

УДК 616.72-002.772

Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом

О.О. Гарміш, В.Г. Левченко, Ю.М. Сіренко, М.Р. Ікоркін

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *ревматоїдний артрит, серцево-судинний ризик, системне запалення, атеросклероз, периферичні судини*

Ревматоїдний артрит (РА) розглядають як захворювання, асоційоване з прискореним розвитком атеросклерозу та іншої серцево-судинної патології [4]. Підвищення летальності внаслідок серцево-судинних захворювань у хворих на РА зумовлено поєднанням системного запального процесу з традиційними чинниками ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і генетичним компонентом [2, 3, 11]. Встановлено, що ризик розвитку серцево-судинної патології, або серцево-судинний ризик (ССР), збільшується при РА до 3 разів. Наявність РА асоціюється з підвищенням ССР у будь-якому віці [14]. При цьому поширеність ССР прогресивно зростає зі збільшенням віку хворих. При РА наявність атеросклеротичних бляшок (АБ) у сонних артеріях відзначають у 7 % пацієнтів порівняно з 0 у контролі, в осіб віком понад 59 років – відповідно у 80 і 44 % [5]. Спочатку зростання ССР при системних ревматичних захворюваннях пояснювали характером впливу процесу на традиційні чинники атерогенезу і застосуванням препаратів, насамперед кортикостероїдів. Однак результати низки останніх великих клінічних досліджень показали, що субклінічний атеросклероз у хворих на РА часто розвивався на тлі незначно виражених традиційних чинників ризику, особливо в осіб, які тривалий час приймали антиревматичну терапію [13, 15]. Найбільш виразно підвищений ризик розвитку атеросклерозу при РА корелював з нетрадиційними чинниками,

найважливішим серед яких було хронічне запалення, що виявлялося зростанням рівня С-реактивного протеїну (С-РП) у плазмі крові [12]. У рекомендаціях Робочої групи Європейської ліги боротьби з ревматизмом (EULAR) зазначається, що ССР зростає ще до появи клінічної симптоматики РА [10]. Однак, за іншими даними, значуще зростання ССР відзначають тільки при тривалому перебігу РА (не менше 10 років) [1]. Численні дослідження останніх років свідчать про прямі асоціативні взаємозв'язки між активністю РА і виникненням серцево-судинних захворювань. Навіть за умов раннього РА у 4,3 % пацієнтів виникав інфаркт міокарда і у 5,1 % – інсульт протягом періоду спостереження, і ці супутні стани асоціювалися з активністю запального процесу [6]. Причому маркери системного запалення статистично значуще підвищують ризик виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів з РА, навіть після контролю традиційних чинників ССР і супутніх захворювань [9]. На противагу вищевказаному поодинокі дослідження вказують, що лише похилий вік і наявність супутньої патології впливає на збільшення ССР, а ступінь запалення не пов'язаний із виникненням майбутніх серцево-судинних захворювань [7, 8].

Мета роботи – оцінити показники запальної активності та ураження периферичних судин як маркери серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом.

Матеріал і методи

Обстежено 105 жінок зі встановленим діагнозом РА за критеріями ACR 1987 р. та ACR/EULAR 2010 р. В анамнезі фіксували статус куріння, наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету. Систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск та індекс маси тіла (ІМТ) вимірювали за стандартними методиками. Лабораторне обстеження пацієнтів передбачало загальний, біохімічний аналізи крові, визначення рівнів С-РП, ревматоїдного фактора (РФ), антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП). Для характеристики активності використовували індекс DAS28. Визначали вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ) та низької (ХС ЛПНЩ) щільності, тригліцеридів (ТГ), аполіпопротеїну А1, аполіпопротеїну В, сечової кислоти, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), мікроальбумінурію.

ССР оцінювали за шкалою mSCORE (низький, середній, високий та дуже високий). Для моніторингу прогресування атеросклерозу проводили ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій на апараті Toshiba Aplio Artida SSH-880CV із застосуванням лінійного датчика PLT-704SBT 7 МГц за методикою, рекомендованою для використання в клінічних дослідженнях, у В-режимі. Визначали сурогатний маркер системного атеросклерозу – товщину комплексу інтима – медія (ТКІМ) сонних артерій – у трьох точках: у загальній сонній артерії, біфуркації, внутрішній сонній артерії (ВСА) при різних кутах огляду (три вимірювання в кожній точці) із визначенням середнього максимального значення ТКІМ з кожного боку та середнього загального значення ТКІМ з обох боків; проводили детальний огляд доступних ділянок відрізків сонних артерій для виявлення АБ: локальне збільшення ТКІМ > 50 % або $> 0,5$ мм від середнього значення ТКІМ на окремій ділянці розцінювали як АБ. При розрахунку середнього значення ТКІМ товщину комплексу інтима – медія на рівні АБ не враховували. Оцінювали морфологію комплексу інтима – медія з урахуванням поширеної диференціації, ехогенності, ущільнення та фрагментації інтими.

Статистичну значущість одержаних результатів (імовірність того, що пацієнта за ознакою, яка оцінюється, буде віднесено до конкретної групи спостереження) оцінювали за критерієм

Вальда (чим вищий модуль цього критерію (коефіцієнта), тим сильніший його вплив на залежну змінну). Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації. Цей показник дорівнює частці спостережень, які було правильно класифіковано в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Що ближчий цей показник до 100 %, то вища якість одержаної моделі. Бісеріальний коефіцієнт кореляції (r_{bs}) використовували для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками.

Результати та їх обговорення

Обстежено 105 жінок з діагнозом РА, більшість з яких були віком менше 45 років, кожна третя пацієнтка – віком 45–60 років, і досить малочисельною була група обстежених віком понад 60 років. У більшості хворих реєстрували третю рентгенологічну стадію РА як у загальній групі, так і у групах жінок репродуктивного віку та в період постменопаузи. У пацієнок у період до менопаузи порівняно з обстеженими у період постменопаузи статистично значуще більшою була кількість осіб з перебігом хвороби до 5 років ($P=0,0075$) і суттєво меншою – понад 10 років ($P=0,0093$).

Із супутньої патології в обстеженій когорті найчастіше реєстрували гіперхолестеринемію (25,5 %), причому в 14,3 % пацієнтів вона поєднувалася з артеріальною гіпертензією. Частка осіб з гіперхолестеринемією ($P=0,0129$), артеріальною гіпертензією ($P=0,0348$) і поєднанням обох станів ($P=0,0003$) була більшою в пацієнок у період постменопаузи порівняно з хворими в доменопаузальний період.

Аналіз ССР за mSCORE залежно від віку засвідчив статистично значуще зростання його поширеності у пацієнок віком понад 45 років ($P=0,0000$) і суттєві відмінності за кількісним показником між пацієнтками у вікових групах 46–60 років і понад 60 років ($P=0,000010$). Аналіз ССР у пацієнок залежно від наявності постменопаузи показав, що у 83,3 % жінок зі збереженою репродуктивною функцією не виявлено ССР, у 11,1 % – зафіксовано помірний ризик і у 5,6 % – низький. У жінок у період постменопаузи лише 3,9 % не мали ССР, у більшості (64,7 %) спостерігали помірний ризик, у 25,5 % – високий і у 3,9 % – дуже високий. Статистично значущі відмінності в групах відзначено за градаціями немає ризику ($P=0,0000$), помірний ризик

($P=0,0000$) і високий ($P=0,0001$). Прямий сильний кореляційний зв'язок підтверджує вплив постменопаузи на показник ССР ($r_{bs}=0,62$; $t=8,04$; $P=0,00$). Аналогічні асоціації встановлено з ІМТ ($r_{bs}=0,31$; $t=3,31$; $P=0,001266$).

Враховуючи наявність ССР у обстежених пацієнок без діагностованої ІХС, вважали за доцільне вивчити морфологічні ознаки раннього атеросклерозу судин залежно від ступеня ССР та порівняти отримані дані у вікових групах 46–60 років і понад 60 років з аналогічними показниками хворих віком менше 45 років. Збільшення ТКІМ та кальциноз статистично значуще ($P=0,0002$) рідше реєстрували в пацієнок віком менше 45 років, але виявляли досить часто, незважаючи на те, що в цій віковій групі не рекомендовано визначати ССР. Частота виявлення збільшення ТКІМ, ТКІМ понад 0,9 мм, кальцинозу були суттєво вищими за умов ССР більше 5 % відповідно на 18,1; 26,7 і 61,9 %.

Частота виявлення АБ була найменшою у пацієнок віком менше 45 років (різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з ССР менше 5 % та понад 5 %).

У всіх жінок із ССР відзначено порушення диференціації на шари й ехогенності, потовщену і фрагментовану інтиму судин, при цьому такі зміни спостерігали в кожній другій пацієнтки віком менше 45 років (різниця показників статистично значуща порівняно з такими у вікових групах 46–60 років і понад 60 років ($P=0,0000$)). Склерозовану інтиму і склерозування мітрального й аортального клапанів статистично значуще частіше реєстрували за умов наявності ССР (різниця показників статистично значуща порівняно з такими у вікових групах 46–60 років ($P=0,0000$) і понад 60 років ($P=0,0031$)), причому зміни клапанів були у всіх обстежених із ССР. Більше половини хворих віком менше 45 років мають склерозовані клапани серця, потовщену та фрагментовану інтиму. Потовщення великогомілкової артерії встановлено у більшості хворих, незалежно від наявності ССР.

Підсумовуючи отримані результати, провели оцінку клінічних характеристик хворих на РА залежно від наявності АБ. Встановлено, що більшість пацієнтів віком менше 45 років не мали АБ, частота виявлення АБ статистично значущо зростала зі збільшенням віку і за умов наявності постменопаузи. Статистично значущої різниці частоти виявлення АБ залежно від тривалості РА не спостерігали. Не зафіксовано різниці між гру-

пами пацієнтів щодо показника С-РП, рівномірним у вікових групах був розподіл осіб з позитивними і негативними титрами АЦЦП.

Позитивний РФ у пацієнтів з АБ реєстрували в 6,5 разу частіше, ніж негативний, у хворих без АБ – в 4 рази частіше. Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці, слід констатувати, що у хворих з АБ кількість припухлих і болючих суглобів, а також індекс DAS28 були більшими. За умов використання імунобіологічної терапії кількість пацієнтів з АБ була меншою, причому тривалість лікування не впливала на частоту виявлення хворих з атеросклеротичними змінами.

Аналіз основних біохімічних показників, які можуть впливати на ССР, засвідчив, що в пацієнтів з АБ були статистично значущо вищими рівні ЗХС (на 28,7 %; $P=0,000350$) і ХС ЛПНЩ (на 25,4 %; $P=0,000645$) порівняно з такими у хворих без АБ. У хворих з АБ виявлено тенденцію до збільшення вмісту сечової кислоти, HbA_{1c} , рівня мікроальбумінурії (відповідно на 23; 8,5 та 5,2 %) порівняно з пацієнтами без АБ. Рівень глюкози також був статистично значущо вищим за умов наявності АБ ($P=0,01651$). Вміст аполіпопротеїнів А1 і В був також збільшеним у цих пацієнтів відповідно на 11,8 і 4,8 % порівняно з хворими без АБ.

Беручи до уваги вагомий внесок вмісту ХС ЛПНЩ у розвиток ССР, проведено аналіз взаємозв'язків цього показника з морфофункціональними параметрами судинної стінки, який виявив статистично значущі кореляції зі збільшенням ТКІМ ($r_{bs}=0,32$; $t=3,50$; $P=0,042452$), наявністю АБ ($r_{bs}=0,38$; $t=4,18$; $P=0,000064$), порушенням диференціації на шари ($r_{bs}=0,34$; $t=3,72$; $P=0,000303$), змінами клапанів серця ($r_{bs}=0,31$; $t=3,41$; $P=0,01968$), індексом резистентності для ВСА зліва ($r_{bs}=0,21$; $t=2,21$; $P=0,028977$), індексом резистентності для хребетної артерії справа ($r_{bs}=0,20$, $t=2,12$, $P=0,035838$), піковою систолічною швидкістю кровотоку (V_{ps}) у хребетній артерії справа ($r_{bs}=-0,21$; $t=-2,25$; $P=0,028202$), потовщенням великогомілкових артерій ($r_{bs}=0,44$; $t=5,11$; $P=0,027816$).

Отримані дані щодо взаємозв'язку між ССР і збільшенням ТКІМ ($r_{bs}=0,44$; $t=5,08$; $P=0,000001$), наявністю АБ ($r_{bs}=0,55$; $t=6,72$; $P=0,00$), порушенням диференціації на шари ($r_{bs}=0,374$; $t=4,13$; $P=0,000067$), склеротичними змінами клапанів серця ($r_{bs}=0,35$; $t=3,75$; $P=0,00085$) дозволили констатувати вагому

Таблиця 1

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно можуть впливати на формування серцево-судинного ризику в жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Критерій Вальда	P
Константа	-1,050	0,003	3,675	0,047
Менопауза	-0,756	0,052	23,834	<0,001
ХС ЛПНЩ	-0,0350	0,0021	3,447	0,049
КПС	-0,0117	0,0031	14,204	0,001
С-РП	-0,00181	0,0006	3,828	0,046
Індекс DAS28	-0,0640	0,0024	6,890	0,010
Збільшення ТКІМ	-0,161	0,049	10,787	0,001
Потовщення великогомілкових артерій	-0,0548	0,0049	3,976	0,042

Примітка. КПС – кількість припухлих суглобів.

роль цих показників у формуванні ССР. Якщо більшість із перерахованих ознак є доведеними маркерами атерогенезу, то потовщення великогомілкової артерії можна гіпотетично вважати характерним для РА. Результати проведених досліджень дозволили припустити, що потовщення великогомілкової артерії слугує особливим чинником, який пов'язаний як із традиційними чинниками ССР, так і з сурогатними. Вивчення взаємозв'язків засвідчило значну залежність якісного показника – факту наявності потовщення великогомілкових артерій з віком ($r_{bs}=0,60$; $t=7,66$; $P=0,000$), ІМТ ($r_{bs}=0,40$; $t=4,45$; $P=0,000021$), тривалістю РА ($r_{bs}=0,31$; $t=3,35$; $P=0,002512$), рівнями САТ ($r_{bs}=0,44$; $t=5,06$; $P=0,00002$) і ДАТ ($r_{bs}=0,38$; $t=4,18$; $P=0,00006$), ЗХС ($r_{bs}=0,28$; $t=2,98$; $P=0,00447$). Також виявлено статистично значущий зв'язок ($\chi^2=26,179$; $P<0,01$) між двома якісними показниками: наявність менопаузи та потовщення великогомілкових артерій. Під час оцінювання сили цього зв'язку визначали нормоване значення коефіцієнта кореляції Пірсона (C'), яке у цьому випадку становило $C'=0,632$, що означає наявність сильного зв'язку. Аналогічні за силою взаємозв'язки констатовані з порушенням диференціації судинної стінки на шари ($\chi^2=31,637$; $P<0,01$; $C'=0,680$) та фактом склерозування клапанів серця ($\chi^2=25,776$; $P<0,01$; $C'=0,628$). Менш сильні залежності відзначено з наявністю АБ ($\chi^2=26,179$; $P<0,01$) і збільшенням ТКІМ ($\chi^2=8,507$; $P<0,01$; $C'=0,387$).

У подальшому виконано процедуру множинного логістичного регресійного аналізу, при цьому як бінарну залежну змінну (y) було обрано формування ССР ($y=1$) і відсутність ССР ($y=0$). Як незалежні змінні (можливі предиктори) використовували як кількісні, так і якісні ознаки, доступні

для лікаря під час спостереження за пацієнтом з РА. Кількісними предикторами обрано параметри, що характеризують активність та особливості перебігу РА, ліпідний профіль, морфофункціональний стан сонних, хребетних, великогомілкових судин, імунної системи. За незалежні якісні змінні приймали наявність або відсутність таких ознак: менопауза, АБ, порушення диференціації на шари стінки судини, склерозування клапанів, потовщення, склерозування стінки судин, регулярність лікування, факт використання кортикостероїдів, метотрексату та імунобіологічної терапії. Кожну якісну ознаку було закодовано як «1» у разі наявності ознаки або як «0», якщо цієї ознаки не було.

Імовірність виникнення події для певного випадку розраховували за формулою:

$$P = 1 / (1 + e^z),$$

де $z = a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n$; X_1, X_2, X_n – значення незалежних змінних; b_1, b_2, b_n – коефіцієнти, розрахунок яких є задачею бінарної логістичної регресії; a – константа.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила відокремити групу чинників, які найбільш тісно пов'язані з формуванням ССР у жінок, хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 1.

З'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування ССР у жінок, хворих на РА, належать рівень С-РП, індекс DAS28, КПС, ХС ЛПНЩ та факт наявності або відсутності менопаузи, збільшення ТКІМ, потовщення великогомілкових артерій. Щодо інших чинників, які вивчалися, не продемонстровано сили зв'язку й статистичної значущості.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належ-

Таблиця 2

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно можуть впливати на формування атеросклеротичних бляшок у жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Критерій Вальда	P
Константа	-1,177	0,003	51,310	<0,001
Збільшення ТКІМ	-0,143	0,063	5,077	0,026
Вік	0,00968	0,0024	16,289	<0,001
Наявність АЦЦП	0,148	0,0507	8,517	0,004
Індекс DAS28	-0,0477	0,0022	4,527	0,036
Потовщення великогомілкових артерій	-0,628	0,0584	115,562	<0,001

ності до підгрупи (1 – наявність формування ССР, 0 – відсутність формування ССР) було протиставлено, що передбачено на підставі розрахованої моделі). Загалом, правильно було розпізнано 83,6 %.

За результатами аналізу створено рівняння множинної регресії:

$$z = -1,050 - (0,756 \cdot \text{менопауза}) - (0,0350 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}) - (0,0117 \cdot \text{КПС}) - (0,00181 \cdot \text{С-РП}) - (0,0640 \cdot \text{індекс DAS28}) - (0,161 \cdot \text{збільшення ТКІМ}) - (0,0548 \cdot \text{потовщення великогомілкових артерій}).$$

Здійснимо розрахунок для конкретної пацієнтки з РА (жінка в період до настання менопаузи, ХС ЛПНЩ – 4,81 ммоль/л, КПС – 15, С-РП – 12,65 г/л, індекс DAS28 – 5,1, під час УЗД констатовано збільшення ТКІМ та потовщення великогомілкових артерій):

$$z = -1,050 - (0,756 \cdot 0) - (0,0350 \cdot 4,81) - (0,0117 \cdot 15) - (0,00181 \cdot 12,65) - (0,0640 \cdot 5,1) - (0,161 \cdot 1) - (0,0548 \cdot 1). \\ z = -1,6325.$$

Обчислюємо ймовірність формування в цієї пацієнтки ССР:

$$P = 1 / (1 + e^{-1,6325}) = 0,8365.$$

Отже, ймовірність дорівнює 0,8365 або 83,7 %.

Цей приклад свідчить, що за умов відсутності постменопаузи, яка статистично значуще впливає на ССР, існують інші параметри, які його визначають і свідчать про актуальність превентивних заходів у таких хворих.

На другому етапі математичного моделювання поставлено завдання відокремити предиктори формування АБ у пацієнток, хворих на РА, оскільки вивчення чинників ішемічних порушень – одне з актуальних питань кардіології з огляду на велику частку гострих коронарних синдромів у структурі захворюваності та смертності населення світу, й України зокрема. На

сьогодні доведено вагомий вплив атеросклерозу екстракраніальних судин, особливо ВСА, на розвиток ІХС. Беручи до уваги значну поширеність патології, зокрема й формування АБ, та її важливість у виникненні серцево-судинних захворювань, вважається необхідним і доцільним раннє виявлення структурних змін судин, що дасть змогу проводити превентивні заходи щодо зниження ССР.

Для того щоб визначити, які чинники слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу, виконано процедуру множинного логістичного регресійного аналізу, при цьому як бінарну залежну змінну (y) було обрано формування АБ (y=1) або їх відсутність (y=0). Під час моделювання використовували ті ж самі параметри, що й на попередньому етапі.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила відокремити групу чинників, які найбільш тісно пов'язані з формуванням АБ у жінок, хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 2.

З'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування АБ у жінок, хворих на РА, належать індекс DAS28, вік, факт наявності або відсутності збільшення ТКІМ, потовщення великогомілкових артерій. Щодо інших чинників, які вивчалися, не продемонстровано сили зв'язку й статистичної значущості.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 – наявність формування АБ, 0 – відсутність формування АБ) було протиставлено, що передбачено на підставі розрахованої моделі). Загалом правильно було розпізнано 88,8 %.

За результатами аналізу створено рівняння множинної регресії:

Таблиця 3

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно можуть впливати на формування потовщення великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років, хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Критерій Вальда	P
Константа	-0,938	0,049	5,110	0,024
Збільшення ТКІМ	-0,514	0,0617	69,410	<0,001
C-РП	-0,308	0,0022	8,289	0,004
Наявність АЦЦП	0,822	0,0606	4,384	0,041
Індекс DAS28	-0,0576	0,0565	4,637	0,032
Vps BCA	0,00957	0,000461	4,312	0,043

$$z = -1,177 - (0,143 \cdot \text{збільшення ТКІМ}) + (0,00968 \cdot \text{вік}) + (0,148 \cdot \text{наявність АЦЦП}) - (0,0477 \cdot \text{індекс DAS28}) - (0,628 \cdot \text{потовщення великогомілкових артерій}).$$

Проведемо розрахунок для конкретної пацієнтки з РА (жінка віком 50 років, АЦЦП – позитивні, індекс DAS28 – 7,1, під час УЗД констатовано збільшення ТКІМ та великогомілкових артерій):

$$z = -1,177 - (0,143 \cdot 1) + (0,00968 \cdot 50) + (0,148 \cdot 1) - (0,0477 \cdot 7,1) - (0,628 \cdot 1). \\ z = -1,6546.$$

Обчислюємо ймовірність формування в цієї пацієнтки АБ:

$$P = 1 / (1 + e^{-1,6546}) = 0,8395.$$

Отже, ймовірність дорівнює 0,8395 або 84,0 %.

Серцево-судинні захворювання – найбільш часта причина смерті людей, які страждають на автоімунні захворювання, зокрема РА, незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні РА та превентивної модифікації основних чинників ССР. Ідентифікація ССР має важливе значення в зазначеній групі населення, розроблено шкали для його розрахунку, але все це застосовується в рутинній клінічній практиці для пацієнтів віком понад 45 років, а серед молодих осіб поки залишається маловивченим без представлення будь-яких настанов щодо цієї проблеми. Тому вважали за доцільне провести аналіз взаємозв'язків нових чинників ССР у молодих жінок з РА, зокрема параметрів активності захворювання, факту наявності потовщення великогомілкових артерій, який був значно поширений в обстеженій когорті пацієнтів, та традиційних чинників ССР (дисліпідемії, куріння, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози). Отримано докази того, що наявність несприятливих змін у судинах, а саме субклінічного атеросклерозу, в жінок молодого віку свідчить про необхідність встановлення чинників його розви-

тку з метою розробки цільових параметрів превентивного втручання з подальшим зменшенням частоти виникнення серцево-судинних захворювань у хворих на РА.

Для того щоб визначити, які чинники (незалежні предиктори) мають статистично значущі функціональні зв'язки з фактом потовщення великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років, хворих на РА, виконано процедуру множинного логістичного регресійного аналізу, при цьому як бінарну залежну змінну (y) було обрано наявність потовщення великогомілкових артерій (y=1) та відсутність цієї ознаки (y=0). Під час моделювання використовували ті ж самі параметри, що й на попередніх етапах.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила визначити групу чинників, які найбільш тісно пов'язані з атеросклеротичним потовщенням великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років та хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 3.

З'ясовано, що до чинників, які мають статистично значущі функціональні зв'язки з потовщенням великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років, хворих на РА, належать індекс DAS28, рівень C-РП, Vps BCA, факт наявності або відсутності АЦЦП, збільшення ТКІМ. Щодо інших чинників, які вивчалися, не продемонстровано сили зв'язку й статистичної значущості. Можливо, саме інтенсивність запального синдрому і порушення лінійної швидкості кровотоку у BCA є ранніми цільовими параметрами субклінічного атеросклерозу в жінок віком менше 45 років за умов РА.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 – наявність потовщення великогомілкової артерії, 0 – відсутність потовщення великогомілкової артерії) було проти-

ставлено, що передбачено на підставі розрахованої моделі). Загалом правильно розпізнано 49 (89,1 %) з 55 випадків.

За результатами аналізу створено рівняння множинної регресії:

$$z = -0,938 - (0,514 \cdot \text{збільшення ТКІМ}) - (0,308 \cdot \text{С-РП}) + (0,822 \cdot \text{наявність АЦЦП}) - (0,0576 \cdot \text{індекс DAS28}) + (0,00957 \cdot \text{Vps ВСА}).$$

Проведемо розрахунок для конкретної пацієнтки з РА (жінка віком 40 років, АЦЦП – позитивні, індекс DAS28 – 6,1, С-РП – 11,7 г/л, під час УЗД констатовано збільшення ТКІМ, Vps ВСА – 71,4 см/с):

$$z = -0,938 - (0,514 \cdot 1) - (0,308 \cdot 11,7) + (0,822 \cdot 1) - (0,0576 \cdot 6,1) + (0,00957 \cdot 71,4). \\ z = -3,898.$$

Обчислюємо ймовірність формування в цієї пацієнтки потовщення великогомілкових артерій:

$$P = 1 / (1 + e^{-3,898}) = 0,9801.$$

Отже, ймовірність дорівнює 0,9801 або 98,0 %.

Таким чином, отримані дані дають підстави вважати, що персоналізований підхід до визначення ймовірності виникнення серцево-судинних захворювань досить актуальний і що новими вагомими чинниками ССР є активність запального процесу при РА, наявність АЦЦП, збільшення ТКІМ і великогомілкових артерій, порушення лінійної швидкості кровотоку у ВСА на тлі збереження ролі традиційних факторів, таких як підвищення рівня ХС ЛПНЩ та наявність постменопаузи.

Література

1. Aviña-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Arthritis Rheum.*– 2008.– Vol. 59.– P. 1690–1697.
2. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and non-traditional cardrisk factors are associated with atherosclerosis in

- rheumatoid arthritis // *J. R.*– 2005.– Vol. 32.– P. 435–442.
3. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Lopez-Diaz M.J. et al. HLA-DRB1 persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheumatism.*– 2007.– Vol. 57.– P. 125–132.
4. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis // *Semin Arthritis Rheum.*– 2005.– Vol. 35.– P. 8–17.
5. Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia // *J. Autoimmun.*– 2007.– Vol. 28.– P. 69–75.
6. Innala L., Sjöberg C., Möller B. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis-inflammation matters // *Arthr. Research Therapy.*– 2016.– Vol. 18 (1).– P. 1.
7. Kapetanovic M.C., Lindqvist E., Geborek P. et al. Long-term mortality rate in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s // *Scandinavian J. Rheumatology.*– 2011.– N 40 (6).– P. 433–438.
8. Kapetanovic M.C., Lindqvist E., Simonsson M. et al. Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease // *Scand. J. Rheumatology.*– 2010.– № 39 (5).– P. 353–359.
9. Maradit-Kremers H.P.J., Crowson C.S., Ballman, K.V., Gabriel S.E. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthr. Rheumatism.*– 2005.– N 52 (3).– P. 722–732.
10. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 325–331.
11. Rodríguez-Rodríguez L., Gonzalez-Juanatey C., Palomino-Morales R. et al. TNFA-308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Atherosclerosis.*– 2011.– Vol. 216.– P. 125–130.
12. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 3337–3347.
13. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 1920–1925.
14. Stamatelopoulos K.S., Kitis G.D., Papamichael C.M. et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2009.– Vol. 29.– P. 1702–1708.
15. Toms T.E., Symmons D.P., Kitis G.D. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors // *Curr. Vasc. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 8.– P. 301–326.

Надійшла 1.11.2016 р.

Оценка показателей воспалительной активности и поражения периферических сосудов как маркеров сердечно-сосудистого риска у женщин с ревматоидным артритом

Е.А. Гармиш, В.Г. Левченко, Ю.Н. Сиренко, М.Р. Икоркин

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить показатели воспалительной активности и поражения периферических сосудов как маркеров сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 105 женщин с диагнозом РА. Лабораторное обследование пациентов включало общий и биохимический анализ крови с определением уровней С-реактивного белка, ревматоидного

фактора, наличия антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности, триглицеридов, аполипопротеинов А1 и В, мочевой кислоты, гликозилированного гемоглобина, микроальбуминурии. Для характеристики активности РА использовали индекс DAS28. ССР оценивали по шкале mSCORE. Для мониторинга прогрессирования атеросклероза проводили УЗД сонных артерий с определением толщины комплекса интима – медиа (КИМ) в трех точках. Оценивали морфологию КИМ с учетом послойной дифференцировки, экзогенности, уплотнения и фрагментации интимы.

Результаты. Анализ распределения ССР по шкале mSCORE в зависимости от возраста выявил статистически значимое увеличение его распространения в возрасте свыше 45 лет и статистически значимые различия по количественным показателям между пациентками в когорте 46–60 и старше 60 лет. У 83,3 % женщин с сохраненной репродуктивной функцией не отмечено ССР, у 11,1 % выявлен умеренный и у 5,6 % – низкий риск. Увеличение толщины КИМ и кальциноз статистически значимо реже регистрировали у пациенток в возрасте меньше 45 лет, но эти нарушения были представлены достаточно широко, несмотря на то, что в данной возрастной группе не рекомендовано определять ССР. У всех женщин с ССР выявлено нарушение дифференцировки на слои и экзогенности, утолщенную и фрагментированную интиму сосудов. Утолщение большеберцовых артерий является показателем, который взаимосвязан как с традиционными факторами ССР, так и с суррогатными.

Выводы. Персонализированный подход к определению вероятности возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является достаточно актуальным. Новыми значимыми факторами развития ССР являются активность воспалительного процесса при РА, наличие АЦЦП, увеличение толщины КИМ и большеберцовой артерии, нарушение линейной скорости кровотока во внутренней сонной артерии на фоне сохранения роли традиционных факторов, таких как увеличение ХС ЛПНП и наличие постменопаузы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, системное воспаление, атеросклероз, периферические сосуды.

Assessment of inflammatory factors and peripheral vessels involvement as markers of cardiovascular risk among women with rheumatoid arthritis

O.O. Garmish, V.G. Levchenko, Yu.M. Sirenko, M.R. Ikorkin

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess inflammatory factors and peripheral vessels involvement as markers of cardiovascular risk among women with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 105 women with proved diagnosis of rheumatoid arthritis according to ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria were examined. Laboratory assessments consisted of biochemistry and hematology analysis, measuring of CRP level, rheumatoid factor, anti-CCP level, total cholesterol, HDL, LDL, thyroglobulin, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, uric acid, HbA_{1c}, microalbuminuria. DAS28 was used in characterizing RA activity. Cardiovascular risk was defined per mSCORE with following gradation: low, middle, high and very high level. For purpose of atherosclerosis progression monitoring carotid ultrasound was performed, using B regimen defining surrogate marker of systemic atherosclerosis CIMT in 3 points. Thickness of CIM on the level of atheromatous plaque was not taken into account while measuring average CIMT. Morphology of CIM was evaluated taking into account layered differentiation, echogenicity, induration and fragmentation of intima.

Results. Cardiovascular risk occurrence per mSCORE was elevated among patients elder than 45 years; substantial differences in quantitative indices were revealed in groups of patients aged 46–60 and > 60 years. Among female patients of reproductive age, 83.3 % patients did not experience cardiovascular risk, 11.1 % experienced middle level and 5.6 % experienced low level of cardiovascular risk. CIM thickness and calcinosis were considerably rarely met in women aged < 45 years. All women with cardiovascular risk demonstrated disturbed differentiation to layers and echogenicity, thickened and fragmented vessels intima. Tibial artery thickness serves as a peculiarity related to both traditional and surrogate factors of cardiovascular risk.

Conclusions. It might be assumed that personalized approach in defining the possibility of cardiovascular diseases occurrence is vital and new important factors of their development are inflammatory process aggressiveness of RA, presence of anti-CCP, CIM and tibial artery thickness, disorder of linear velocity of blood flow against traditional factors, like increase of LDL and presence of menopause.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, systemic inflammation, atherosclerosis, peripheral vessels.