

**РОЛЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ
В ПРОГРЕСУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ****Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика (м. Київ)**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика «Роль імунних, запальних, метаболічних факторів в клініко-патогенетичній гетерогенності найбільш розповсюджених захворювань в клініці внутрішніх хвороб», № державної реєстрації 0107V009820.

Вступ. Хворі на ревматичні захворювання (РЗ), зокрема, хворі на ревматоїдний артрит (РА) мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССР) та вищі показники серцево-судинної смертності порівняно із однолітками без аутоімунної патології [2, 6]. Причиною зменшення тривалості життя, зростання захворюваності та смертності від серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда (ІМ), інсульт), серцевої недостатності (СН) в популяції хворих на РЗ є розвиток передчасного агресивного атеросклерозу, який формується у хворих на РА в середньому на 10 років раніше, ніж у однолітків без артриту, характеризується утворенням нестабільних атеросклеротичних бляшок (АБ), що приводить до повторного виникнення судинних ускладнень вже в молодому віці. Причини та фактори ризику розвитку агресивного передчасного атеросклерозу у хворих на РЗ активно досліджуються, але залишаються остаточно не визначеними.

Особливу увагу дослідників останнім часом привертає група факторів, пов'язаних із медикаментозною терапією, яка застосовується для лікування хворих на РЗ, що пояснюється тривалим їх впливом, теоретичною можливістю деяким чином модифікувати медикаментозну терапію для зменшення її про-атерогенного впливу (якщо наявність такого буде доведено), появою принципово нових медикаментозних засобів для лікування РЗ та можливістю застосування препаратів профілактичної дії (наприклад, статинів) у хворих на РЗ поряд із «базисними» та протизапальними препаратами.

Теоретично обґрунтовано і клінічно продемонстровано, що глюкокортикоїди (ГК) викликають розвиток дисліпідемії (ДЛП) через порушення катаболізму холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ) і збільшення активності ліпопротеїд-ліпази [18] прийом ГК супроводжується також підвищенням артеріального тиску і порушенням толерантності до глюкози, що збільшує ризик і ССЗ, і прогресування атеросклерозу. За результатами аналізу бази даних Medicare (Пенсильванія) [19] встановлено, що застосування ГК у хворих на РА супроводжувалось збільшенням ризиком серцево-судинних подій (як

при монотерапії, так і в складі комплексної терапії, в тому числі, із імуносупресантами). За даними С.Р. Chung et al. [20] збільшення кумулятивної дози ГК позитивно корелювало із кількістю кальцинатів в коронарних артеріях у хворих на РА. В той же час, згідно результатів дослідження Y.H. Rho et al. [5] застосування ГК у хворих на РА супроводжувалось вищим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і нижчим – ХС ЛПНЦ та тригліцеридів (ТГ) ніж не-застосування.

Відомо, що механізм дії одного із найбільш часто застосовуваних препаратів для лікування РА метотрексату (МТ) пов'язаний із впливом на обмін фолатів, що супроводжується накопиченням гомоцистеїну [9], який є ФР атеросклерозу і ССЗ; деякими дослідженнями встановлено позитивний кореляційний зв'язок між прийомом МТ і товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) сонних артерій та формуванням АБ [17, 21]. Прийом азатиоприну, МТ було визначено як ФР розвитку судинних ускладнень, що частково пояснюється авторами зростанням рівня гомоцистеїну плазми крові. В той же час, в дослідженні М.І. Roman et al. [15] не виявлено різниці у рівнях гомоцистеїну у хворих на СЧВ при застосуванні/не застосуванні МТ. Не одержано також очікуваних позитивних результатів від зниження рівнів гомоцистеїну в ряді загально-популяційних досліджень із вторинної профілактики ССЗ [11, 12].

У міжнародному дослідженні QUEST-RA застосування будь-яких препаратів тривалої дії (МТ, лефлуноміду (ЛФ), сульфасалазину) асоціювалось із зниженням кардіо-васкулярного ризику у хворих на РА [2] і зменшенням кількості госпіталізацій з приводу СН [1, 4, 13] вказують також на зменшення частоти формування метаболічного синдрому у хворих на РА, які лікувались МТ.

В ряді інших досліджень за участі тисяч хворих на РА різного віку показано позитивний зв'язок застосування МТ, в тому числі, в комбінації із сульфасалазином, амінохіноловими препаратами із зменшенням ризику смерті від ССЗ [2, 4, 8, 11, 12]. Водночас, при аналізі бази даних CORRONA (10 016 хворих на РА) [10] не виявлено статистично значимого впливу прийому МТ на розвиток ССЗ; а дослідження Goodson N.J. із співавторами [10] за участі хворих на РА із діагностованою до застосування МТ ІХС показало зростання смертності від ССЗ у хворих, які лікувались МТ. Навпаки, при аналізі вже згадуваної бази даних Medicare (3 501 хворий на РА), авторами вказується, що лише прийом МТ супроводжувався

достовірним зменшенням ризику ССЗ, на відміну від терапії циклофосфамідом, ЛФ, азатиоприном, застосування яких асоціювалось із збільшеним ризиком ССЗ.

Хоча остаточні висновки не зроблені, важливо відмітити, що більшість дослідників відмічають, що окрім протизапальної дії, яку виявляє МТ у дозах, які застосовуються для лікування хворих на РЗ, цей препарат вірогідно також володіє іншою потенційно або прямою проти-атерогенною дією, що продемонстровано в ряді досліджень із застосування препаратів біологічної дії (недивлячись на однаково протизапальну ефективність, зменшення ризику розвитку ІМ спостерігалось лише при одночасному застосуванні цих препаратів з МТ) [16]. І в цьому контексті надзвичайний інтерес представляє експериментальне дослідження В. Cronsterin, А. Reiss [3], в якому виявлено і продемонстровано новий механізм дії МТ. Авторами вказується, що більшість терапевтичних ефектів МТ, в 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 зворотній транспорт часток ХС ЛПНЩ із судинної стінки до печінки і зменшує формування пінистих клітин *in vitro*.

Лефлуномід (ЛФ), як і інші препарати тривалого застосування для лікування РЗ, пригнічує системну запальну відповідь і таким чином, повинен виявляти позитивний вплив на серцево-судинний ризик і прогресування атеросклерозу. Протизапальна активність препарату реалізується через пригнічення NFκB, що є одним із ключових факторів як системного запалення, так і атерогенезу; ЛФ також пригнічує лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію, зменшує концентрацію глюкози в плазмі крові і сприяє зниженню ваги [4]. Цікаво, що застосування оброблених лефлуномідом судинних стентів дозволяє досягти кращої репарації судини і функціонування стенту шляхом зменшення проліферації ендотелію. В той же час, дослідники [4, 5] вказують на збільшення артеріального тиску у хворих, які приймали ЛФ.

Залишається остаточно не визначеним і кардіо-васкулярний ризик при застосуванні препаратів групи НПЗЗ. Ці препарати підвищують артеріальний тиск, впливають на агрегацію тромбоцитів і систему згортання крові. Водночас, за результатами оглядових досліджень, призначення різних препаратів цієї групи хворим на РА не приводило до збільшення кардіо-васкулярного ризику [7].

Таким чином, визначення впливу препаратів імуносупресивної і протизапальної дії на прогресування атеросклерозу та розвиток його ускладнень потребує проведення подальших досліджень.

Мета роботи. Визначити вплив різних схем медикаментозної терапії на прогресування атеросклерозу та розвиток кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджено вплив різних схем медикаментозної терапії на

прогресування атеросклерозу і виникнення кардіо- і цереброваскулярних ускладнень шляхом 2-річного моніторингу прогресування атеросклерозу та стану серцево-судинної системи із визначенням показників імунно-запального процесу та ліпідного обміну в групі хворих на РА (180 осіб, жінок - 146, чоловіків - 34; середній вік - 40,95 років, які лікувались і спостерігались в Київській обласній клінічній лікарні і на кафедрі сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика. В дослідження включались хворі зі встановленим діагнозом РА віком до 50-ти років, із тривалістю захворювання до 7 років без наявності супутніх ССЗ, СН, перенесених судинних ускладнень, нефротичного синдрому, хронічної хвороби нирок, ЦД, порушень функції щитоподібної залози, артеріальної гіпертензії (АГ), тромбозів; інших запальних захворювань, онкопатології на момент початку дослідження.

Всім хворим додатково до загально-клінічного і загально-ревматологічного обстеження проводились: УЗ-моніторинг стану сонних артерій (СА) із діагностикою АБ та визначенням ТКІМ; комплексний клініко-інструментальний моніторинг стану ССС (опитувальник Роуза, консультація кардіолога, 24-годинне моніторування АТ і ЕКГ, ЕхоКГ, черезстравохідна електрокардіостимуляція (ЧСЕКС), визначення біохімічних маркерів ІМ - за показаннями); визначались показники ліпідного обміну і активності запального процесу, імунологічного та цитокінового статусу; проводилась оцінка вираженості ендотеліальної дисфункції і ушкодження (за кількістю молекул судинної адгезії VCAM-1) та визначення традиційних факторів ризику (ТФР) ССЗ.

В групу порівняння з групою хворих на РА увійшли 50 осіб (жінок - 37, чоловіків - 13, середній вік 40,04 років, які не мали імунозалежної, серцево-судинної патології, запальних станів та захворювань і не приймали регулярно медикаментозні засоби. Клініко-лабораторні обстеження проводились всім хворим кожні 3-6 міс., в групі контролю - 1 раз на 6 міс. Строк спостереження в середньому становив 2 роки.

Хворі на РА були розподілені на підгрупи в залежності від режиму застосованої медикаментозної терапії (всього 6 режимів, **табл. 1**). Хворий включався до тієї чи іншої підгрупи, якщо протягом більшої частини часу участі в дослідженні ($\geq 75\%$ часу) він приймав саме таке лікування. Таким чином, 50% включених в дослідження хворих на РА одержували в якості препарату «базисної» терапії МТ (режими 1 і 2), 26,67% - ЛФ (режими 3 і 4). Хворі, яким з різних причин (розвиток небажаних явищ, недостатня ефективність, бажання хворого) протягом 2-х років проводились зміни препаратів «базисної» терапії відносились до режимів 5 і 6 (23,33%).

Результати досліджень та їх обговорення. За 2 роки дослідження в групі хворих на РА зареєстровано розвиток 59 кардіо- та цереброваскулярних ускладнень, які відбулись у 36 хворих (20,0%); в групі контролю діагностовано 3 події у 2 осіб (4,0%; різниця з групою хворих на РА достовірна, $p < 0,001$).

Розподіл хворих на РА за режимами медикаментозної терапії

№	Склад медикаментозної терапії	Кількість хворих (n/%)
1	МТ (10-20мг/тиждень з фолієвою кислотою 5мг/тиждень) + ГК (5-30мг/добу за преднізолоном) + НПЗ	30/16,67
2	МТ (10-20мг/тиждень з фолієвою кислотою 5 мг/тиждень) + НПЗЗ	60/33,33
3	ЛФ (20мг/добу) + ГК (5-30мг/добу за преднізолоном) + НПЗ	25/13,89
4	ЛФ (20мг/добу) + НПЗЗ	23/12,78
5	Зміна препаратів «базисної» терапії + ГК (5-30мг/добу за преднізолоном) + НПЗЗ	18/10,0
6	Зміна препаратів «базисної» терапії + НПЗЗ	24/13,33

Більша частина хворих на РА, у яких розвинулись серцево-судинні ускладнення відносились до підгрупи із частотою зміною або відсутністю прийому препаратів «базисної» терапії (55,56%); 19,44% пацієнтів лікувались із застосуванням МТ в якості препарату «базисної» терапії, 25% - із застосуванням ЛФ. В таблиці 2 наведені основні характеристики та досліджувані показники в групах хворих на РА, які лікувались із застосуванням МТ (режими 1 і 2), ЛФ (режими 3 і 4) та за відсутності сталого прийому препаратів «базисної» терапії (режими 5 і 6).

Як видно з наведених даних, хворі на РА в підгрупах із різною медикаментозною терапією не відрізнялись за віковим та статевим складом, а також за тривалістю артриту; хворі, які тривало одержували МТ або ЛФ також не відрізнялись за показником DAS28, в той час, як цей показник у хворих із частими змінами «базисного» препарату був істотно вищим і відповідно корелював із кількістю СРБ та про-запальних цитокінів в плазмі крові. В III підгрупі хворих спостерігалось також достовірно частіше формування системних проявів РА, що може вказувати на ефективність тривалого постійного застосування препаратів «базисної» терапії для запобігання розвитку системних уражень при РА.

Аналіз результатів опитування хворих та антропометрії показав, що хворі на РА, які лікувались ЛФ мали найменшу середню кількість неліпідних ТФР, в тому числі, абдомінального ожиріння, а хворі із III підгрупи – найбільшу (різниця з двома іншими підгрупами хворих на РА достовірна, $p < 0,05$).

Показники ліпідного обміну загалом були кращими у хворих, які лікувались МТ, що відобразилось у мінімальному значенні індексу атерогенності; в той же час, хворі із підгрупи III демонстрували найвищі показники ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ІА.

За більшістю досліджених імунологічних показників підгрупи істотно не відрізнялись одна від одної, за виключенням відносної та абсолютної кількості CD95-лімфоцитів (в III підгрупі зафіксовано максимальні показники) та відносної кількості CD25-лімфоцитів, яка була істотно більшою у хворих, які одержували тривале лікування МТ або ЛФ.

Показники цитокінового спектру у обстежених хворих I і II підгруп достовірно не відрізнялись, в той час, як у хворих III підгрупи відмічалось значне збільшення кількості всіх прозапальних цитокінів.

За результатами аналізу даних УЗД-моніторингу СА, виявлено, що хворі I і II підгруп демонстрували достовірно менше виражене прогресування атеросклерозу (за збільшенням ТКІМ та частотою формування АБ за період спостереження), ніж хворі III підгрупи; не дивлячись на однакоке початкове значення ТКІМ у хворих I і III підгруп. Важливо відмітити, що більш агресивний перебіг атеросклерозу у хворих на РА III підгрупи супроводжувався і більшою вираженістю ендотеліальної дисфункції, що, можливо, являлось одним із факторів, які зумовили і істотно більшу частоту формування серцево-судинних ускладнень у цих пацієнтів.

Частота розвитку ускладнень в підгрупі хворих на РА, які лікувались із застосуванням МТ була достовірно найменшою (відносний ризик (ВР) розвитку ускладнень для цих хворих дорівнював 1,94), не дивлячись на дещо вищі рівні про-запальних цитокінів порівняно із підгрупою II що, можливо, пояснюється особливостями дії МТ. Для хворих, які лікувались ЛФ ВР розвитку ускладнень дорівнював 4,69; для пацієнтів, які змінювали препарати «базисної» терапії РА – 11,91.

Порівняльний аналіз темпів прогресування атеросклерозу та частоти розвитку ускладнень у обстежених хворих в залежності від прийому пероральних ГК не виявив достовірної різниці у збільшенні ТКІМ (в середньому 14,0 мкм в обох підгрупах за 2 роки), кількості АБ та загальній частоті розвитку ускладнень між підгрупами (ускладнення діагностовано у 17,14% хворих, які приймали ГК і у 21,5% пацієнтів, які не приймали ГК), незважаючи на достовірно вищий рівень ТГ та ХС ЛПДНЩ в плазмі крові у хворих, які тривало приймали ГК. Цікаво, що у хворих, які не приймали ГК достовірно частіше формувалась АГ, що можна пояснити особливостями дії ГК в залежності від дози, особливостей перебігу артриту та індивідуальної реакції хворого. Можна припустити, що активна глюкокортикоїдна терапія, призначена на ранніх етапах вираженого запального процесу при РА зменшує прогресування атеросклерозу та знижує ризик розвитку ускладнень в подальшому. В той же час, тривале застосування ГК може супроводжуватись проатерогенними змінами метаболізму ліпідів, що перевищує протективний протизапальний ефект.

Основні досліджені показники в групах хворих на РА, які одержували різні режими медикаментозної терапії протягом 2 років

Показник	Підгрупа I (режими 1 і 2) N=90	Підгрупа II (режими 3 і 4) N=48	Підгрупа III (режими 5 і 6) N=42
Вік, років	40,92±0,64	40,46±0,22	41,08±0,33
Жінок, п/%	75/83,33	40/83,33	31/73,81
Тривалість РА на початку дослідження, місяців	30,61±0,28	27,57±0,45	33,22±0,36
DAS28, бали	3,97±0,11	3,73±0,20	4,61±0,21**
СРБ, мг/л	20,96±1,67	32,42±3,13*	32,43±3,48*
Позасуглобові прояви РА, % хворих	34,44	37,50	71,42**
ТКІМ на початку дослідження, мм	0,78±0,0012	0,72±0,003**	0,78±0,002
Збільшення ТКІМ за 24 міс., мкм	13,0±0,10	12,0±0,10	17,2±0,11**
Поява АБ за 24 міс (% осіб)	3,33	10,42*	23,81**
Середня кількість неліпідних ТФР	1,79±0,13	1,51±0,05	2,40±0,04**
ЗХС, ммоль/л	4,84±0,06	4,94±0,09	5,14±0,11*
ТГ, ммоль/л	1,23±0,05	1,28±0,08	1,39±0,08
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,34±0,02**	1,28±0,03	1,26±0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,95±0,05	3,08±0,08	3,26±0,09*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55±0,02	0,57±0,03	0,62±0,03
Індекс атерогенності, одиниць	2,67±0,06**	2,96±0,11	3,11±0,09
Лімфоцити, абс (в мм3)	1125,53±37,22	1617,43±81,57**	1387,12±77,5
CD4-лімфоцити, абс (в мм3) відносна кількість, %	478,28±14,18 42,79±0,37	646,52±25,06* 41,31±0,75	599,91±25,45** 44,62±0,7**
CD8-лімфоцити, абс (в мм3) відносна кількість, %	251,33±9,27** 22,23±0,14	373,94±21,29 22,86±0,28	318,80±22,05 22,5±0,31
ІРІ	1,94±0,03	1,84±0,05**	2,03±0,05
CD25-лімфоцити, абс (в мм3), відносна кількість, %	163,56±5,65 14,70±0,32**	222,94±13,51** 13,65±0,35	161,41±9,85 11,59±0,20
CD95-лімфоцити, абс (в мм3), відносна кількість, %	244,13±6,03 22,48±0,50	303,53±11,13* 20,85±1,07*	344,82±13,35** 26,31±0,8**
ІL-1β, пг/мл	179,78±13,82	169,69±20,88	247,98±24,12**
ІL-6 пг/мл	12,37±0,54	11,85±0,86	15,56±0,99**
ІFN-γ пг/мл	40,38±0,75	37,88±1,46	44,52±0,90**
TNF-α, пг/мл	23,87±0,77	20,27±1,65	27,82±1,47**
VCAM-1, пг/мл	33,31±2,37	31,86±3,89	47,89±4,21**
Розвиток ускладнень: (п/%) осіб	7/7,77	9/18,75*	20/47,62**
- АГ	- 5/5,55	- 5/11,57	- 11/26,19*
- ІХС	- 0	- 1/2,31	- 6/14,29*
- інсульт/ТІА	- 1/1,11 (ТІА)	- 1/2,31 (інсульт)	- 2/4,76 (ТІА)
- ДДЛШ	- 3/3,33	- 6/13,86	- 17/40,48**

Примітка: ТІА – транзиторна ішемічна атака, ДДЛШ – діастолічна дисфункція лівого шлуночка. * - різниця із I підгрупою достовірна, p<0,05;

** - різниця із двома іншими підгрупами хворих достовірна, p<0,05.

Важливо відмітити, що подальший аналіз впливу прийому ГК на досліджувані показники показав, що хворі, які приймали ГК за відсутності стабільного тривалого прийому «базисної» терапії мали достовірно вищі показники активності РА (за СРБ, DAS28), підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, та збільшення ІА; більшу кількість лімфоцитів із маркером

апоптозу (CD95), вищі рівні ІFN-γ та VCAM-1 в плазмі крові, що приводило до прискороеного збільшення ТКІМ, збільшення частоти формування АБ і виникнення серцево-судинних ускладнень (відповідно, 17,0±0,2мкм; 22,22%, 50% за відсутності «базисної» терапії і 13,0±0,1мкм; 3,64% 7,28% при застосуванні ГК на фоні «базисних» препаратів; p<0,05).

Висновки.

1. Частота розвитку атеросклеротичних кардіо- і церебро-васкулярних ускладнень серед хворих на РА достовірно перевищує показники групи контролю.

2. Тривале застосування препаратів «базисної» терапії при лікуванні хворих на РА зменшує темпи прогресування атеросклерозу та частоту розвитку серцево-судинних ускладнень.

3. Застосування метотрексату в якості препарату «базисної» терапії РА супроводжується мінімальним прогресуванням атеросклерозу і мінімальною частотою розвитку кардіо- і церебро-васкулярних ускладнень.

4. Відсутність постійного прийому препаратів «базисної» терапії РА супроводжується істотним збільшенням показників активності запального процесу, більшою вираженістю імунологічних порушень і ендотеліальної дисфункції, виникненням

дисліпідемії, що приводить до більш частого формування системних проявів РА, прискорення прогресування атеросклерозу та достовірного збільшення частоти розвитку судинних ускладнень.

5. Застосування глюкокортикоїдів на тлі постійного прийому препаратів «базисної» терапії (метотрексату, лефлуноміду) сприяє зменшенню активності імунно-запального процесу, зменшує негативний вплив ГК на ліпідний обмін та прогресування атеросклерозу.

Перспективи подальших досліджень. Необхідним є проведення подальших досліджень для уточнення впливу глюкокортикоїдів та визначення впливу нестероїдних протизапальних препаратів різних груп на стан серцево-судинної системи, прогресування атеросклерозу та розвиток ускладнень у хворих на ревматичні захворювання.

Список літератури

1. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis / S.Bernatsky, M.Hudson, J.D. Swissa [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. - № 44(5). – P. 677-680.
2. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from QUEST-RA study / A.Naranjo, T.Sokka, M.Descalzo [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2008. - №10(12). – P. R30.
3. Cronstein B. Immunologic reactants in the pathogenesis of atherosclerosis in rheumatic diseases / B.Cronstein, A.Reiss // *Arthritis Res Ther.* – 2003. – Vol.5 (Suppl. 3). – P. 44.
4. Disease modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study / V.P. van Halm, M.T.Nurmohamed, J.W. Twisk [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2006. - №8(5). – P. R151.
5. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors / Y.H. Rho, O A.eser, C. Chung [et al.] // *Arch Drug Info.* – 2009. - №2. – P. 34-40.
6. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis / B.J.Radovits, J.Fransen, S.Shamma [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2010. - №62. – P. 362-370.
7. Goodson N.J. Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: association with mortality in rheumatoid arthritis / N.J.Goodson, T.M.Farragher, D.P. Symmons // *J Rheumatol.* – 2008. - №35. – P.945-949.
8. Hochberg M.C. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006 / M.C.Hochberg, S.S. Johnston, A.K. John // *Curr Med Res Opin.* – 2008. - №24. – P. 469-480.
9. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis / A.E. van Ede, R.F.Laan, H.J. Blom [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2002. - №41. – P. 658-665.
10. Kremer J.M. An analyses of risk factors and effect of treatment on the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / J.M. Kremer // *Ann Rheum Dis.* 2006. - №65(Suppl. II). – P. 307.
11. Methotrexate and mortality in rheumatoid arthritis patients: a prospective study / H.K. Choi, M.A.Hernan, J.D. Seeger [et al.] // *Lancet.* – 2002. - №359. – P. 1173-1177.
12. Methotrexate reduces the incidence of vascular disease in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis / S.Prodanovich, F.Ma, J.R. Taylor [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. - №52. – P.262-267.
13. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60 - more than just anti-inflammatory effect? A cross sectional study / T.E.Toms, V.F.Panoulas, H.John [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2009. - №11(4). – P. R110.
14. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients / N.J.Goodson, A.M.Brookhart, D.P. Symmons [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. - №68. – P. 367-372.
15. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / M.J.Roman, B.A.Shanker, A. Davis [et al.] // *N Eng J Med.* -2003. - №349. – P. 2399-406.
16. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from British Society for Rheumatology Biologics Register / W.G.Dixon, K.D.Watson, M. Lunt [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2007. - №56. – P. 2905-2912.
17. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus / A.Doria, S.Y.hjenfeld, R. Wu [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. - №62. – P. 1071-1077.
18. Sholter D.E. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system / D.E.Sholter, P.W. Armstrong // *Can J Cardiol.* - 2008. - №16. – P. 505-511.
19. Solomon D.H. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / D.H. Solomon // *Arthritis Rheum.* -2006. - №56. – P. 3790-3798.
20. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / C.P. Chung, A.Oester, I. Avalos [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2006. - № 8(6). – P.53-64.
21. Wajed J. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factors management / J. Wajed, Y.Ahmad, P.N.Durrington, I.N. Bruce // *Rheumatology.* – 2004. - №43. – P. 7-12.

УДК 616.72-002+616.13-004+615.036

РОЛЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ В ПРОГРЕСУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ

Хімїон Л.В.

Резюме. В статті наведено результати визначення впливу різних схем медикаментозної терапії на стан ліпідного обміну, показники імунно-запального процесу, прогресування атеросклерозу та розвиток кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА шляхом аналізу результатів 2-річного моніторингу показників імунного і цитокінового статусу, ліпідного обміну, стану судинної стінки та серцево-судинної системи у 180 хворих. Встановлено, що у хворих на РА частота розвитку кардіо- та церебро-васкулярних ускладнень достовірно перевищує показники групи контролю; тривале застосування препаратів «базисної» терапії зменшує активність запального процесу, вираженість імунологічного і цитокінового дисбалансу, ендотеліальної дисфункції і супроводжується зменшенням темпів прогресування атеросклерозу та частоти розвитку судинних ускладнень. Мінімальне прогресування атеросклерозу і найменша частота формування ускладнень зареєстрована у хворих, які лікувались із застосуванням метотрексату, максимальна – у пацієнтів, які не одержували постійного лікування «базисними» препаратами. Таким чином, тривале застосування препаратів «базисної» терапії при лікуванні хворих на РА є засобом профілактики прогресування атеросклерозу і розвитку серцево-судинних ускладнень. Необхідним є проведення подальших більш тривалих досліджень для визначення впливу на стан серцево-судинної системи глюкокортикоїдів та нестероїдних протизапальних засобів різних груп у хворих на РА.

Ключові слова: лікування ревматоїдного артриту, атеросклероз, судинні ускладнення.

УДК 616.72-002+616.13-004+615.036

РОЛЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ В ПРОГРЕСИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА І РОЗВИТТИ ОСЛОЖНЕНИЙ

Химіон Л.В.

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния различных схем медикаментозной терапии на липидный обмен, показатели иммуно-воспалительного процесса, прогрессирование атеросклероза и развитие кардио- и цереброваскулярных осложнений у больных РА путем анализа результатов 2-летнего мониторинга показателей иммунного и цитокинового статуса, липидного обмена, состояния сосудистой стенки и сердечно-сосудистой системы у 180 больных. Установлено, что у больных РА частота развития кардио- и церебро-васкулярных осложнений значительно превышает показатели группы контроля; длительное применение препаратов «базисной» терапии уменьшает активность воспалительного процесса, выраженность иммунологического и цитокинового дисбаланса, эндотелиальной дисфункции, что сопровождается снижением темпа прогрессирования атеросклероза и уменьшением частоты развития сосудистых осложнений. Минимальное прогрессирование атеросклероза и минимальная частота развития сосудистых осложнений зарегистрирована у больных, которые принимали метотрексат, максимальные показатели - у пациентов, которые не получали постоянной терапии «базисными» препаратами. Таким образом, длительное применение препаратов «базисной» терапии при лечении больных РА является мерой профилактики прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо проведение дальнейших более длительных исследований для определения влияния глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов разных групп на состояние сердечно-сосудистой системы у больных РА.

Ключевые слова: лечение ревматоидного артрита, атеросклероз, сосудистые осложнения.

UDC 616.72-002+616.13-004+615.036

The Role Of Rheumatoid Arthritis Drug Treatment In Atherosclerosis Progression And Complications Development.

Khimion L.

Summary. The results of the original study of the influence of the different pharmacological RA treatment on lipid metabolism, immune inflammation, atherosclerosis progression and development of cardio- and cerebrovascular complications in RA patients are described at the article. The study was designed as a 2-years monitoring of the immune and cytokine status, lipids metabolism indexes, cardiovascular complications development in 180 RA patients. It is shown that incidence of cardio- and cerebrovascular complications in RA patients is significantly higher than in control group; long term use of the disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) decreases inflammation, immune and cytokine dysbalance, endothelial dysfunction and leads to decrease in atherosclerosis progression and incidence of vascular complications. Minimal atherosclerosis progression and number of complications was found in patients who received methotrexate, maximal - in patients who have not received long-term DMARDs therapy. Long-term DMARD treatment has a prophylactic influence on atherosclerosis progression and vascular complications development. The further investigations are needed to evaluate the influence of glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs of different groups on cardiovascular system in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis treatment, atherosclerosis, vascular complications.

Стаття надійшла 8.05.2012 р.

Рецензент – проф. Скрипник І.М.