

В.М. Коваленко¹
Л.В. Хіміон²
Г.І. Лисенко²
О.О. Гармиш¹

¹ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

²Інститут сімейної медицини
Національної медичної
академії післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика
МОЗ України

Ключові слова: ревматоїдний артрит, атеросклероз, субклічне атеросклеротичне ураження судин, УЗД каротид, імунний статус, цитокіновий статус, дисліпідемія, базисна терапія, серцево-судинні захворювання, фактори ризику.

ВПЛИВ ІМУННОГО СТАТУСУ І ЛІПІДНИХ ФАКТОРІВ НА ПРОГРЕСУВАННЯ СУБКЛІНІЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ І РОЗВИТОК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Резюме. *Мета.* Визначити значення імунних і ліпідних факторів, різних режимів базисної та протизапальної терапії в прогресуванні субклінічного атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) та їх зв'язок із розвитком серцево-судинних захворювань у цих хворих.

Методи. У 180 хворих на РА віком до 50 років досліджено частоту наявності традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань, вплив порушень імунного, цитокінового статусу, обміну ліпідів, застосування різних схем базисної та протизапальної терапії на прогресування субклінічного атеросклеротичного ураження судин і формування серцево-судинних захворювань шляхом ретроспективного аналізу медичних даних та 2-річного моніторингу показників імунного статусу, ліпідного обміну, стану судинної стінки та серцево-судинної системи.

Результати. Встановлено, що у хворих на РА прогресування атеросклеротичного ураження судин відбувається різними темпами, що залежить від застосування й ефективності базисної та протизапальної терапії, тяжкості імунологічних порушень, активності імунозапального процесу і активації ендотелію, наявності системних проявів.

Висновки. У хворих на РА віком до 50 років передчасне прискорене атеросклеротичне ураження артерій є компонентом системних проявів захворювання, формується переважно у пацієнтів із недостатньою відповіддю на базисну і протизапальну медикаментозну терапію на фоні вираженої імунологічної недостатності з порушеннями процесу активації та апоптозу лімфоцитів, тривалої персистенції високих титрів антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (антиCCP-ат), постійної високої активності системного імунозапального процесу, системної активації ендотелію судин, що спричиняє прискорення атерогенезу при нижчих, ніж у загальній популяції, рівнях загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів і підвищує ризик формування серцево-судинних захворювань.

ВСТУП

За даними світової медичної статистики протягом останніх 25–30 років однією з основних причин смерті в популяції хворих на ревматоїдний артрит (РА) є розвиток серцево-судинної патології, патогенетично пов'язаної з атеросклеротичним ураженням судин і його ускладненнями (ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, церебральні судинні катастрофи) (Wolf F. et al., 1994; Wallberg-Jonsson S. et al., 1997; Naranjo A. et al., 2008).

У жінок віком до 50 років, які хворіють на РА, значно вищий ризик розвитку ІХС, ніж у їх однолітків без аутоімунної патології (Wallberg-Jonsson S. et al., 1997).

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про підвищення ризику розвитку будь-яких серцево-судинних подій у хворих на РА в 1,5 раза порівняно

з середньопопуляційним показником, при цьому ризик смерті підвищується в 1,13–5,25 раза, а найбільш значний ризик мають хворі жінки молодого віку (15–49 років); подвійне підвищення ризику мають хворі на РА із серопозитивним варіантом захворювання (Wallberg-Jonsson S. et al., 1997; Watson D.J. et al., 2003; Maradi-Kremers H. et al., 2005).

Враховуючи те, що хворі на РА — переважно жінки молодого і середнього віку, можна думати про розвиток передчасного, раннього атеросклерозу в цій популяції хворих, причини та механізми якого залишаються остаточно не з'ясованими (Libby P., 2008), а застосування загальнопопуляційних підходів для підрахунку ризику серцево-судинних захворювань (наприклад системи SCORE) у хворих на аутоімунні захворювання не є достатньо надійним (Del Ricon et al., 2005);

Chung C.P. et al., 2006). Експертні групи EULAR, ACR рекомендують підвищувати показник ризику, визначений за допомогою системи SCORE, при роботі з ревматологічними хворими у 1,5–2 рази, хоча чіткі доказові рекомендації щодо такого підходу не розроблені (Peters M.J. et al., 2010), а результати клінічних досліджень в основному стосуються хворих із країн з низьким загальним ризиком розвитку серцево-судинної патології, до яких Україна, на жаль, не належить. Водночас встановлено, що і в загальній популяції серед населення віком 40–55 років, особливо жіночої статі, величина ризику, визначеного за SCORE, погано корелює із реальним ризиком інфаркту міокарда, визначеним за результатами підрахунку кальцинатів у коронарних артеріях за методом однофотонної комп'ютерної томографії (Mahoney L.T. et al., 2001; Mosca L. et al., 2004). Для населення віком до 40 років валідні системи оцінки кардіоваскулярного ризику взагалі не розроблені.

На сьогодні «звичайний» популяційний атеросклероз вже не розглядається як повільнопрогресуючий, пов'язаний із метаболічними змінами та віком необоротний процес потовщення судинної стінки. Сучасними дослідженнями встановлено, що атерогенез є запальним та імунозалежним процесом, який характеризується активацією Т-лімфоцитів, макрофагів, супроводжується виділенням широкого спектра прозапальних цитокінів, які відіграють основну роль як на початкових стадіях формування атеросклеротичного ураження судин, так і в дестабілізації бляшок і тромбоутворенні, що клінічно пов'язане з гострими судинними катастрофами (Ridker P.M. et al., 2000; Shoenfeld Y. et al., 2001; Libby P., Ridker P.M., 2006).

Важливим відомим патогенетичним механізмом формування і прогресування атеросклеротичного ураження є розвиток дисфункції ендотелію судин, що супроводжується експресією судинних молекул адгезії (VCAM-1) і приводить до активації міграції лейкоцитів, моноцитів, Т-лімфоцитів у судинну стінку вже на ранніх стадіях формування атеросклеротичної бляшки (АБ). Тригерами розвитку дисфункції та активації ендотелію є відомі фактори ризику ІХС: підвищені рівні ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ); артеріальна гіпертензія, тютюнопаління, ожиріння, інсулінорезистентність. Показано, що прозапальні цитокіни — фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерлейкін (IL)-1, IL-4, інтерферон (IFN)- γ , CD40-ліганд (CD40L) є медіаторами експресії молекул адгезії (Ridker P.M. et al., 2000; Ohta H. et al., 2005), і таким чином можуть приводити до активації ендотелію та прогресування атеросклерозу незалежно від рівня ЛПНЩ. Частково така гіпотеза підтримується експериментальними даними, якими продемонстровано значне зменшення темпів атерогенезу у мишей з генетично зумовленим TNF- α -дефіцитом і гіперхолестеринемією (Hansson G.K., Libby P., 2006).

Прогресування атеросклеротичного ураження та дестабілізація АБ також тісно пов'язані з динамікою імунозалежного запального процесу, в якому значну роль відіграє підвищений викид TNF- α (Ohta H. et al., 2005; Girn H.R.S. et al., 2007). Активовані Т-лімфоцити у складі бляшки продукують IFN- γ , який пригнічує син-

тез колагену I і III, що створює передумови для ослаблення фіброзної «покришки» бляшки і її розриву. CD40L, прозапальні цитокіни (IL-1 β , TNF- α) сприяють катаболізму колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу артеріальної стінки, а отже, є факторами дестабілізації та розриву АБ, стимулюють у подальшому синтез молекул адгезії та IL-6, який є доведеним незалежним фактором ризику прогресування атеросклерозу, смерті у хворих на серцево-судинні захворювання (Libby P., 2006). Окрім того, як прозапальні цитокіни, так і активовані Т-лімфоцити виявляють тромбогенний вплив через збільшення експресії тканинного фактора, CD40L, активацію синтезу макрофагами прокоагулянтів (Libby P., Ridker P.M., 2006).

В експерименті також показано, що активація експресії молекул адгезії, зокрема судинних (VCAM-1) як ключового запускаючого фактора атерогенезу, є, принаймні частково, п-кВ-залежним процесом, а отже, має спільний молекулярний механізм із розвитком запалення при ревматичних хворобах, тісно пов'язаних також із місцевим та системним підвищенням кількості прозапальних цитокінів, С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, активацією Т-лімфоцитів (Libby P., 2006).

Останнім часом також збільшується кількість експериментальних досліджень, які вказують на значну, а можливо, і визначальну роль аутоімунних реакцій на всіх стадіях розвитку атеросклерозу. Так, в експериментах на щурах (Zhou X., Hansson G.K., 2004) продемонстровано, що імунізація тварин компонентами АБ приводить до вираженої активації аутоімунних процесів і швидкого прогресування атеросклерозу; такий самий результат одержано при введенні тваринам активованих лімфоцитів або готових антитіл. Навпаки, індукція імунологічної толерантності до компонентів АБ (таких як, окс-ЛПНЩ), приводила до значимого зменшення темпів прогресування експериментального атеросклерозу (Zhou X., Hansson G.K., 2004). Дані клінічних досліджень менш численні, але на сьогодні показано патогенетичну роль аутоантитіл до окс-ЛПНЩ у пацієнтів із прогресуючим атеросклерозом і ІХС (Hansson G.K., Libby P., 2006); продемонстровано швидке прогресування збільшення товщини комплексу інтима-медіа (KIM) сонних артерій, формування АБ у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), із виявленими антитілами до фосфоліпідів (особливо антитілами до β_2 -глікопротеїну (β_2 -ГП), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)) (Bessant R. et al., 2006).

Із результатів експериментальних досліджень сформувалася також гіпотеза щодо можливої ключової ролі зміненої відповіді Т-регуляторних лімфоцитів (CD4CD25) в індукції та підтримці всіх фаз імунозапального атерогенезу. Так, в ряді експериментів на щурах продемонстровано, що введення екзогенних регуляторних Т-клітин супроводжується гальмуванням атеросклерозу, значним збільшенням синтезу анти-атерогенного IL-10 і зменшенням продукції запального IFN- γ (Entin-Meer M., 2009); індукція толерантності у щурів до окс-ЛПНЩ супроводжувалась також зростанням кількості CD25-лімфоцитів у експериментальних тварин. Менш численні, але також значимі результати одержані щодо ролі Т-регуляторних лімфоцитів в розвитку клінічно маніфестного атероскле-

розу у людей. Так, продемонстровано, що хворі з гострим коронарним синдромом мають знижену загальну кількість циркулюючих регуляторних Т-лімфоцитів (George J., 2008), що супроводжується збільшенням кількості активних CD4-лімфоцитів, продукуючих Th1-залежні цитокіни (IFN- γ , TNF- α) і зменшенням синтезу Th2-залежних IL-10 та трансферного ростового фактора (TGF- β) (Smith D.A., 2001; Grainger D.J., 1995). Навпаки, введення екзогенного IL-10 експериментальним тваринам приводило до зменшення синтезу IFN- γ , зниження накопичення ліпідів в судинній стінці, зменшення кількості апоптичних клітин в складі покриття АБ, що є показником загального зменшення ризику її розриву. В той же час, дані щодо стану імунологічного та цитокинового балансу у людей із різними формами атеросклеротичного ураження судин або із факторами ризику їх розвитку загалом є досить суперечливими, що є відображенням плейотропних ефектів, які справляє один і той самий цитокін в залежності від стадії будь-якого запального або імунозалежного процесу, наявності, можливо, невідомих генетичних детермінант, які впливають на переважання того чи іншого типу відповіді (наприклад Th1 або Th2) у конкретної людини (Smith D.A., 2001). Так, незважаючи на доведену участь TNF- α як фактора ризику в прогресуванні атеросклерозу, дестабілізації АБ, прогресуванні і розвитку ускладнень при ІХС, атеросклеротичному ураженні периферійних судин та розвитку васкулітів, клінічні дослідження за участі ревматологічних хворих із застосуванням блокаторів TNF не продемонстрували покращення показників смертності від кардіоваскулярних причин в цій групі пацієнтів (Pora C. et al., 2005); не вдалося також продемонструвати в клінічних умовах залежності прогресування атеросклеротичного процесу від високого або низького рівня IL-10; з одного боку, можна вважати, що чим вище рівень цього про-атерогенного цитокіна, тим більш пригнічуються атерогенез, але з іншого погляду — високі рівні IL-10 можуть бути пов'язані із відповіддю на значний системний викид прозапальних і про-атерогенних цитокинів.

Таким чином, на сучасному етапі вивчення механізмів патогенезу атеросклеротичного процесу можна говорити про атеросклероз як мультифакторний процес, який характеризується взаємопов'язаними аутоімунним, імунно-запальним, і метаболічним компонентами, що реалізуються як на рівні організму в цілому, так і на локальному рівні (судинної стінки), а визначення факторів, які сприяють передчасному розвитку і прогресуванню атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматичні захворювання не лише дозволить покращити результати лікування цих хворих, але і надасть нову важливу інформацію щодо додаткових факторів ризику — імунологічних та запальних, які впливають на атерогенез і в загальній популяції населення.

Відомо, що будь-яке захворювання краще попередити, ніж лікувати. Захворювання, пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин, часто вперше проявляються гострими потенційно летальними або глибоко інвалідизуючими людиною станами (інфаркт, інсульт, розрив аневризми), у кращому випадку — хронічними прогресуючими захворюваннями, які потребують

значних медико-соціальних затрат на постійне лікування та реабілітаційні заходи і є основною причиною смерті населення багатьох країн, в тому числі й України. В такій ситуації надзвичайно важливим є розробка діагностичних і профілактичних заходів для вчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком, діагностики раннього субклінічного атеросклерозу для вчасного проведення профілактичних втручань. На сьогодні одним із найбільш валідних методів діагностики атеросклеротичного ураження судин, в тому числі, субклінічного, є неінвазивне ультразвукове обстеження сонних артерій, результати якого дозволяють судити про наявність системного атеросклерозу, а товщина КІМ корелює із загальним серцево-судинним ризиком та ризиком виникнення судинних ускладнень (інфаркт, інсульт) (Chambless L. et al., 1997; 2000; Urbina E. et al., 2002; Lorenz M.W. et al., 2007).

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено в групі 180 хворих на РА (146 жінок, 34 чоловіки; середній вік — 44,53 (27–49) року, які лікувались і спостерігались у Київській обласній клінічній лікарні і на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України у 2005–2009 рр. У дослідження включалися хворі зі встановленим діагнозом РА віком до 50 років із тривалістю захворювання до 7 років без наявності супутніх серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності, перенесених цереброваскулярних подій, нефротичного синдрому, цукрового діабету, порушень функції щитоподібної залози, артеріальної гіпертензії, тромбозів, інших запальних захворювань, онкопатології на момент початку дослідження. 5,6% хворих на РА перенесли в анамнезі ураження серця (міокардит/перикардит).

Усім хворим додатково до загальноклінічного та загальноревматологічного обстеження із визначенням індексів активності основного захворювання (DAS28) проводилися: анкетування для виявлення наявності спадкових факторів ризику атеросклерозу, стилю життя (рівень фізичної активності, харчові звички, тютюнопаління); антропометрія — визначення індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання окружності талії (ОТ); визначення симптомів та ознак ІХС (опитувальник Роуза, ЕКГ, ехоКГ, черезстраховідна електрокардіостимуляція — за показаннями); визначалися показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХС), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), індекс атерогенності); визначалися показники імунного (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8-імунорегуляторний індекс (ІРІ), CD16, CD20, CD25, CD56, CD95) і цитокинового статусу (IL-1 β , -4, -6, -10; TNF- α), кількість IFN- γ ; визначалися показники проліферативної активності лімфоцитів (в реакції спонтанної бласттрансформації (РБТЛ), а також із різними мітогенами); показники фагоцитарної активності нейтрофілів у НСТ-тесті. Для оцінки ендотеліальної дисфункції та ушкодження визначалася кількість молекул судинної адгезії VCAM-1; аутоімунних процесів — ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (антиССР-ат), антинуклеарні антитіла (АНА). Для визначення стану судинної стінки і моніторингу прогресування атеро-

склеротичного ураження проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій за загальноприйнятою методикою з візуалізацією шарів судинної стінки, вимірюванням товщини КІМ та визначенням його середнього значення без урахування товщини на рівні АБ при їх наявності, (локальне потовщення КІМ $>1,2$ мм розцінювалось як АБ).

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 лікарських засобів. Клініко-лабораторні обстеження проводилися всім хворим кожні 3–6 міс, у групі контролю — 1 раз на 6 міс. Термін спостереження в середньому становив 2 роки.

На момент включення в дослідження 56,7% хворих на РА приймали метотрексат — 7,5–20 мг/тиж, 21,7% — лефлуномід — 20 мг/добу; 21,7% хворих не одержували препаратів базисної терапії (з них 50% приймали глюкокортикостероїди (ГКС) і нестероїдні протизапальні препарати — НПЗП, 50% — лише НПЗП); ГКС — 10–30 мг/добу за преднізолоном — разом із препаратами базисної терапії та НПЗП приймали 28,9% хворих. Після початкового обстеження і включення в дослідження всім хворим проводилася корекція медикаментозної терапії відповідно до динаміки показників активності запального процесу та комплексної оцінки стану хворого.

ОДЕРЖАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

При початковому УЗД сонних артерій у хворих на РА товщина КІМ і кількість випадків виявлення АБ (КІМ $\geq 1,2$ мм) у межах сонних артерій достовірно перевищувала відповідні показники груп контролю. Так, у хворих на РА середня товщина КІМ становила $0,76 \pm 0,06$ мм, АБ діагностовано у 14,44% хворих, у групі контролю — $0,65 \pm 0,036$ мм ($p < 0,001$), АБ діагностовано у 2 осіб групи контролю (4,0%; $p < 0,005$).

Аналіз залежності стану сонних артерій, товщини КІМ, наявності АБ у хворих на РА на момент включення в дослідження від застосованої протягом останніх 1–2 років медикаментозної терапії та активності захворювання (за даними медичної документації такі дані вдалося простежити у 160 хворих на РА) показав, що найкращі показники (вихідна середня товщина КІМ $0,68 \pm 0,04$ мм; кількість хворих із виявленими АБ — 4,76%) демонстрували 42 пацієнти, які застосовували для лікування РА метотрексат 10–15 мг/тиж із фолієвою кислотою (3–5 мг/тиж) і селективними інгібіторами ЦОГ-2 у повній добовій дозі з хорошим клініко-лабораторним результатом лікування (кількість загострень — не частіше 1 разу на рік, середній показник ШОЕ ≤ 25 мм/год, СРБ ≤ 8 мг/л), (54,76% хворих цієї групи періодично приймали також ГКС в дозі 5–20 мг/добу за преднізолоном), для 85,71% учасників цієї групи метотрексат був першим і єдиним препаратом застосованої базисної терапії; пацієнти, які за попередні 2 роки змінили декілька режимів базисної терапії, ніколи не одержували лікування метотрексатом (56 хворих) і мали недостатню ефективність лікування за клініко-лабораторними критеріями (середнє значення ШОЕ > 35 мм/год, СРБ > 15 мг/л) демон-

стрували найбільш виражене значення товщини КІМ ($0,84 \pm 0,02$ мм), що у 30,36% випадків супроводжувалося формуванням АБ, і у 71,4% — втратою нормального поділу на шари стінки каротид за даними УЗД.

Аналіз результатів опитування для визначення особливостей стилю життя на початку дослідження свідчить, що поширеність таких популяційних факторів ризику атеросклерозу, як малорухомого стилю життя, спадковості, тютюнопаління, харчування без обмеження солі та тваринних жирів — не відрізнялась у групі хворих і групі контролю (табл. 1), водночас надлишкова маса тіла (ІМТ > 25 кг/м²), абдомінальний тип ожиріння (збільшення ОТ > 88 см у жінок, > 96 см у чоловіків) достовірно частіше реєструвалися у групі хворих на РА.

Таблиця 1
Частота виявлення деяких популяційних факторів ризику атеросклерозу в групах хворих і групах контролю

Показник	Хворі на РА	Група контролю
Малорухомий спосіб життя, % осіб	37,22	32,0
Харчування без обмеження тваринних жирів, % осіб	43,89	42,0
Надмірна маса тіла, % осіб	47,22**	22,0
Абдомінальне ожиріння, % осіб	32,22*	18,0
Тютюнопаління на момент дослідження, % осіб	28,89	34,0

*Різниця з групою контролю достовірна ($p < 0,05$); **різниця з групою контролю достовірна ($p < 0,001$).

За результатами аналізу стану показників ліпідного обміну протягом 2 років проатерогенні дисліпідемії (ДЛП) виявлено у 41,67% хворих на РА і у 28,0% — групи контролю (різниця між групами недостовірна). Як серед хворих на РА, так і в осіб групи контролю з порушеннями ліпідного обміну переважав ІІb тип ДЛП (64,0 і 71,43% відповідно); ІІа тип зареєстровано у 25,33% хворих і 14,28% — осіб групи контролю із ДЛП; ІV тип — у 10,67% хворих і 14,28% — осіб групи контролю із ДЛП. Для хворих на РА з порушеннями ліпідного обміну, характерним було незначне або помірне збільшення кількості проатерогенних ліпопротеїдів. Так, середня кількість ЗХС у групі хворих на РА з ДЛП становила $6,44 \pm 0,41$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ — $4,68 \pm 0,12$ ммоль/л, ТГ — $1,91 \pm 0,04$ ммоль/л; у групі контролю — $4,23 \pm 0,25$ ммоль/л; $2,44 \pm 0,14$ ммоль/л; $0,72 \pm 0,02$ ммоль/л відповідно. Важливо відзначити, що ізольоване зниження вмісту ХС ЛПВЩ ($< 1,2$ ммоль/л для жінок, $< 1,1$ ммоль/л — для чоловіків) виявлено у 15,56% хворих на РА та у 4,0% осіб груп контролю ($p < 0,001$); високий рівень ЛПВЩ ($> 1,6$ ммоль/л) встановлювали практично з однаковою частотою у всіх обстежених: у 11,67% хворих на РА і 14,0% — осіб групи контролю. Всім особам з порушеннями ліпідного обміну рекомендували дотримуватися гіпохолестеринової дієти, кинути палити, за можливістю — розширити режим фізичних навантажень, нормалізувати масу тіла.

Аналіз результатів обстеження і лікування пацієнтів за 2 роки дослідження показав, що в групі хворих на РА прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій відбувалось різними темпами, за якими пацієнтів було розподілено на підгрупи, на відміну від осіб груп контролю, у яких потовщення КІМ за 2 роки спостереження практично не було зареєстровано (табл. 2).

Клініко-лабораторні показники у групі хворих на РА і в групі контролю (за результатами 2-річного моніторингу)

Показник, характеристика (середнє значення за 24 міс)	Хворі на РА (n=180)			Контрольна група (n=50)
	Повільне прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій (n=34)	Помірне прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій (n=82)	Швидке прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій (n=64)	
Збільшення товщини КІМ за 24 міс	0,04±0,001*	0,13±0,04*	0,24±0,06**	0,004±0,0001
Поява АБ за 24 міс, % осіб	2,9	6,1	18,7**	2,0
Проатерогенні дисліпідемії, п/% осіб, з них (п/%):	16/46,40	37/45,14	22/34,32	14/28,0
- ДЛП ІІа	4/25,0	10/27,03	5/22,73	2/14,28
- ДЛП ІІб	9/56,25	22/59,46	17/77,27	10/71,43
- ДЛП ІV	3/18,75	5/13,51	0/0	2/14,28
Ізольоване зменшення кількості ХС ЛПВЩ, п/% осіб	3/8,82	12/14,63*	13/20,31*	2/4,0
DAS28, балів	2,4±0,11	3,6±0,25	5,46±0,47	–
СРБ, мг/л	4,38±1,28	12,15±2,30*	48,13±6,11**	1,08±0,12
Лейкоцити, абс. ·10 ⁹ /л	6,3±0,54	5,32±0,67	4,55±0,82	6,7±0,78
Лімфоцити, %	35,8±1,99	22,4±1,94*	20,02±1,67*	37,05±2,24
Лімфоцити, абс., мм ³	2255,40±125,45	1191,68±103,15*	910,91±75,97*	2482,35±110,52
CD3, абс., мм ³ (%)	1405,11±100,50 (62,30±4,46)	794,81±92,55* (66,69±2,61)	625,33±20,75* (68,64±6,67)	1652,37±30,52 (66,56±4,45)
CD4, абс., мм ³ (%)	866,07±45,33 (38,39±2,01)	496,55±50,12 (41,67±4,21)	425,25±42,45 (46,68±4,66)	920,32±55,56 (37,07±2,24)
CD8, абс., мм ³ (%)	590,91±40,25 (26,19±1,78)	301,76±63,73 (25,32±5,34)	202,12±42,80 (22,19±4,70)	736,55±62,33 (29,67±2,51)
IPI	1,47±0,12	1,65±0,09	2,10±0,12*	1,28±0,06
CD20, абс., мм ³ (%)	167,58±36,49 (7,4±1,61)	121,55±22,25 (10,19±1,87)	128,44±26,76 (14,10±2,94)	198,59±48,64 (8,00±1,96)
CD16, абс., мм ³ (%)	324,45±30,34 (14,39±1,35)	168,27±28,52 (14,11±2,39)	212,43±46,24 (23,32±5,08)	452,34±52,56 (18,24±2,12)
CD25, абс., мм ³ (%)	322,90±30,34* (14,31±1,35)	171,28±25,65* (14,37±2,15)	104,33±18,02* (11,45±2,42)*	496,86±12,44 (20,02±2,03)
CD56, абс., мм ³ (%)	360,56±22,2 (15,99±1,41)	164,53±14,55* (13,80±2,15)	104,65±18,24* (11,49±2,41)	471,99±21,40 (19,01±2,03)
CD95, абс., мм ³ (%)	308,46±32,75 (13,68±1,45)	285,33±48,22 (23,94±4,05)*	265,63±28,21 (29,16±3,10)*	101,77±10,33 (4,09±0,50)
Спонтанна проліферація лімфоцитів, %	5,25±0,55	5,65±0,75	5,5±0,25	2,33±0,05
ФГА-зумовлена проліферація, %	48,5±2,22	37,25±5,12*	33,45±4,20*	60,50±2,05
Простагландинзалежна проліферація, %	38,65±1,43*	32,33±2,34*	29,76±1,55*	69,54±2,76
В-мітогензумовлена проліферація, %	52,35±3,24	60,29±4,40	62,50±6,33*	38,55±2,55
Спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів, ум. од.	282,65±10,22	312,58±11,33	325,66±11,23	215,24±9,12
Кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), ум. од.	145,52±12,70	226,20±14,65*	312,55±12,33*	65,52±5,67
IL-1β, пг/мл	51,25±8,32	102,85±16,12*	378,22±18,20*	32,80±2,33
IL-4, пг/мл	55,5±2,12*	129,2±15,62*	328,32±12,33*	25,55±1,13
IL-6, пг/мл	6,84±0,52*	15,85±1,25*	19,35±2,32*	3,12±0,89
IL-10, пг/мл	22,34±2,22*	142,46±12,52*	288,4±16,50*	14,12±1,53
IFN-γ, пг/мл	26,85±3,11	39,28±2,16*	48,24±1,65*	9,30±0,63
TNF-α, пг/мл	6,32±0,29	23,15±1,75*	32,72±2,15*	2,33±0,20
VCAM-1, пг/мл	10,56±1,62*	17,64±3,24*	69,34±3,76*	3,14±0,76
АнтиССР-ат, ОД/мл	128,60±14,34*	374,2±24,33*	1180±55,70*	5,25±0,92
АНА, ОД/мл	20,52±2,33*	450,75±15,11*	520,25±25,50*	5,20±1,05
Позасуглобові прояви РА (% хворих)	20,3	47,6	63,96	–
Відповідь на медикаментозну терапію: (% хворих)	100	73,17	23,4	–
- хороша/задовільна	0	26,83	76,6	–
- недостатня	0	2,44	10/15,63	0
Міокардит	0	2/2,44	10/15,63	0
Діастолічна дисфункція лівого шлуночка, п/%	2/5,88	10/12,19*	14/21,8*	1/2,0
Артеріальна гіпертензія, п/%	2/5,88	8/9,76	11/17,19*	2/4,0
Цукровий діабет II типу, п/%	2/5,88	4/4,88	5/7,81	1/2,0
Цереброваскулярні події (ТІА + ішемічний інсульт), п/%	1/2,94 (інсульт)	2/2,44 (ТІА)	1/1,56 (ТІА)	0
Інфаркт міокарда, п/%	0	0	1/1,56	0
Стабільна стенокардія напруження, І–II функціональний клас, п/%	1/2,94	2/2,44	4/6,24	0

*Різниця з групою контролю достовірна (p<0,005).

Як видно з даних (див. табл. 2), для всіх хворих на РА характерною була імунологічна недостатність (достовірне зменшення абсолютної загальної кількості лімфоцитів і Т-лімфоцитів, відносної та абсолютної кількості активованих CD25-, CD56-лімфоцитів), ступінь якої корелювала зі ступенем активності запального процесу (кількість СРБ, індекс активності РА) та кількістю прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF- α , IFN- γ) у плазмі крові.

У групі хворих із мінімальним прогресуванням товщини КІМ за 2 роки спостерігалось помірне зниження кількості активованих CD25, CD56-лімфоцитів: до 25–35% показників групи контролю, підвищення відносної кількості CD95 у 3–3,5 раза, кількості циркулюючих прозапальних цитокінів, VCAM, АНА — в 2–3 рази, антиССР-ат — до 25 разів перевищувала відповідні показники групи контролю; кількість протизапального ІЛ-10 достовірно не відрізнялася від показників групи контролю. Клінічно для таких пацієнтів характерною була переважно суглобова форма РА і хороша/задовільна відповідь на стандартну базисну і протизапальну терапію.

Для підгрупи хворих на РА із швидким прогресуванням потовщення КІМ і формуванням АБ характерною була виражена імунологічна недостатність (значне зниження загальної кількості лімфоцитів і Т-лімфоцитів із глибоким дисбалансом субпопуляцій Т-лімфоцитів (зменшення абсолютної кількості Т-хелперів і Т-супресорів із переважанням відносної кількості Т-хелперів), що приводило до значного підвищення ІРІ на тлі вираженого дефіциту активованих (CD25, CD56) і цитотоксичних (CD16) лімфоцитів (на 60–70% від групи контролю) та значного збільшення відносної кількості лімфоцитів, які несли маркер апоптозу (в 5–5,5 раза вище показника групи контролю); що супроводжувалось і значним підвищенням вмісту маркерів аутоімунного процесу — ЦІК, антиССР-ат, АНА та маркера дисфункції ендотелію — VCAM у плазмі крові, а також значним збільшенням кількості циркулюючих TNF- α , IFN- γ (в 15–20 разів більше показників групи контролю, у 5–6 разів більше показників групи з мінімальним прогресуванням потовщення КІМ). Для більшості цих хворих характерним було і одночасне значне збільшення кількості циркулюючого протизапального ІЛ-10 у плазмі крові (до 20 разів вище показника групи контролю), що може бути пов'язаним як із реакцією на значне накопичення прозапальних цитокінів, так і зміною реакції імунної системи на його дію в цій підгрупі хворих на РА. Клінічно для більшості таких пацієнтів характерною була наявність системних проявів РА, недостатня відповідь на лікування базисними і протизапальними препаратами, потреба у періодичному підвищенні дози ГКС, застосування парентеральної ГКС-терапії, в тому числі — високодозової.

За результатами РБТЛ із різними мітогенами встановлено, що кількісний дефіцит Т-клітинної ланки у всіх обстежених хворих на РА супроводжувався зниженням їх функціональної активності порівняно із показниками групи контролю; водночас показники спонтанної проліферації лімфоцитів і спонтанної фагоцитарної активності у більшості хворих на РА

перевищували відповідні показники контрольної групи, що є відображенням суттєвого порушення імунологічної реактивності у відповідь на різноманітні стимули у хворих на РА.

Відзначимо, що у більшості хворих на РА, які досягли ремісії за традиційними клініко-лабораторними показниками активності запального процесу, зберігались істотні зміни в імунному (дисбаланс CD4/CD8-лімфоцитів, збільшення кількості CD95, зменшення кількості CD25, накопичення ЦІК, АНА, антиССР-ат) і цитокіновому статусі (збільшена кількість циркулюючих ІЛ-10, ІЛ-4, IFN- γ), хоча і менш виражені, ніж при високій активності запального процесу. Важливо зауважити, що і у цих хворих спостерігалось підвищення вмісту молекул адгезії в плазмі крові порівняно з групою контролю, що є ознакою постійної системної активації та дисфункції ендотелію.

За 24 міс спостереження і лікування у групі хворих на РА артеріальна гіпертензія розвинулась у 21 (11,8%), цукровий діабет II типу — у 11 (6,16%) пацієнтів, ІХС (стенокардія напруження I–II функціонального класу) за результатами опитування (опитувальник Роуза) та верифікації його результатів шляхом комплексного обстеження (ЕКГ, ехоКГ, чрезнабрахидна електрокардіостимуляція) діагностовано за цей час у 7 (3,92%) хворих; діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) за даними ехоКГ виявлена у 26 (14,44%) пацієнтів; 3 (1,76%) хворих перенесли транзиторну ішемічну атаку (ТІА), 1 (0,56%) хвора — ішемічний інсульт, інфаркт міокарда — 1 (0,56%), міокардит — 12 (6,67%) пацієнтів.

Загальна кількість кардіо-, цереброваскулярних подій і захворювань, частота формування артеріальної гіпертензії, ДДЛШ у групі хворих на РА достовірно перевищувала показник групи контролю ($p < 0,05$), при цьому найбільша частота подій і захворювань зареєстрована в підгрупі хворих зі швидким прогресуванням атеросклерозу (різниця із підгрупою з мінімальним прогресуванням достовірна; $p < 0,001$), незалежно від наявності й типу ДЛП. Слід відмітити, що формування артеріальної гіпертензії, ДДЛШ, розвиток міокардиту спостерігалися частіше у хворих на РА із більшою кількістю циркулюючих TNF- α , VCAM у плазмі крові.

За результатами аналізу опитувальника Роуза, який хворі та особи групи контролю заповнювали 1 раз на 6 міс, діагноз можливої/вірогідної стенокардії можна було встановити 68 хворим на РА (достовірно частіше у хворих групи швидкого прогресування атеросклеротичного ураження — 31 випадок), однак після проведення додаткового інструментального обстеження діагноз підтвердився лише в 7 (10,29%) випадках, що, можливо, є відображенням досить частого розвитку минулого васкуліту, в тому числі, коронарити, у хворих з активним РА. Інфаркт міокарда розвинувся у 1 хворого на РА протягом 6 міс після встановлення діагнозу стабільної стенокардії, незважаючи на призначену терапію (ацетилсаліцилову кислоту, нітрати, блокатор кальцієвих каналів).

Аналіз формування клінічних проявів атеросклеротичного процесу (ІХС, інсульт, ТІА) показав, що ТІА й інсульт виникли у пацієнтів із наявними АБ

у межах сонних артерій вже на початку дослідження незалежно від подальшої активності запального процесу; в той час, як симптоми стенокардії, артеріальна гіпертензія виявлялися переважно у хворих, які за даними УЗД-каротид належали до групи зі швидким прогресуванням потовщення КІМ.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на РА віком до 50 років передчасне прискорене атеросклеротичне ураження артерій є компонентом системних проявів захворювання, формується переважно у пацієнтів із недостатньою відповіддю на базисну і протизапальну медикаментозну терапію на фоні вираженої імунологічної недостатності з порушеннями процесу активації та апоптозу лімфоцитів і значним дисбалансом їх функціональної активності.

2. Формування вираженої імунологічної недостатності у хворих на РА (значний дефіцит активованих CD56-, CD25-лімфоцитів) приводить до тривалої персистенції високих титрів антиССР-антитіл, постійної високої активності системного імунозапального процесу (значне підвищення кількості циркулюючих TNF- α , IFN- γ), системної активації ендотелію судин, що спричиняє як недостатню відповідь на стандартну базисну терапію, так і прискорення атерогенезу при нижчих, ніж у загальній популяції, кількостях ЗХС, ХС ЛПНЩІ ТГ.

3. Прискорений атерогенез значно підвищує частоту виникнення серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, ІХС) та ДДЛШ у хворих на РА.

4. Хворі на РА, які одержували в якості базисної терапії метотрексат в тижневій дозі 10–15 мг разом із фолієвою кислотою і селективними інгібіторами ЦОГ-2 з хорошою відповіддю на терапію, демонструють мінімальне прогресування товщини КІМ і частоту формування АБ, яка не відрізняється від групи контролю. Відсутність базисної терапії, зміна ≥ 2 режимів базисної терапії супроводжуються достовірно більшою товщиною КІМ і підвищеною частотою формування АБ.

ЛІТЕРАТУРА

Bessnat R., Duncun R., Ambler G. et al. (2006) Prevalence of conventional and Lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis and rheumatism*, 55(6): 892–899.

Chambless L., Folsom A.R., Clegg L.X. et al. (2000) Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. J. Epidemiol.*, 151: 478–487.

Chambless L., Heiss G., Folsom A.R. et al. (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1993. *Am. J. Epidemiol.*, 146: 483–494.

Collins T., Cybulsky M.I. (2001) NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherosclerosis? *J. Clin. Invest.*, 107: 255–264.

Chung C.P., Oeser A., Avalos I. et al. (2006) Cardiovascular risk scores underestimate the presence of subclinical coronary-artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 15: 562–569.

Del Rincon, Freeman G.L., Haas R.W. et al. (2005) Relative contribution of the cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestation to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.*, 52:3413–3423.

Entin-Meer M., Afek A., George J. (2009) Regulatory T-cells, FoxP3 and atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.*, 665:106–114.

Girn H.R.S., Orsi N.M., Homer-Vanniasinkam S. (2007) An overview of cytokine interactions in atherosclerosis and implications for peripheral arterial disease. *Vascular Med.*, 12:299–309.

George J. (2008) Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in Atherosclerosis. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 5(9): 531–540.

Grainger D.J. (1995) The serum concentration of active TGF β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat. Med.*, 1: 74–79.

Hansson G.K., Libby P. (2006) The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.*, 6: 508–519.

Libby P. (2006) Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, 83: 456–460.

Libby P. (2008) Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 121: S21–S31.

Libby P., Ridker P.M. (2006) Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48: A33–A46.

Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 115: 459–467.

Mahoney L.T., Burns T.L., Stanford W. et al. (2001) Usefulness of the Framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscantine study) (2001) *Am. J. Cardiol.*, 88: 509–515.

Maradi-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. (2005) Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population based study. *Arthritis Rheum.*, 52: 722–732.

Mosca L., Ferris A., Fabunmi R. et al. (2004) Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation*, 109: 573–579.

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.

Ohta H., Wada H., Niwa T. et al. (2005) Disruption of TNF- α gene diminishes the development of atherosclerosis in apoE- deficient mice. *Atherosclerosis*, 180: 11–17.

Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 325–331.

Popa C., Netea M.G., Radstake T. et al. (2005) Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active RA. *Ann. Rheumatic Dis.*, 64: 303–305.

Ridker P.M., Hennekenes C.H., Buring J.E. et al. (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 342: 836–843.

Shoenfeld Y., Sherer Y., Harats D. (2001) Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol.*, 22: 293–295.

Smith D.A. (2001) Serum levels of anti-inflammatory cytokine IL-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation*, 104: 746–749.

Urbina E., Srinivasan S.R., Tang R. et al. (2002) Impact of multiple risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, 90: 953–958.

Wallberg-Jonsson S., Ohman M.L., Dahlquist S.R. (1997) Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J. Rheumatol.*, 24: 445–451.

Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A. (2003) All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J. Rheumatol.*, 30: 1196–1202.

Wolf F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. (1994) The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 37: 481–494

Zhou X., Hansson G.K. (2004) Immunomodulation and vaccination for atherosclerosis. *Expert Opin Biol. Ther.*, 4: 599–612.

ВЛИЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА И ЛИПИДНЫХ ФАКТОРОВ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

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

Резюме. *Цель.* Определить значение иммунных и липидных факторов, разных режимов базисной и противовоспалительной терапии в прогрессировании субклинического атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и их связь с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы у этих больных.

Методы. У 180 больных РА в возрасте до 50 лет изучено частоту традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, влияние нарушений иммунного, цитокинового статуса, обмена липидов, применения различных схем базисной и противовоспалительной терапии на прогрессирование субклинического атеросклеротического поражения сосудов и развитие сердечно-сосудистых заболеваний путем проведения ретроспективного анализа медицинской документации и проведения 2-летнего мониторинга показателей иммунного статуса, липидного обмена, состояния сосудистой стенки и сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Установлено, что у больных РА прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов происходит разными темпами, что зависит от применения и эффективности базисной и противовоспалительной терапии, тяжести иммунологических нарушений, активности иммуновоспалительного процесса и активации эндотелия; наличия системных проявлений.

Выводы. У больных РА в возрасте до 20 лет преждевременное ускоренное атеросклеротическое поражение сосудов является компонентом системных проявлений заболевания, формируется в большинстве случаев у пациентов с недостаточным ответом на базисную и противовоспалительную медикаментозную терапию на фоне выраженной иммунологической недостаточности с нарушением процессов активации и апоптоза лимфоцитов, длительной персистенцией высоких титров антител к циклическому цитруллинированному пептиду (антиCCP-ат), постоянной высокой активности системного иммуновоспалительного процесса, системной активации эндотелия сосудов, что приводит к ускоренному атерогенезу при более низких уровнях, чем в общей популяции, общего холестерина, холестерина на липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и повышает риск формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, субклиническое атеросклеротическое поражение сосудов, УЗИ каротид, иммунный статус, цитокиновый статус, дислипидемия, базисная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

INFLUENCE OF THE IMMUNE STATUS AND LIPID FACTORS ON SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF THE CARDIO-VASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.M. Kovalenko, L.V. Khimion,
G.I. Lysenko, O.O. Garmish

Summary. *Objective.* To investigate the influence of immune and lipid factors, use of different disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the progression of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis (RA) and their link to the development of cardio-vascular diseases in these patients.

Methods. The prevalence of traditional risk factors for the cardio-vascular diseases development; influence of the immune, cytokine, lipid factors, use of different DMARDs and NSAIDs at the progression of subclinical atherosclerosis and development of cardio-vascular diseases has been investigated in 180 RA patients <50 years old, by use of the retrospective medical documentation analysis and 2-years monitoring of the immune, cytokine and lipid profile, vascular wall and cardio-vascular system status.

Results. It is shown that progression of subclinical atherosclerosis in RA patients has a different rate which depends on use an effectiveness of the DMARD and anti-inflammatory therapy, severity of the immunologic changes, activity of the immuno-inflammatory process, endothelium activation and presence of the systemic signs.

Conclusion. In RA patients, premature accelerated atherosclerosis is a component of the systemic disease, more prevalent in non-responders to standard treatment with significant immunodeficiency which leads to the long term increase of circulating anticardiolipin citrullinated protein antibodies (antiCCP), persistent high level of the systemic immuno-inflammatory process, activation of endothelium and acceleration of atherogenesis, despite lower level of total cholesterol and low density lipoproteins (LDL). Accelerated atherosclerosis increases the risk of cardio-vascular diseases in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, subclinical atherosclerosis, ultrasound examination of the carotid arteries, immune status, cytokine status, dyslipidemia, disease modifying antirheumatic drugs, cardio-vascular diseases, risk factors.

Адреса для листування:

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