

В.М. Коваленко¹
Г.І. Лисенко²
Л.В. Хіміон²
О.О. Гарміш¹

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

²Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, медикаментозна терапія РА, атеросклероз, серцево-судинні ускладнення у хворих на РА, метотрексат, лефлуномід, глюкокортикостероїди.

ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОГРЕСУВАННЯ СУБКЛІНІЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА РОЗВИТОК СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Мета. Визначити вплив різних схем медикаментозної терапії на показники ліпідного обміну, імунний і цитокіновий статус; прогресування атеросклеротичного процесу та розвиток кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Методи. У 180 пацієнтів із РА віком до 50 років досліджено вплив різних схем базисної та протизапальної терапії на прогресування субклінічного атеросклеротичного ураження судин і формування серцево-судинних захворювань шляхом аналізу результатів 2-річного моніторингу показників імунного і цитокінового статусу, ліпідного обміну, стану судинної стінки та серцево-судинної системи.

Результати. Встановлено, що тривале застосування препаратів базисної терапії знижує активність запального процесу, вираженість імунологічного і цитокінового дисбалансу, ендотеліальної дисфункції та супроводжується зменшенням темпів прогресування атеросклеротичного процесу та частоти розвитку кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА віком до 50 років.

Висновки. Тривале застосування препаратів базисної терапії при лікуванні хворих на РА віком до 50 років супроводжується не лише зниженням показників активності артриту, а є засобом профілактики прогресування субклінічного атеросклерозу і розвитку серцево-судинних ускладнень.

ВСТУП

Відомо, що пацієнти із ревматичними захворюваннями (РЗ), зокрема хворі на ревматоїдний артрит (РА), мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та підвищення показників серцево-судинної смертності порівняно із їх однолітками без аутоімунної патології (Solomon D.H. et al., 2003; Maradit-Kremers H. et al., 2005a; Naranjo A. et al., 2008; Radovits B.J. et al., 2010). Причиною зменшення тривалості життя, зростання захворюваності та смертності від серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт), серцевої недостатності (СН) в популяції пацієнтів із 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 (АТБ), що приводить до повторного виникнення судинних подій у хворих більш молодшого віку. За даними багатьох медико-статистичних досліджень атеросклерозозалежні захворювання та події у пацієнтів із РЗ загалом менше піддаються стандартному лікуванню, пацієнти потребують більш частих і тривалих госпіталізацій, СН прогресує швидше, ніж при схожих клінічних ситуаціях у пацієнтів без аутоімунної патології (Maradit-Kremers H. et al., 2005b; Nikola P.J. et al., 2005; Avina-Zubieta J.A. et al., 2008).

Сьогодні причини та фактори ризику розвитку агресивного передчасного атеросклеротичного процесу у пацієнтів із РЗ активно досліджуються, але залишаються остаточно не визначеними.

Аналіз опублікованих в останні роки результатів експериментальних та клінічних досліджень дозволяє виокремити такі фактори та групи факторів, які можуть впливати на атерогенез у пацієнтів із РЗ:

1. Так звані традиційні фактори ризику атеросклерозу та ССЗ (тютюнопаління, гіподинамія, особливості харчування, дисліпідемія, спадковість, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, вік).
2. Фактори, пов'язані із самим РЗ (тривалість; особливості клінічних проявів і перебігу РЗ, у тому числі ураження судинної системи, ендотеліальна дисфункція; активність РЗ).
3. Фактори, що характеризують імунне запалення, притаманне РЗ (зміни в кількісних показниках та показниках функціональної активності основних компонентів імунної системи, у тому числі цитокінового балансу; вираженість запального та аутоімунного процесів).
4. Фактори, пов'язані із тривалим використанням для лікування РЗ ряду медикаментозних засобів, які теоретично можуть мати як проатерогенний, так і протиатерогенний вплив.

Усі вищенаведені групи факторів та їх вплив на розвиток атеросклерозу та його клінічних наслідків у пацієнтів із РЗ є предметом численних досліджень, результати яких є досить суперечливими, тому потребують як дуже обережної інтерпретації, так і подальших, більш прицільних і поглиблених досліджень.

Особливу увагу дослідників останнім часом привертає група факторів, пов'язаних із медикаментозною терапією, яка застосовується для лікування пацієнтів із РЗ, що пояснюється тривалим впливом цих факторів, теоретичною можливістю деяким чином модифікувати медикаментозну терапію для зменшення її проатерогенного впливу (якщо наявність такого буде доведеною), появою принципово нових медикаментозних засобів для лікування РЗ (препаратів біологічної терапії) та застосуванням препаратів профілактичної протиатеросклеротичної дії (наприклад статинів) у пацієнтів із РЗ, поряд із базисними, імуносупресивними та протизапальними препаратами.

Незважаючи на досить значну кількість проведених досліджень щодо впливу медикаментозної терапії на стан серцево-судинної системи, розвиток атеросклерозу та ССЗ, їх результати на сьогодні часто залишають більше запитань, ніж надають відповідей.

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

Навпаки, згідно з результатами дослідження У.Н. Rho та співавторів (2009) застосування ГКС у хворих на РА супроводжувалося вищим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та нижчим — ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ), ніж у тих, в яких не застосовували. На жаль, ці науковці не наводять результатів обстеження учасників дослідження щодо наявності ССЗ, тому визначити значимість зазначених результатів для оцінки ризику розвитку ССЗ неможливо.

Без сумніву, найбільшу кількість досліджень присвячено визначенню впливу метотрексату (МТ) на серцево-судинну систему, прогресування ате-

росклерозу та формування ССЗ у пацієнтів із РЗ (зокрема РА).

Відомо, що механізм дії МТ пов'язаний із впливом на обмін фолатів із накопиченням гомоцистеїну (Morgan S.L. et al., 1998; van Ede A.E. et al., 2002), який є фактором ризику розвитку атеросклерозу і ССЗ. У деяких дослідженнях встановлено позитивний кореляційний зв'язок між застосуванням азатіоприну, МТ і товщиною комплексу інтима-медіа (ТКИМ) та АБ (Doria A. et al., 2003; Wajed J. et al., 2004), прийом цих препаратів було визначено як фактор ризику розвитку судинних ускладнень, що частково пояснюється авторами зростанням рівня гомоцистеїну плазми крові. Водночас у дослідженні М.Ж. Роман та співавторів (2003) не виявлено різниці у рівні гомоцистеїну у хворих на СЧВ при застосуванні/незастосуванні МТ. Не одержано також очікуваних позитивних результатів від зниження рівня гомоцистеїну в ряді загальнопопуляційних досліджень із вторинної профілактики ССЗ (Choi H.K. et al., 2002; Prodanovich S. et al., 2005).

У міжнародному дослідженні QUEST-RA застосування будь-яких препаратів тривалої дії (МТ, лефлуноміду (ЛФ), сульфасалазину) асоціювалося зі зниженням кардіоваскулярного ризику у хворих на РА (Naranjo A. et al., 2008) і зменшенням кількості госпіталізацій з приводу СН (Bernatsky S. et al., 2005; van Halm V.P. et al., 2006); Т.Е. Toms та співавтори (2009) вказують також на зниження частоти формування метаболічного синдрому у хворих на РА, які лікувались МТ.

У ряді інших досліджень за участю тисяч хворих на РА різного віку показано позитивний зв'язок застосування МТ, у тому числі в комбінації із сульфасалазином, амінохіноліновими препаратами зі зниженням ризику смерті від ССЗ (Choi H.K. et al., 2002; Prodanovich S. et al., 2005; van Halm V.P. et al., 2006; Hochberg M.C. et al., 2008; Naranjo A., 2008). Водночас при аналізі бази даних CORRONA (10 016 пацієнтів із РА) (Kremer J.M., 2006) не виявлено статистично значимого впливу прийому МТ на розвиток ССЗ; а дослідження (Goodson N.J. et al., 2008) за участю пацієнтів із РА із діагностованою ішемічною хворобою серця (ІХС) показало зростання смертності від ССЗ у хворих, які лікувались МТ. Навпаки, при аналізі вже згадуваної бази даних Medicare (3501 хворий на РА), авторами вказується, що лише прийом МТ супроводжувався достовірним зниженням ризику ССЗ, на відміну від терапії циклофосфамідом, ЛФ, азатіоприном, застосування яких асоціювалось із підвищеним ризиком ССЗ.

Так само суперечливі результати опубліковані щодо впливу терапії МТ на ризик розвитку інфаркту міокарда, СН, інсульту (Park Y.B. et al., 2002; Bernatsky S. et al., 2005; Endean A., 2007; Naranjo A. et al., 2008), а також щодо впливу препарату на ліпідний обмін, інсулінорезистентність, прогресування атеросклерозу (Dessein P.H. et al., 2002; Kumeda Y. et al., 2002; Park Y.B. et al., 2002; Wallberg-Jonsson S. et al., 2004; Geordiadias A.N. et al., 2006). Хоча остаточні висновки не зроблені, більшість дослідників відзначають, що, окрім протизапальної дії, яку ви-

являє МТ у дозах, застосовуваних для лікування пацієнтів із РЗ, цей препарат вірогідно також володіє іншою потенційно або прямо протиатерогенною дією, що продемонстровано в ряді досліджень із застосування препаратів біологічної дії (незважаючи на однакову протизапальну ефективність, зниження ризику розвитку інфаркту міокарда відзначали лише при одночасному застосуванні цих препаратів із МТ) (Dixon W.G. et al., 2007). І в цьому контексті надзвичайний інтерес становить експериментальне дослідження В. Cronsterin, А. Reiss (2003), в якому виявлено і продемонстровано новий механізм дії МТ. Авторами вказується, що більшість терапевтичних ефектів МТ, у тому числі протизапальний, пояснюється здатністю препарату підсилювати синтез аденозину, який зв'язується з клітинними рецепторами і модифікує запальну реакцію. Одночасно зв'язування аденозину із рецепторами на поверхні макрофагів стимулює зворотний транспорт часток ХС ЛПНЩ із судинної стінки до печінки і зменшує формування пінистих клітин *in vitro*. Важливо відзначити, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) групи селективних інгібіторів циклооксигенази-2, а також прозапальний цитокін інтерферон (IFN)- γ , виявляють протилежну дію на синтез аденозину, яка, як показано в тому ж експерименті, також пригнічується при одночасному застосуванні МТ.

ЛФ, як і інші препарати тривалого застосування для лікування РЗ, пригнічує системну запальну відповідь і таким чином, має виявляти позитивний вплив на серцево-судинний ризик і прогресування атеросклерозу. Протизапальна активність препарату реалізується через пригнічення NF- κ B, що є одним із ключових факторів як системного запалення, так і атерогенезу. ЛФ також пригнічує лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію, знижує концентрацію глюкози у плазмі крові та сприяє зменшенню маси тіла. Відзначимо, що застосування оброблених ЛФ судинних стентів дозволяє досягти кращої репарації судини і функціонування стенту шляхом зменшення проліферації ендотелію. Водночас дослідники (Rho Y.H. et al., 2009) зазначають зростання артеріального тиску у хворих, які приймали ЛФ.

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

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

Мета роботи — визначити вплив медикаментозних засобів, застосовуваних у лікуванні хворих на РА, на маркери прогресування субклінічного атеросклерозу і розвиток кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проведено 2-річний моніторинг показників ліпідного обміну, імунного і цитокінового статусу, показників активності запального процесу, прогресування субклінічного атеросклерозу і розвитку ССЗ у хворих на РА, які одержували різні комплекси медикаментозної терапії.

Дослідження проведено у групі хворих на РА (180 осіб, 146 жінок, 34 чоловіки; середній вік — 44,53 (27–49) року, які лікувались і спостерігались у Київській обласній клінічній лікарні та на кафедрі сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика і в ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України в період 2005–2009 рр. У дослідження включали пацієнтів зі встановленим діагнозом РА віком до 50 років із тривалістю захворювання до 7 років без наявності супутніх ССЗ, СН, перенесених цереброваскулярних подій, нефротичного синдрому, хронічної хвороби нирок, цукрового діабету, порушень функції щитоподібної залози, АГ, тромбозів; інших запальних захворювань, онкологічної патології на момент початку дослідження.

Усім хворим додатково до загальноклінічного і загальноревматологічного обстеження із визначенням DAS28 проводились: анкетування для виявлення наявності поведінкових факторів ризику атеросклерозу (рівень фізичної активності, харчові звички, тютюнопаління); антропометрія — визначення індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання окружності талії; визначення симптомів та ознак ІХС (опитувальник Роуза, ЕКГ, ехоКГ, черезстравохідна електрокардіостимуляція (ЧСЕКС), визначення біохімічних маркерів інфаркту міокарда — за показаннями); визначались показники ліпідного обміну (загальний холестерин — ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності — ХС ЛПДНЩ, індекс атерогенності — ІА); визначались показники імунного (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8-імунорегуляторний індекс (ІРІ), CD16, CD20, CD25, CD56, CD95) і цитокінового статусу (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, фактор некрозу пухлини (TNF)- α), кількість IFN- γ ; визначались показники проліферативної активності лімфоцитів (у реакції спонтанної бласттрансформації (РБТЛ), а також із різними мітогенами); показники фагоцитарної активності нейтрофілів у НСТ-тесті. Для оцінки ендотеліальної дисфункції та ушкодження визначалась кількість молекул судинної адгезії (VCAM-1); аутоімунних процесів — РФ, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, антинуклеарні антитіла, антитіла до фосфоліпідів, антитіла до 2-спіральної ДНК. Для визначення стану судинної стінки і моніторингу прогресування атеросклеротичного ураження проводилось УЗ-обстеження сонних артерій за загальноприйнятою методикою у В-режимі із візуалізацією шарів судинної стінки, вимірюванням ТКІМ дальної стінки судин у трьох точках: у загальній сонній артерії (на відрізуку 10 мм до біфуркації), біфуркації (5–10 мм краніальніше від початку біфуркації), внутрішній сонній артерії (10 мм проксимальніше місця розгалуження) при різних кутах огляду (всього 3 вимірювання в кожній точці) із визна-

ченням середнього-максимального значення ТКІМ з кожного боку та середнього загального значення ТКІМ з обох боків; проводився детальний огляд доступних локацій відрізків сонних артерій (загальної, внутрішньої, біфуркації, зовнішньої) для виявлення АТБ: локальне потовщення КІМ >50% від середнього значення на цьому рівні або ТКІМ >1,2 мм розцінювалось як АТБ.

У групу порівняння з групою хворих на РА увійшли 50 осіб віком до 50 років, (37 жінок, 13 чоловіків, середній вік — 44,2 (29–48) року, які не мали імунозалежної, серцево-судинної патології, запальних станів та захворювань і не приймали регулярно медикаментозні засоби. Клініко-лабораторні обстеження проводились усім хворим кожні 3–6 міс, у групі контролю — 1 раз на 6 міс. Період спостереження в середньому становив 2 роки.

Після початкового обстеження і включення в дослідження всім хворим проводилась корекція медикаментозної терапії відповідно до показників активності запального процесу та комплексної оцінки стану хворого в динаміці. Для статистичної обробки одержаних результатів дослідження із врахуванням особливостей медикаментозної терапії хворих на РА розподілили на підгрупи залежно від режиму застосованої медикаментозної терапії (всього 6 режимів — табл. 1). Пацієнт 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 у дослідження хворих на РА одержували як препарат базисної терапії МТ (режими 1 і 2 — I підгрупа), 26,67% — ЛФ (режими 3 і 4 — II підгрупа). Хворі, яким із різних причин (розвиток небажаних явищ, недостатня ефективність, бажання пацієнта) виконували зміни у складі базисної терапії, відносились до режимів 5 і 6 (23,33% — III підгрупа).

Таблиця 1

Розподіл хворих на РА за режимами медикаментозної терапії протягом 2 років дослідження

№ з/п	Склад медикаментозної терапії	Кількість хворих, n (%)
1	МТ (10–20 мг/тиж із фолієвою кислотою 5 мг/тиж) + ГКС (5–30 мг/добу за преднізолоном) + НПЗП	30 (16,67)
2	МТ (10–20 мг/тиж з фолієвою кислотою 5 мг/тиж) + НПЗП	60 (33,33)
3	ЛФ (20 мг/добу) + ГКС (5–30 мг/добу за преднізолоном) + НПЗП	25 (13,89)
4	ЛФ (20 мг/добу) + НПЗП	23 (12,78)
5	Зміна препаратів базисної терапії + ГКС (5–30 мг/добу за преднізолоном) + НПЗП	18 (10,0)
6	Зміна препаратів базисної терапії + НПЗП	24 (13,33)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За 2 роки дослідження у групі хворих на РА зареєстровано 59 кардіо- та цереброваскулярних подій, які відбулись у 36 хворих. Більшість пацієнтів із РА, у яких розвинулись серцево-судинні ускладнення, відносились до підгрупи із частою зміною або відсутністю прийому препаратів базисної тера-

пії (55,56%); 19,44% пацієнтів лікувались із застосуванням МТ як препарату базисної терапії, 25% — із застосуванням ЛФ.

У табл. 2 наведені основні характеристики та досліджувані показники у групах хворих на РА, які лікувались із застосуванням МТ (режими 1 і 2), ЛФ (режими 3 і 4) та зі змінами препаратів базисної терапії.

Як видно з наведених даних, хворі на РА у підгрупах із різною медикаментозною терапією не відрізнялися за віковим і статевим складом, а також за тривалістю артриту; пацієнти, які тривало одержували МТ або ЛФ, також не відрізнялися за показником DAS28, в той час, як цей показник у хворих зі змінами базисного препарату був істотно вищим і відповідно корелював із кількістю СРБ та прозапальних цитокінів у плазмі крові. У 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.

Аналіз результатів опитування пацієнтів і антропометрії свідчить, що хворі на РА, які лікувались ЛФ, мали найменшу середню кількість неліпідних традиційних факторів ризику, а хворі зі змінами препаратів тривалої терапії — 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 ІА; водночас у хворих III підгрупи відзначали найвищі показники ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ІА.

За більшістю досліджуваних імунологічних показників підгрупи істотно не відрізнялись одна від одної, за винятком відносної та абсолютної кількості CD95-лімфоцитів (у 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 відрізнялися, за винятком ІL-10, який був достовірно вищим у хворих I підгрупи; в той час, як у хворих III підгрупи відзначалося суттєве збільшення кількості всіх прозапальних цитокінів.

За результатами аналізу даних УЗД-моніторингу стану судинної стінки каротид виявлено, що хворі I та II підгруп демонстрували достовірно менші темпи прогресування ТКІМ, і формування АТБ за період спостереження, ніж хворі III підгрупи; не дивлячись на однакове вихідне значення ТКІМ у хворих I та III підгруп. Важливо відзначити, що більш агресивний перебіг субклінічного атеросклеротичного ураження у хворих на РА III підгрупи супроводжувалось і більшою вираженістю ендотеліальної дисфункції, що, можливо, є одним із факторів, які зумовили істотно вищу частоту формування серцево-судинних ускладнень у цих пацієнтів.

Частота розвитку ускладнень у підгрупі хворих на РА, які лікувались із застосуванням МТ, була достовірно найнижчою, незважаючи на дещо вищі рівні прозапальних цитокінів порівняно із II підгрупою

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

Показник, характеристика	I підгрупа (застосування МТ, режими 1 і 2) (n=90)	II підгрупа (застосування ЛФ, режими 3 і 4) (n=48)	III підгрупа (лікування із змінами препаратів «базисної» терапії, режими 5 і 6) (n=42)
Вік, років	38,92±0,64	38,46±0,22	38,08±0,33
Жінок, n (%)	75 (83,33)	40 (83,33)	31 (73,81)
Тривалість РА на початку дослідження, міс	30,61±0,28	27,57±0,45	33,22±0,36
DAS28, балів	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 традиційних факторів ризику ССЗ	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
ІА, одиниць	2,67±0,06**	2,96±0,11	3,11±0,09
Лімфоцити, абс. (мм ³)	1125,53±37,22	1617,43±81,57**	1387,12±77,5
CD3, абс. (мм ³)	728,67±23,13	1038,17±47,32**	918,96±46,76*
(відносна кількість, %)	(64,90±0,31)	(64,95±0,48)	(67,03±0,40)*
CD4, абс. (в мм ³)	478,28±14,18	646,52±25,06*	599,91±25,45**
(відносна кількість, %)	(42,79±0,37%)	(41,31±0,75%)	(44,62±0,7%)**
CD8, абс. (мм ³)	251,33±9,27**	373,94±21,29	318,80±22,05
(відносна кількість, %)	(22,23±0,14%)	(22,86±0,28%)	(22,5±0,31%)
ІРІ	1,94±0,03	1,84±0,05**	2,03±0,05
CD25, абс. (мм ³)	163,56±5,65	222,94±13,51**	161,41±9,85
(відносна кількість, %)	(14,70±0,32%)**	(13,65±0,35%)	(11,59±0,20%)
CD95, абс. (мм ³)	244,13±6,03	303,53±11,13*	344,82±13,35**
(відносна кількість, %)	(22,48±0,50%)	(20,85±1,07%)*	(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**
ІL-10, пг/мл	175,53±9,78	131,24±16,50*	168,53±16,63
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 серцево-судинних ускладнень: n (% осіб)	7 (7,77)	9 (18,75*)	20 (47,62**)
- АГ	-5	-5	-11
- ІХС	-0	-1	-6
- інсульт/ТІА	-1 (ТІА)	-1 (ішемічний інсульт)	-2 (ТІА)
- діастолічна дисфункція лівого шлуночка	-3	-6	-17

*Різниця із I підгрупою достовірна; p<0,05; **різниця із двома іншими підгрупами достовірна; p<0,05.

що, можливо, пояснюється високим рівнем прозапального ІL-10 у цих хворих та особливостями дії МТ.

Порівняльний аналіз темпів прогресування субклінічного атеросклерозу та частоти розвитку кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у обстежених хворих залежно від прийому пероральних ГКС не виявив достовірної різниці у збільшенні ТКІМ (в середньому 14 мкм в обох підгрупах за 2 роки), кількості АТБ та загальній частоті розвитку ускладнень між підгрупами (ускладнення діагностовано у 17,14% хворих, які приймали ГКС, і 21,5% пацієнтів, які не приймали ГКС), незважаючи на достовірно вищий рівень ТГ та ХС ЛПДНЩ у плазмі крові у осіб, які тривало приймали ГКС. Відзначимо, що у хворих, які не приймали ГКС, достовірно частіше формувалась АГ.

Важливо, що подальший аналіз впливу застосування ГКС на досліджувані показники показав, що хворі, які приймали ГКС за відсутності стабільної базисної терапії, мали достовірно вищі показники за-

палення і активності РА (СРБ, DAS28), підвищені рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та збільшення ІА; більшу кількість апоптичних лімфоцитів, вищі рівні ІFN-γ та VCAM-1 у плазмі крові, що приводило до пришвидшених темпів зростання ТКІМ, більшої частоти формування АТБ і серцево-судинних ускладнень (відповідно 17,0±0,2 мкм; 22,22%, 50% — за відсутності базисної терапії і 13,0±0,1 мкм; 3,64%, 7,28% — при застосуванні на фоні базисних препаратів; p<0,05).

ВИСНОВКИ

1. Тривале застосування препаратів базисної терапії при лікуванні хворих на РА віком до 50 років супроводжується не лише зниженням показників активності артриту, але також є засобом профілактики прогресування субклінічного атеросклерозу і розвитку серцево-судинних ускладнень.
2. Застосування МТ як препарату тривалої терапії у пацієнтів із РА супроводжується мінімаль-

- ним прогресуванням субклінічного атеросклерозу (за підрахунком АТБ у сонних артеріях) і мінімальною частотою розвитку атеросклероз-залежних кардіо- і цереброваскулярних ускладнень.
3. Відсутність постійного прийому препаратів базисної терапії РА супроводжується істотними проатерогенними змінами у ліпідному спектрі крові, підвищенням показників активності за запального процесу, зростанням імунологічного дисбалансу і ендотеліальної дисфункції, що приводить до більш частого формування системних проявів РА, прискорення прогресування субклінічного атеросклерозу (як за динамікою ТКІМ, так і за формуванням АТБ сонних артерій) та достовірного підвищення частоти розвитку судинних ускладнень.
 4. Застосування ГКС на фоні постійного застосування препаратів базисної терапії (МТ, ЛФ) сприяє зниженню активності запалення, зменшенню негативного впливу стероїдів на ліпідний обмін та прогресування атеросклерозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al.** (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.*, 59: 1690–1697.
- Bernatsky S., Hundson M., Suissa J.D. et al.** (2005) Antirheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 44(5): 677–680.
- Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al.** (2002) Methotrexate and mortality in rheumatoid arthritis patients: a prospective study. *Lancet*, 359: 1173–1177.
- Chung C.P., Oester A., Avalos I. et al.** (2006) Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 8(6):53–64.
- Cronstein B., Reiss A.** (2003) Immunologic reactants in the pathogenesis of atherosclerosis in rheumatic diseases *Arthritis Res Ther.*, 5 (Suppl. 3): 44.
- Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E.** (2002) Effects of disease-modifying drugs and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res.*, 4: R12.
- Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. et al.** (2007) 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. *Arthritis Rheum.*, 56: 2905–2912.
- Doria A., Shjenfeld Y., Wu R. et al.** (2003) Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1071–1077.
- Endean A.** (2007) The risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Rheum.*, 56 (Suppl. 9): S293.
- Georgiadis A.N., Papavasiliu E.C., Lourida E.S. et al.** (2006) Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res. Ther.*, 8: R82.
- Goodson N.J., Brookhart A.M., Symmons D.P. et al.** (2009) 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. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 367–372.
- Goodson N.J., Farragher T.M., Symmons D.P.** (2008) Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: association with mortality in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 35: 945–949.
- Hochberg M.C., Johnston S.S., John A.K.** (2008) The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr. Med. Res. Opin.*, 24: 469–480.
- Kremer J.M.** (2006) An analyses of risk factors and effect of treatment on the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (Suppl. II): 307.
- Kumeda Y., Inaba M., Goto H. et al.** (2002) Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 46: 1489–1497.
- Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nikola P.J. et al.** (2005a) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Athritis Rheum.*, 52(2): 402–411.
- Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al.** (2005b) Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Athritis Rheum.*, 52(3): 722–732.
- Morgan S.L., Baggot J.E., Lee J.Y. et al.** (1998) Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular disease prevention. *J. Rheumatol.*, 25: 441–446.
- Naranjo A., Sokka T., Descalzo M. et al.** (2008) Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from QUEST-RA study. *Arthritis Res. Ther.*, 10(12): R30.
- Nikola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L. et al.** (2005) The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.*, 52(2): 412–420.
- Park Y.B., Choi H.K., Kim M.Y. et al.** (2002) Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am. J. Med.*, 113: 188–193.
- Prodanovich S., Ma F., Taylor J.R. et al.** (2005) Methotrexate reduces the incidence of vascular disease in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 52: 262–267.
- Radovits B.J., Franssen J., Shamma S. et al.** (2010) Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.*, 62: 362–370.
- Rho Y.H., Oeser A., Chung C. et al.** (2009) Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch. Drug. Info.*, 2: 34–40.
- Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al.** (2003) Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Eng. J. Med.*, 349: 2399–406.
- Sholter D.E., Armstrong P.W.** (2000) Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can. J. Cardiol.*, 16: 505–511.
- Solomon D.H.** (2006) Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 56: 3790–3798.
- Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al.** (2003) Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 107: 1303–1307.
- Toms T.E., Panoulas V.F., John H. et al.** (2009) 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. *Arthritis Res Ther.*, 11(4): R110.
- van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. et al.** (2002) Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 41: 658–665.
- van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W. et al.** (2006) Disease modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res. Ther.*, 8(5): R151.
- Wallberg-Jonsson S., Ohman M., Rantapaa-Dahlquist S.** (2004) Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J. Rheumatol.*, 33: 373–379.
- Wajed J., Ahmad Y., Durrington P.N. et al.** (2004) Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factors management. *Rheumatology*, 43: 7–12.

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И РАЗВИТИЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**В.Н. Коваленко, Г.И. Лысенко,
Л.В. Химион, Е.А. Гармиш**

Резюме. *Цель.* Определить влияние различных схем медикаментозной терапии на показатели липидного обмена, иммунный и цитокиновый статус; прогрессирование атеросклеротического процесса и развитие кардио- и цереброваскулярных осложнений у больных РА.

Методы. У 180 пациентов с РА в возрасте до 50 лет исследовано влияние различных схем базисной и противовоспалительной терапии на прогрессирование субклинического атеросклеротического поражения сосудов и формирование сердечно-сосудистых заболеваний путем анализа результатов 2-летнего мониторинга показателей иммунного и цитокинового статуса, липидного обмена, состояния сосудистой стенки и сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Установлено, что длительное применение препаратов базисной терапии снижает активность воспалительного процесса, выраженность иммунного и цитокинового дисбаланса, эндотелиальной дисфункции и сопровождается уменьшением темпов прогрессирования атеросклеротического процесса и частоты развития кардио- и цереброваскулярных осложнений у больных РА в возрасте до 50 лет.

Выводы. Длительное применение препаратов базисной терапии при лечении больных РА в возрасте до 50 лет сопровождается не только снижением активности артрита, но и является средством профилактики прогрессирования субклинического атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, медикаментозная терапия РА, атеросклероз, сердечно-сосудистые осложнения у больных РА, метотрексат, лефлуномид, глюкокортикостероиды.

INFLUENCE OF THE TREATMENT ON THE PROGRESSION OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AND DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

**V. Kovalenko, G. Lysenko,
L. Khimion, O. Garmish**

Summary. *Objective.* To investigate the influence of the different schemes of rheumatoid arthritis (RA) treatment on lipid profile, immune and cytokine status; progression of atherosclerosis and development of cardio- and cerebrovascular complications in RA patients.

Methods. The influence of different schemes of the disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and corticosteroids on the progression of atherosclerosis and development of cardio-vascular diseases has been investigated in 180 RA patients <50 years old, by use of the data analysis from 2-years monitoring of the immune, cytokine and lipid profile, vascular wall and cardio-vascular system status.

Results. It is determined that longtime use of the DMARDs reduces the inflammation, level of immune and cytokine dysbalance, endothelial dysfunction and leads to the decrease in atherosclerosis progression and cardio- and cerebrovascular complications development in RA patients <50 years old.

Conclusion. Long-term use of the DMARDs therapy in RA patients younger than 50 years reduces the RA activity, progression of subclinical atherosclerosis and prevents the development of cardiovascular complications.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment of RA, atherosclerosis, cardiovascular complications in RA patients, methotrexate, leflunomid, corticosteroids.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Генная терапия при болезни Хантингтона

По материалам www.sciencedirect.com

Исследователи из Института регенерационной медицины Девиса (Davis Institute for Regenerative Cures) разработали технологию на основе стволовых клеток, предназначенную для лечения болезни Хантингтона — генетического заболевания, которое поражает головной мозг и вызывает прогрессирующий хореический гиперкинез (неконтролируемые движения), психические расстройства, а также приводит к смерти. Согласно результатам исследования, опубликованным в журнале «Molecular and Cellular Neuroscience», данная технология является перспективным подходом в лечении болезни Хантингтона, способным отсрочить ее прогрессирование. Новая технология позволяет доставлять интерферирующую РНК из мезенхимальных ство-

ловых клеток, полученных из костного мозга здоровых доноров, непосредственно в нейроны головного мозга пациента с болезнью Хантингтона, что способствует снижению синтеза белка хантингтина, обуславливающего развитие данного заболевания, на 50%.

В США болезнь Хантингтона, развитие которой обусловлено мутацией ДНК, диагностирована у около 250 тыс. человек. Симптомы заболевания обычно развиваются в возрасте 35–50 лет.

Согласно мнению Яна Нолта (Jan Nolte), одного из авторов работы, результаты данного исследования могут быть использованы при разработке методов лечения болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза и других заболеваний головного мозга, обусловленных накоплением в нем различных белков.