдним артритом та низьким/помірним кардіоваскулярним ризиком.

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

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

Методи дослідження: Загально-клінічне обстеження хворих: збір скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивне обстеження хворих. Для об'єктивізації даних використали наступні опитувальники та шкали: візуальна аналогова шкала (ВАШ), DAS28, Анкета оцінки здоров'я та Індекс інвалідності (HAQ-DI). Лабораторні методи: загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість тромбоцитів (Plt), середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW) та тромбоцитокрит (PCT), а також співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів (PLR); біохімічні (ревматоїдний фактор (РФ),

C-реактивний протеїн (СРП), загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА); імуоферментні: міжклітинна молекула клітинної адгезії-1 (ICAM-1), фактор фон Віллебранда (vWF), інтерлейкін-8 (IL-8). Інструментальні методи обстеження: рентгенологічне (рентгенографія суглобів); ультразвукова діагностика (визначення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій). Статистичні методи: варіаційно-статистичний аналіз для оцінки ступеня достовірності результатів здійснено за допомогою програми IBM SPSS Statistic.

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше досліджено особливості параметрів ліпідограми пацієнтів із РА різної активності та з різною тривалістю захворювання; встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків окремих показників ліпідного профілю та клініко-лабораторних параметрів хворих на РА.

Уперше було розглянуто взаємозв'язки комплексу таких тромбоцитарних індексів (ТІ) як середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW), тромбоцитокрит (PCT) та співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів (PLR) із активністю РА, а також показником кардіоваскулярного ризику пацієнтів із даним захворюванням.

У ході роботи вперше було досліджено асоціацію vWF із активністю захворювання, його зв'язок з показниками запалення та морфометричними параметрами КІМ у пацієнтів із РА, а також уперше було встановлено значення ICAM-1 як предиктора потовщення КІМ сонних артерій у осіб з РА. Вивчено динаміку рівнів IL-8, vWF та ICAM-1 у пацієнтів із РА до та після призначення базової та комплексної терапії.

Доведено, що комплексна терапія із застосуванням вітаміну Д3 та аторвастатину показала кращі результати лікування за ACR50 та ACR70. Частка пацієнтів, що не відповіли на лікування у групі базової терапії, становила 17%, тоді як при комплексній терапії була вдвічі меншою (8%). Терапевтичний результат, який відповідав критеріям ACR70, спостерігався у 3 осіб (5%), що отримували базову терапію, та у 5 пацієнтів (8%) з комплексною терапією. Ефективність лікування за ACR50 спостерігали у 25% хворих після базового лікування та у 40% осіб, яким призначали комплексну терапію.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведений аналіз ризику кардіоваскулярних ускладнень серед пацієнтів із РА та контрольною групою привів до практично значущих висновків.

За результатами аналізу характеристик хворих на РА та осіб контрольної групи виявлено, що серед пацієнтів із РА значною мірою переважають молоді особи з низьким та помірним ризиком кардіоваскулярних подій. З іншого боку, у групі пацієнтів із РА віком понад 60 років більшість виявилася з високим або надзвичайно високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Досліджено кореляційні взаємозв'язки між ліпідним профілем та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із РА. MPV та PDW виявилися нижчими в цій групі порівняно зі здоровими особами, з найнижчими значеннями серед пацієнтів із високою активністю РА.

Додатково встановлено взаємозв'язок vWF з активністю РА та його кореляцію із показниками запалення та морфометричними параметрами КІМ. Ці напрацювання можна використовувати в практичній медицині з метою удосконалення діагностичної складової менеджменту пацієнтів із РА та кардіоваскулярним ризиком.

У контексті лікування показано, що комплексна терапія з використанням вітаміну D3 та аторвастатину демонструє кращі результати лікування за ACR50 та ACR70 порівняно з базовими підходами. Це вказує на потенційну практичну вигоду використання даної терапевтичної комбінації у пацієнтів із РА для поліпшення результатів лікування та зменшення ризику кардіоваскулярних ускладнень.

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

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

Основні наукові та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (затв. 03 травня 2023 р.); кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (затв. 13 травня 2023 р.).

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

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

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

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

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

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць: 4 статті – у наукових фахових виданнях України, 1 з яких – у періодичному науковому виданні, що індексується в науко-метричній базі Web of Science, 3 тези – у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конгресів та конференцій.

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені акад. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету і ґрунтувалась на проведенні комплексного, динамічного, клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 120 пацієнтів із РА, що перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»:

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

Ia група – 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014 № 263;

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

II група – хворі на ревматоїдний артрит з помірним ступенем активності (за DAS 28) – 40 пацієнтів;

IIa група – 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014 № 263;

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

III група – хворі на ревматоїдний артрит з високим ступенем активності (за DAS 28) – 40 пацієнтів;

IIIa – 20 хворих отримували базову терапію згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014 № 263;

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

Підтвердження встановленого клінічного діагнозу РА здійснювалось згідно з критеріями Американського коледжу ревматологів та Європейської антиревматичної ліги (ACR/EULAR 2010), а також згідно з Наказом МОЗ України від 11.04.2014р. № 263. Наявність кардіоваскулярного ризику встановлювали за допомогою таблиці SCORE (Systematic Coronary Risk Evolution), дотримуючись Європейських рекомендацій щодо профілактики серцево-судинних захворювань (2016 р.).

Дослідження проводили на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету та КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Інструментальні – на базі рентгенологічного відділення та відділення УЗД та функціональної діагностики КНП «ОКЛ Івано-Франківської обласної ради».

Ступінь активності запального процесу при РА оцінювали за стандартною методикою із визначенням індексу активності захворювання за станом 28-х суглобів (DAS28СРП). Показники загального стану здоров'я у хворих на РА було визначено згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматологів, використовуючи опитувальник з високою валідністю – HAQ (Health Assessment Questionnaire), а саме його версію українською мовою (HAQ-DI - Ukraine / Ukrainian, ID 2387). Оцінку 10-річного ризику кардіоваскулярних подій визначали за допомогою серії онлайн калькуляторів, доступних у відкритому форматі: mSCORE (<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>) Reynolds Risk Score (<http://www.reynoldsriskscore.org>); QRISK2 (<https://qrisk.org/2017/>); QRISK3 (<https://qrisk.org/three/>).

Показники СРП та РФ визначали в сироватці крові за допомогою аналізатора PZ CORNMAY S.A. Визначення АЦП проводили за допомогою тест-системи BioRad (США). Ті були обчислені за допомогою стандартизованої методики обрахунку на гематологічному аналізаторі Abacus Junior 30 (Угорщина).

Рівень цитокіну ІІ-8 у плазмі крові визначали за допомогою стандартного набору реагентів. Використана тест-система ІІ-8 ELISA (Elabscience Co., Х'юстон, Техас, США) базується на принципі сендвіч-ELISA при визначенні концентрації ІІ-8 у плазмі крові. Оптичну щільність (ОЩ) вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 ± 2 нм на апараті STAT FAX 303 plus.

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

КА розраховували за формулою А.Н. Клімова:

$КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$, де

КА – коефіцієнт атерогенності; ЗХС – загальний холестерин;

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою визначення вмісту в крові ІСАМ-1 та vWF. Для визначення показників vWF та ІСАМ-1 зразки крові відбирали в пацієнтів з 09.00 до 10.00 після 30-хвилинного відпочинку в ліжку, запобігаючи будь-якій імовірності контакту з сигаретним димом. Сироватку, отриману під час центрифугування зразків крові, зберігали до моменту аналізу при температурі -80°C . Надалі показники вимірювали за допомогою методу імуноферментного аналізу (ELISA) із моноклональними антитілами проти людського vWF та ІСАМ-1 (Elabscience Co., Х'юстон, Техас, США).

Рентгенологічне обстеження проводили з подальшим визначенням рентгенологічної стадії РА за Штайнброкером. Для визначення структурно-функціонального стану судинної стінки виконували ультразвукове дослідження брахіоцефальних (загальні, внутрішні сонні та хребетні артерії) судин – визначали показники товщини КІМ, пікової систолічної швидкості кровотоку (V_{ps} , см/сек), індексу периферичного опору (RI). Окрім цього, брали до уваги морфологічну характеристику стінки судин (наявність атеросклеротичних бляшок, диференціювання на шари, ехогенність, фрагментація, фіброз чи кальциноз). Показники товщини КІМ вимірювали відповідно до рекомендації консенсусу американського товариства ехокардіографії (Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness, 2008), використовуючи ультразвукову доплерографію периферійних артерій. Визначення товщини КІМ проводили у ділянці біфуркації загальної і внутрішньої сонних артерій з правої та лівої сторони. Під час дослідження було використано апарат фірми «Canon Aplio a550» (Японія) з лінійним датчиком 5,5 – 7,5 МГц.

Дані були систематизовані та проаналізовані з використанням Microsoft Office Excel® 2016™ та Statistical Package for the Social Sciences® версії 26.0. Якісні показники представлені абсолютними значеннями та відсотками, а кількісні дані – середнім±середньо-квадратичним відхиленням або медіаною та міжквартильним інтервалом. Розподіл даних оцінювався тестом Колмогорова-Смірнова, використовуючи параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні тести (U-критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона) залежно від розподілу даних. Кореляції перевірялися лінійним коефіцієнтом кореляції Пірсона для параметричних даних та ранговим коефіцієнтом кореляції за Спірменом для якісних чи непараметричних даних. Оцінка впливу факторів у патогенезі атеросклерозу при РА проводилась за допомогою біноміальної логістичної регресії з розрахунком довірчого інтервалу 95%. Статистично значущою вважалась різниця при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. При проведенні порівняльного аналізу клініко-епідеміологічних характеристик осіб із групи РА, виявлено значне переважання осіб молодого віку (<44 років) у когорті пацієнтів із низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком. Натомість пацієнти з РА віком >60 років становили переважну більшість серед осіб з високим та дуже високим ризиком серцево-судинних подій. Привертає увагу деяка відмінність у відсотковому розподілі між підгрупами за низьким/помірним та високим/дуже

високим кардіоваскулярним ризиком. Серед жінок він становив 77,7% / 22,3%, а серед чоловіків 65,4% / 34,6% відповідно. При визначенні 10-річного кардіоваскулярного ризику серед учасників дослідження було підтверджено вірогідно вищі показники серед пацієнтів із РА порівняно з контрольною групою за всіма чотирма шкалами-калькуляторами, які були використані під час виконання цієї роботи.

Аналіз параметрів ліпідограми пацієнтів із РА різної активності та з різною тривалістю захворювання встановив, що статистично достовірна кореляція середньої сили спостерігалась між серопозитивністю РА за АЦЦП та показниками ЗХС і КА ($r=0,42$, $p<0,05$ та $r=0,45$, $p<0,05$ відповідно). Обернена кореляційна залежність середньої сили була виявлена для ЛПВЩ та тривалості перебігу РА ($r=-0,48$, $p<0,05$). Найсильніший кореляційний зв'язок спостерігався між КА та активністю і тривалістю захворювання у осіб досліджуваної групи ($r=0,65$, $p<0,05$ та $r=0,62$, $p<0,05$ відповідно).

КА у пацієнтів із РА був достовірно вищим порівняно з групою контролю. Окрім цього, слід зазначити, що відмінності у показниках КА серед різних вікових категорій. Найвищий рівень КА було визначено у віковій групі пацієнтів із РА ≥ 60 років ($4,6\pm 0,3$, $p<0,05$). Найнижчий показник КА у осіб із РА був у підгрупі <45 років ($3,15\pm 0,28$, $p<0,05$). Слід відзначити, що для учасників дослідження з групи контролю теж було характерне зростання КА із віком. Щоправда, показники КА були достовірно нижчими порівняно з пацієнтами із РА у всіх трьох вікових групах ($2,4\pm 0,21$, $2,5\pm 0,26$ та $2,8\pm 0,24$ відповідно, $p<0,05$).

Було досліджено, що такі ТІ, як MPV та PDW були нижчими у пацієнтів із РА, ніж у здорових осіб. Найнижчі значення MPV та PDW були виявлені у пацієнтів із високою активністю РА ($9,37\pm 0,05$ та $18,33\pm 0,06$, $p<0,05$ відповідно). Проте параметри PCT та PLR демонстрували протилежну тенденцію. Найвищі показники для цих двох ТІ були визначені у пацієнтів підгрупи DAS28 $>5,1$ і становили $0,39\pm 0,02$ та $232,86\pm 9,54$ відповідно, $p<0,05$. При оцінці кореляційного зв'язку між ТІ та СРП, як показником активності запального процесу, було підтверджено статистично достовірну залежність (MPV: $r=-0,59$, $p<0,05$; PLR: $r=0,72$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,73$, $p<0,05$; PCT $r=0,69$, $p<0,05$). Зі свого боку, ТІ показали найсильніший кореляційний зв'язок із показником кардіоваскулярного ризику за шкалою-калькулятором mSCORE (MPV: $r=-0,64$, $p<0,05$; PLR: $r=0,74$, $p<0,05$; PDW: $r=-0,75$, $p<0,05$; PCT $r=0,58$, $p<0,05$).

Середній показник рівня ІЛ-8 у осіб контрольної групи становив $21,4\pm 5,3$ пг/мл, що було достовірно нижчим, ніж його рівень у пацієнтів

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

Під час дослідження встановлено кореляцію vWF з активністю захворювання, його взаємозв'язок із показниками запалення та морфометричними характеристиками КІМ у хворих на РА. Найсильніша кореляційна взаємодія була між vWF та значенням ШОЕ та DAS28 ($r = 0,564$ та $r = 0,573$, відповідно $p < 0,05$). Зростання рівня vWF у плазмі крові було прямо пов'язане з потовщенням КІМ більше 0,9 мм (OR 1,1 (1,06-1,2), $p < 0,001$). Площа під кривою робочої характеристики приймача (AUC-ROC) vWF при предикції зростання товщини КІМ становила 0,83 (CI 0,74-0,92), $p < 0,001$ (Рис. 1). При перевірці ймовірності зростання товщини КІМ понад 0,9 мм порогова концентрація vWF 22,2 нг/мл характеризувалася 82,5% чутливістю та 70% специфічністю (Рис. 1).

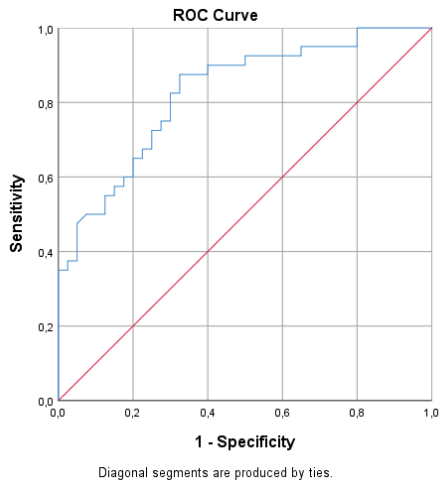


Рисунок 1. Крива ROC для фактора фон Віллебранда як предиктора зростання показників товщини КІМ

Удалося вивчити роль ICAM-1 як предиктора потовщення КІМ сонних артерій у осіб з РА. Параметри чутливості (85%) та специфічності (65%) дають змогу використовувати ICAM-1 як можливий предиктор збільшення товщини КІМ. Варто також зазначити, що AUC-ROC становив 0,797 (СІ 0,69-0,90), що є статистично добрим показником (Рис. 2). Отже, ICAM-1 може стати додатковим елементом у моделях предикції кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із РА.

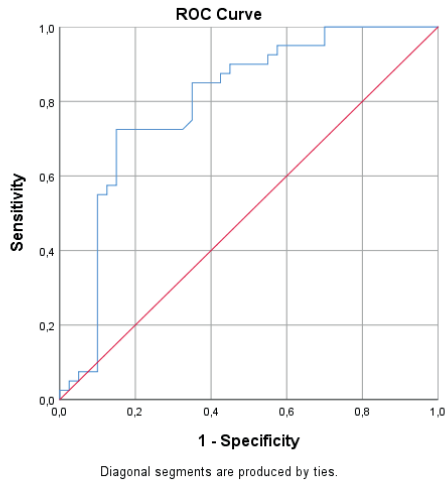


Рисунок 2. Крива ROC для міжклітинної молекули адгезії-1 як предиктора зростання показників товщини КІМ

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

Під час аналізу гострофазових показників запалення та, власне, активності захворювання загалом, було визначено наявність позитивної лабораторної та клінічної динаміки серед усіх трьох підгруп пацієнтів із РА, що отримували базову терапію. Щоправда, при аналізі динаміки показників ліпідограми в пацієнтів до та після проведення базової терапії спостерігали достовірно погіршення деяких параметрів після трьох місяців лікування. Рівень ЗХС у плазмі крові достовірно зріс у осіб всіх трьох підгруп активності РА. Найбільш виразне зростання спостерігалось

у пацієнтів із високою активністю захворювання (до лікування $5,32 \pm 0,11$ ммоль/л; після лікування $6,41 \pm 0,38$ ммоль/л, $p < 0,005$). Ті здебільшого залишались стабільними після проведення базового лікування.

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

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

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

Морфологічні параметри стану судинної стінки, а саме товщина КІМ у пацієнтів із низькою та високою активністю захворювання, що приймали комплексну терапію, продемонстрували покращення морфометричних показників стану судинної стінки. КІМ $>0,9$ мм

спостерігалась у 7 осіб (35,0%) до та у 4 (20,0%) після комплексного лікування ($p < 0,005$) у пацієнтів із низькою активністю РА; а в групі з високою активністю захворювання у 17 (90%) до терапії та у 16 (80%) після комплексної терапії ($p < 0,05$).

Під час цього дослідження було проаналізовано відмінності у ефективності базової та комплексної терапії РА. Комплексна терапія із застосуванням вітаміну Д3 та аторвастатину показала кращі результати лікування за ACR50 та ACR70 порівняно з базовою. У групі пацієнтів, які отримували базову терапію, спостерігалась 17% частка тих, які не відповідали на лікування, тоді як при комплексній терапії цей показник склав 8%, що є вдвічі менше. Найвиразніший терапевтичний ефект за критерієм ACR70 зафіксовано у 3 осіб (5%), які отримували базову терапію та у 5 пацієнтів (8%), які отримували комплексне лікування. Щодо ефективності за критерієм ACR50, вона становила 25% серед тих, хто отримував базове лікування, та 40% серед тих, кому призначили комплексну терапію. Окрім цього, пацієнтам, що приймали комплексну терапію вдалося також досягнути позитивного ефекту у зниженні кардіоваскулярного ризику.

ВИСНОВКИ

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

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

2. У хворих на ревматоїдний артрит спостерігалися зміни показників ліпідограми, які залежать від тривалості недуги (коефіцієнт атерогенності $r = 0,65$, $p < 0,05$; ліпопротеїди високої щільності $r = -0,48$, $p < 0,05$), проявів запалення та ступеня деградації сполучної тканини (антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду та показниками загального холестерину плазми крові $r = 0,42$, $p < 0,05$; антитіла до цитрулінового віментину та коефіцієнт атерогенності $r = 0,45$, $p < 0,05$).

3. Фіксувалася залежність тромбоцитарних індексів від рівнів

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

4. У хворих на ревматоїдний артрит спостерігалось посилення явищ ендотеліальної дисфункції, свідченням чого є взаємозв'язок фактора фон Віллебранда з активністю ревматоїдного артриту, його кореляція із показниками запалення та морфометричними параметрами комплексу інтима-медіа. Відмічено, що зростання рівня фактора фон Віллебранда прямо пов'язане з потовщенням комплексу інтима-медіа більше 0,9 мм (OR 1,1 (1,06-1,2), $p<0,001$). Підвищення рівня міжклітинної молекули адгезії-1 було також пов'язане з потовщенням комплексу інтима-медіа більше 0,9 мм (OR 1,1 (1,01-1,3), $p<0,001$).

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою додаткової оцінки кардіоваскулярного ризику та активності захворювання у пацієнтів із РА доцільним пропонується використання таких ТІ : MPV, PDW, PCT та PLR, які продемонстрували

кореляцію середньої сили зі шкалою-калькулятором mSCORE та показниками інтенсивності запалення.

2. З метою прогнозування ймовірного розвитку субклінічного потовщення КІМ в осіб із РА доцільно використовувати показники рівня vWF та ICAM-1 у плазмі крові. При зростанні концентрації vWF вище встановленого порогу в 22,2 нг/мл ймовірність збільшення товщини КІМ понад 0,9 мм характеризувалась 82,5% чутливістю та 70% специфічністю. Чутливість на рівні 85% та специфічність на рівні 65% визначена для ICAM-1 як предиктора субклінічного атеросклерозу при зростанні показника понад 289,5 нг/мл.

3. Для покращення ефективності медикаментозної терапії хворих на РА до терапії, відповідної настановам, слід додати вітамін Д3 у дозі 4 тис МО/добу та аторвастатин 40 мг/добу. Підтвердженням цього слугують краща динаміка клініко-лабораторних показників порівняно з базовою терапією та результати об'єктивної оцінки за ACR50 та ACR70 серед зазначеної когорти пацієнтів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал. 2022;88(2):55-9. DOI: 10/32471/rheumatology.2707-6970.8817186 *(Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).*

2. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Роль молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 у процесі визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2022; 89-90(3-4):48-54. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17436 *(Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).*

3. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2021;86(4):52-6. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499 *(Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).*

4. Fedorovych K, Yatsyshyn R. Von Willebrand factor and intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis: cross-sectional study. Galician Medical Journal. 2023;30(1):E202311 DOI: 10.21802/gmj.2023.1.1 *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Професор Яцишин РІ відредагував висновки).*

5. Федорович ХМ, Яцишин РІ. Фактор фон Віллебранда у фокусі атеросклеротичного ураження судин серед пацієнтів з ревматоїдним артритом. Тези науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю», 26-28 жовтня 2022 р. *(Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез. Професор Яцишин РІ брав участь в корекції та написанні тез).*

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

7. Fedorovych K, Yatsyshyn R, Doskaliuk B. AB0406 Lipid-lowering therapy in the treatment profile of the rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:1331. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3076/ *(Здобувачкою проведено збір матеріалу, його аналіз, співучасть у написанні та оформленні тез. Професор Яцишин РІ та Доскалюк БВ брали участь у корекції та написанні тез).*

АНОТАЦІЯ

Федорович Х.М. Клініко-лабораторні особливості кардіоваскулярного статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом та оптимізація принципів його корекції. – Рукопис.

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

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

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

У рамках дослідження було встановлено асоціацію vWF та ICAM-1 із активністю захворювання, показниками запалення та морфометричними

параметрами КІМ серед пацієнтів із РА. Вивчено їх роль як потенційних предикторів потовщення КІМ сонних артерій у осіб з РА. Доведено, що комплексна терапія із застосуванням вітаміну Д3 та аторвастатину засвідчила кращі результати лікування.

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

SUMMARY

Fedorovych K.M. Clinical and laboratory features of the cardiovascular status of patients with rheumatoid arthritis and optimization of the principles of its correction. – Manuscript.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree by specialty 14.01.02 Internal Medicine (22 Health Care). – Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. – Ivano-Frankivsk, 2024.

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

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

Based on the results of a complex examination (clinical, laboratory, enzyme-linked immunosorbent, instrumental and statistical methods) the following parameters were determined: the lipid profile of patients with RA considering the activity and duration of the disease; the parameters of platelet indices in patients with RA and their dependence on the activity of the inflammatory process; the morpho-functional state of vessels in patients with different activity and duration of RA; a reliable relationship between vWF, ICAM-1 and changes in the morphofunctional state of the vascular wall; the positive effect of complex therapy with vitamin D and atorvastatin in the management of patients with RA was investigated. This study involved 120 patients with a verified diagnosis of RA, which was established based on the ACR/EULAR criteria of 2010 and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 263 dated 04/11/2014. According to RA activity indicators according to DAS28, patients were divided into 3 subgroups, 40 people in each. Each subgroup of patients was divided into two parts of 20 people each,

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

For the first time, the relationships of a complex of such platelet indices (TI) as mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), thrombocytocrit (PCT), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) with RA activity and with a cardiovascular risk index were established. It was investigated that MPV and PDW were lower among RA patients than healthy subjects. The lowest values of MPV and PDW were found among patients with high RA activity ($9,37 \pm 0,05$ and $18,33 \pm 0,06$, $p < 0,05$, respectively).

For the first time, the dynamics of IL-8, vWF, and ICAM-1 indices among patients with RA before and after the appointment of basic and complex therapy were studied. According to the results of this work, these parameters were characterized by an improvement during the basic therapeutic intervention (IL-8 to 231,8 (197,6 – 280,8) after 86,8 (71,5 – 148,9), $p < 0,001$; vWF to 44,9 (21,5 – 58,1) after 37,6 (20,7 – 44,8), $p < 0,005$; ICAM-1 to 366,4 (310,74 – 34,5) after 257,8 (124,3 – 294,8), $p < 0,005$). However, the complex treatment showed significantly better results when compared with basic therapy (IL-8 81,8 (70,9 – 140,8), $p < 0,05$; vWF 32,8 (21,4 – 45,5), $p < 0,05$; ICAM-1 225,7 (105,3 – 259,6), $p < 0,05$).

The study determined the association of vWF and ICAM-1 with disease activity, inflammation indicators and morphometric parameters of the intima-media thickness (IMT) among patients with RA. Their role as potential predictors of IMT thickening of carotid arteries in individuals with RA was studied. It has been proven that complex therapy with the use of vitamin D and atorvastatin showed better treatment results. The proportion of non-responders in the group of basic therapy was 17%, while with complex therapy it was half as low (8%). The most pronounced therapeutic effect according to ACR70 was observed in 3 people (5%) who received basic therapy and in 5 patients (8%) during complex treatment. The effectiveness of ACR50 treatment was observed in 25% of patients after basic treatment and in 40% of people who were prescribed complex therapy.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду
 ВАШ – візуальна аналогова шкала
 ВСА – внутрішня сонна артерія
 ЗСА – загальна сонна артерія
 ЗХС – загальний холестерин
 ІФА – імуноферментний аналіз
 КА – коефіцієнт атерогенності
 КІМ – комплекс інтима-медіа
 ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
 ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
 ОЩ – оптична щільність
 РА – ревматоїдний артрит
 РФ – ревматоїдний фактор
 СРП – С-реактивний протеїн
 ССЗ – серцево-судинні захворювання
 ТГ – тригліцериди
 ТІ – тромбоцитарні індекси
 ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
 ACR (American College of Rheumatology) – Американський коледж ревматологів
 AUC ROC – крива робочої характеристики приймача
 DAS28 – індекс активності захворювання з урахуванням 28 суглобів
 EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) – Європейський альянс ревматологічних асоціацій
 HAQ DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) – анкета оцінки здоров'я та індексу інвалідизації
 ICAM-1 – міжклітинна молекула адгезії-1
 IL – інтерлейкін
 MPV – середній об'єм тромбоцитів
 RI – індекс периферичного опору
 Plt – тромбоцити
 PCT – тромбоцитокрит
 PDW – ширина розподілу тромбоцитів
 PLR – співвідношення тромбоцитів та лімфоцитів
 SCORE (Systemic coronary risk estimation) – шкала оцінки 10-річного ризику небажаних кардіоваскулярних подій
 Vps – пікова систолічна швидкість кровотоку
 vWF – фактор фон Віллебранда

Підписано до друку 29.01.2024 р. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам №4
Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського національного
медичного університету

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного
реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

