

Л.В. Хіміон, д.м.н., кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Проблемні питання оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматичними захворюваннями

У сучасній вітчизняній і світовій ревматології багато уваги приділяється питанням своєчасного виявлення, профілактики та лікування супутніх захворювань у пацієнтів ревматологічного профілю. Застосування нових медикаментозних засобів для лікування системного червоного вовчка (СЧВ), ревматоїдного артрити (РА) та інших захворювань аутоімунного спектра дозволило значно збільшити середню тривалість життя пацієнтів, що зумовило істотні зміни у структурі смертності цих груп хворих. Так, за даними міжнародної статистики, в останні 25-30 років однією з основних причин смерті в популяції пацієнтів із ревматичними захворюваннями – РЗ (зокрема РА, псоріатичним артритом – ПСА, анкілозуючим спондилоартритом – АС, СЧВ) є розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), патогенетично пов'язаних з атеросклерозом і його ускладненнями (ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого коронарного синдрому, інфаркту міокарда (ІМ), церебральних судинних катастроф). Взаємовплив аутоімунних та атеросклеротичних захворювань є однією з найбільш широко досліджуваних проблем сучасної ревматології, особливо після отримання даних генетичних і імунологічних досліджень, якими підтверджено наявність спільних патогенетичних механізмів формування атеросклерозу й аутоімунної патології.

Підвищення захворюваності і смертності внаслідок ССЗ є найбільш показовим у групах пацієнтів з РА і СЧВ, інформація щодо хворих на ПСА й АС є відносно обмеженою, але, за даними експертів Європейської протиревматичної ліги (EULAR), результати опублікованих оглядів свідчать про збільшення стандартизованого показника смертності і в цих групах пацієнтів до 1,5-1,9 порівняно із загальною популяцією. Відносний ризик смерті від ССЗ при РА і СЧВ є найвищим у жінок молодого віку (до 55 років – у хворих на РА, до 40-49 років – у хворих на СЧВ), у пацієнтів з РА ризик ще істотніше зростає у разі серопозитивного варіанта захворювання (як за наявністю ревматоїдного фактора – РФ, так і за наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду – АЦЦПат), що призводить до зменшення тривалості життя в популяції хворих на РА з коливанням стандартизованого показника смертності в межах 0,87-3,0. ССЗ є причиною понад 50% випадків передчасної смерті пацієнтів з РА незалежно від статі, і на них припадає близько 40% у структурі загальної смертності хворих на РА і 20-36% – у популяції пацієнтів із СЧВ.

Відомо, що у хворих на РА ризик розвитку ІХС у 1,5-2 рази перевищує середньопопуляційний віковий показник, що приблизно відповідає рівню серцево-судинного ризику, який мають пацієнти із цукровим діабетом (ЦД). При цьому необхідно зазначити, що ризик збільшується вже на доклінічній стадії розвитку РА: на момент встановлення діагнозу частота перенесеного ІМ в анамнезі у хворих на РА у 3 рази вища порівняно з популяційним віковим показником. У пацієнтів з РА також виявлено більшу частоту розвитку серцевої недостатності (СН), яка в більшості випадків характеризується збереженням систолічної функції лівого шлуночка і пов'язана з діастолічною його дисфункцією, що може бути результатом впливу системного запального процесу. Дещо менш визначеним залишається питання ризику розвитку цереброваскулярних подій, атеросклерозу периферичних артерій та венозних тромбозів у хворих на РА: результати досліджень, проведених у різних країнах, є значною мірою суперечливими.

Статистичні дані щодо смертності внаслідок ССЗ серед пацієнтів із СЧВ менш чисельні, оскільки СЧВ є менш поширеним захворюванням порівняно з РА. Однак ще в 1976 р. М.В. Urowitz і співавт. на початку дослідження Toronto

Study було продемонстровано біомодальність показників смертності у хворих на СЧВ: ранній пік смертності, що припадає приблизно на перший рік після встановлення діагнозу і пов'язаний з активністю СЧВ з наступним розвитком ускладнень, та пізній пік смертності, пов'язаний із наслідками атеросклерозу, який реєструють у пацієнтів із тривалістю захворювання понад 5 років.

Згідно з результатами різних досліджень частота зумовлених атеросклерозом судинних подій у осіб із СЧВ зростає від 1,8% на ранніх етапах розвитку захворювання до 27% у пізні терміни після встановлення діагнозу СЧВ; інсульт розвивається у 15% хворих, причому характерними є повторні цереброваскулярні події. Клінічно маніфестна ІХС розвивається у 6-9% пацієнтів із СЧВ. У більшості досліджень встановлено зростання ризику ІМ у межах 2-10-кратного перевищення популяційних статевих і вікових показників із максимальним відносним ризиком у жінок молодого віку. Найбільш вражаючі дані щодо збільшеного ризику ІМ у жінок віком 35-44 роки із СЧВ опубліковано за результатами Пітсбурзького дослідження, у якому було встановлено понад 50-кратне перевищення популяційного показника, причому у більшості хворих (67%) перший ІМ діагностовано у віці менше 55 років. У дослідженнях із застосуванням неінвазивних методів діагностики атеросклерозу (ультразвукового дослідження судин, комп'ютерної томографії, скінтиграфії) та в патогістологічних дослідженнях показано, що симптомна ІХС є «вершиною айсберга», а реальна поширеність ССЗ серед пацієнтів із СЧВ досягає 74%.

Відомо, що частота госпіталізації з приводу хронічної СН (ХСН) серед жінок із СЧВ вища порівняно з такою у жінок без СЧВ; серед пацієнток віком 18-44 роки із зазначеним захворюванням навіть після врахування наявності артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД, ниркової недостатності ризик госпіталізації залишається у 2,5 рази більшим, ніж у жінок без СЧВ. У разі розвитку ХСН смертність серед хворих на СЧВ у 3-3,5 рази перевищує смертність серед пацієнтів із ХСН без СЧВ.

Загалом, незважаючи на успіхи ревматології в лікуванні РА і СЧВ, різниця у тривалості життя таких хворих і в загальній популяції продовжує зростати, причому низка дослідників зазначають, що поряд із покращенням показників 10-річного виживання пацієнтів із СЧВ кількість смертей, зумовлених ССЗ, збільшується.

Причиною підвищення захворюваності на ССЗ і смертності від них серед осіб із ревматичною патологією є розвиток передчасного й агресивного атеросклерозу, фактори ризику формування якого активно вивчаються, однак і на сьогодні залишаються остаточно нез'ясованими. Водночас встановлено, що розвиток атеросклерозу та його ускладнень у цій популяції хворих неможливо повністю пояснити впливом відомих традиційних факторів ризику, таких як ожиріння, куріння, гіподинамія, гіпертензія, дисліпідемія, спадковість, наявність ЦД, вік, – і після врахування всіх цих чинників ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень у пацієнтів з РА залишається збільшеним у 1,5-2,5 раза, у хворих на СЧВ – у 5-10 разів порівняно з віковим/статевим популяційним показником.

Аналіз опублікованих в останні роки результатів експериментальних і клінічних досліджень дозволяє виділити фактори та групи факторів, які можуть прискорювати атерогенез у пацієнтів із РЗ.

- Традиційні фактори ризику атеросклерозу і ССЗ (слід зауважити, що вплив традиційних факторів ризику у хворих з аутоімунною патологією може значно відрізнятися від їх дії в осіб без РЗ; наприклад, низька маса тіла у хворих на РА є фактором ризику ССЗ).

- Фактори, пов'язані із самим РЗ (тривалість, особливості клінічних проявів і перебігу РЗ, у тому числі ураження судинної системи, ендотеліальна дисфункція).

- Фактори, що характеризують імунне запалення, притаманне РЗ (зміни кількісних показників та показників функціональної активності основних компонентів імунної системи, у тому числі цитокінового балансу; ступінь вираження запального й аутоімунного процесів).

- Фактори, пов'язані із тривалим використанням для лікування РЗ низьких медикаментозних засобів, які теоретично можуть мати як проатерогенний, так і протиатерогенний вплив (глюкокортикоїдів – ГК, нестероїдних протизапальних препаратів – НПЗП, імуносупресантів).

- Психологічні/адміністративні фактори: відсутність настороженості медичного персоналу, який працює з пацієнтами з РЗ, щодо підвищеного ризику ССЗ; застосування менш активних лікувальних профілактичних втручань у разі розвитку ускладнень у таких хворих; часта відмова самих пацієнтів від додаткових обстежень/консультацій, профілактичних втручань через «перевантаження»



Л.В. Хіміон

проблемами/консультаціями/медикаментами, пов'язаними з основним захворюванням.

Як відомо, будь-яке захворювання легше попередити, ніж лікувати, тому точна кількісна оцінка серцево-судинного ризику могла б стати «рятівним кругом» і для пацієнтів, і для лікарів. Однак, на жаль, за даними великих досліджень за участю тисяч хворих (в основному на РА), жодна з популяційних та модифікованих сучасних шкал оцінки серцево-судинного ризику не продемонструвала достатньої точності під час роботи з ревматологічними хворими. Так, згідно з результатами одного з нових досліджень, проведеного в Нідерландах за участю 1050 пацієнтів з РА, системи SCORE, FRS (Фрамінгемська шкала), RRS (шкала Рейно) недооцінюють реальний серцево-судинний ризик, а шкала QRisk II його збільшує.

Проблема оцінки кардіоваскулярного ризику також ускладнюється відносно низькою інформативністю результатів низьких методів дослідження серцево-судинної системи (велоергометрії, ЕхоКГ з навантаженням, комп'ютерної томографії, коронарографії) та оціночних шкал (Фрамінгемської, PROCAM, SCORE) у осіб молодого віку та осіб жіночої статі, які становлять абсолютну більшість хворих на СЧВ і РА.

На думку багатьох експертів, пацієнт ревматологічного профілю потребує застосування специфічної системи для оцінки серцево-судинного ризику, розробка якої є актуальним завданням науковців. За відсутності такої системи лікарю-практику, який опікується таким хворим (а це не лише ревматолог, а й сімейний лікар, кардіолог, ендокринолог), рекомендується більш уважно ставитися до моніторингу факторів ризику ССЗ і використовувати більш агресивну стратегію їх корекції у пацієнтів із РЗ. Такий підхід було затверджено й робочою групою EULAR (2010) щодо оцінки ризику у хворих на РА та деякі інші запальні артрити. Крім того, широко досліджується доцільність застосування інструментальних неінвазивних методів оцінки атеросклерозу (зокрема, ультразвукового обстеження сонних артерій із визначенням показників сурогатних маркерів атеросклерозу)

Продовження на стор. 78.

Л.В. Хіміон, д.м.н., кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Проблемні питання оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з ревматичними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 77.

у пацієнтів із РЗ для об'єктивізації оцінки ризику.

Узагальнену інформацію щодо рекомендацій EULAR представлено в таблиці 1.

Далі наведено узагальнені рекомендації експертів Великої Британії стосовно зменшення серцево-судинного ризику і профілактики ССЗ у хворих на РА і СЧВ.

I. Усім пацієнтам з РА та СЧВ незалежно від віку, статі і тривалості захворювання слід надавати рекомендації щодо:

- дотримання здорового способу життя;
- корекції наявних традиційних факторів ризику на тлі пильного «агресивного» контролю активності основного захворювання (за допомогою клінічних і лабораторних методів — 1 раз на 3-6 міс залежно від активності захворювання).

II. Проводити скринінг факторів ризику ССЗ:

— усі хворі на РА, СЧВ мають проходити щорічний скринінг на предмет виявлення факторів ризику ССЗ, який включає:

- реєстрацію скарг і симптомів, що можуть вказувати на наявність маніфестної ІХС, СН;
- активне вивчення сімейного анамнезу з метою виявлення спадкових факторів ризику (серед родичів першого ступеня спорідненості — раптова смерть, ІМ у віці до 55 років у чоловіків або до 65 років — у жінок);
- визначення маси тіла, зросту, діагностику надлишкової ваги й ожиріння;
- контроль рівня АТ (слід пам'ятати про ризик підвищення АТ на тлі тривалого прийому НПЗП, ГК) — не рідше двох разів на рік при попередніх нормальних результатах, за потреби (наприклад, у разі змін у схемі медикаментозної терапії) — частіше;
- визначення показників ліпідного обміну й кількості глюкози натще (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, тригліцериди) — 1 раз на рік при попередніх нормальних значеннях (2 рази на рік при дисліпідемії, порушеннях вуглеводного обміну);
- ЕКГ — при першому контакті, у разі розвитку АГ; при появі симптомів, які можуть вказувати на розвиток патології серцево-судинної системи; у разі змін у проявах уже діагностованих ССЗ.

Таблиця 1. Доказові рекомендації EULAR щодо оцінки кардіоваскулярного ризику та профілактики ССЗ у хворих на РА, ПсА й АС		
Рекомендації	Рівень доказів	Клас рекомендації
РА необхідно розглядати як стан, асоційований із збільшеним серцево-судинним ризиком. ПсА і АС також можуть розглядатися як такі стани, однак доказова база для цього менша. Підвищений серцево-судинний ризик пов'язаний як і з впливом традиційних факторів ризику, так і з запальним процесом	2b-3	B
Адекватний контроль активності основного захворювання є необхідною умовою для зниження серцево-судинного ризику	2b-3	B
Слід проводити оцінку серцево-судинного ризику згідно з національними рекомендаціями (система SCORE для України: вимірювання артеріального тиску – АТ, визначення показників ліпідограми, статусу куріння): – щороку + – у разі змін у медикаментозній терапії основного захворювання	3-4	C
Збільшувати розраховану (за SCORE) величину ризику в 1,5 раза для хворих на РА, які відповідають двом критеріям: – тривалість РА >10 років – серопозитивність (наявність РФ або АЦЦПат) – наявність позасуглобових проявів	3-4	C
Під час роботи із шкалою SCORE використовувати шкалу на основі значення відношення загальний холестерин/холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЗХС/ХС ЛПВЩ)	3	C
Проводити профілактично-лікувальні втручання згідно з національними рекомендаціями	3	C
Застосування статинів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II є найбільш ефективним серед лікувально-профілактичних заходів (при рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) >2,5 ммоль/л; систолічному АТ >140 мм рт. ст.) у зв'язку з наявністю у препаратів цих груп протизапальної активності та позитивного впливу на ендотеліальну функцію	2a-3	C-D
Оцінка впливу НПЗП на серцево-судинний ризик у пацієнтів із РЗ потребує подальшого уточнення, але призначати їх слід обережно під контролем стану серцево-судинної системи, особливо у хворих з уже наявними ССЗ	2a-3	C
Застосовувати ГК в найменших ефективних дозах	3	C
Рекомендувати кинути курити	3	C

Таблиця 2. Лікувально-профілактичні втручання у хворих на РА і хворих на СЧВ з метою первинної профілактики ССЗ		
Втручання	РА	СЧВ
Контроль АТ	Цільовий рівень АТ <140/85 мм рт. ст., медикаментозне лікування призначають одразу, якщо рівень АТ становить $\geq 160/100$ мм рт. ст. або якщо хворий належить до групи високого ризику і має АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.	Цільовий рівень АТ <130/80 мм рт. ст., для хворих, які постійно приймають ГК, – до 140/90 мм рт. ст. (при ураженні нирок – до 130/80 мм рт. ст.) Слід пам'ятати про необхідність контролю функції нирок у цих хворих. Перевищення цільових рівнів АТ потребує призначення антигіпертензивної медикаментозної терапії згідно із загальними рекомендаціями
Контроль дисліпідемії	Цільові рівні: ЗХС <5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л Статини призначають усім хворим при значенні індексу ЗХС/ХС ЛПВЩ ≥ 7 ; пацієнтам із групи високого ризику – якщо рівень ЗХС становить $\geq 5,0$ ммоль/л або ХС ЛПНЩ $\geq 3,0$ ммоль/л, або у разі більш низьких рівнів цих показників, якщо гіпохолестеринова дієта недостатньо ефективна. Слід пам'ятати, що призначення аторвастатину у хворих на РА не лише коригує дисліпідемію, а й покращує контроль над запальним процесом	Цільові рівні: ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л Статини призначають у разі рівня ХС ЛПНЩ >3,4 ммоль/л. Хворим із рівнем ХС ЛПНЩ між 2,6 і 3,4 ммоль/л рекомендується гіпохолестеринова дієта, фітостанолі, слід розглянути можливість лікування СЧВ амінохіноліновими препаратами (мають ліпідознижувальні властивості) та зменшення дози ГК. Якщо ці заходи неефективні, слід призначити статини. Необхідним є проведення подальших клінічних досліджень для уточнення місця статинів у лікуванні хворих на СЧВ
Застосування низьких доз аспірину	Низькі дози аспірину призначають хворим із групи високого ризику віком від 50 років за умови рівня АТ <150/90 мм рт. ст. та відсутності протипоказань незалежно від прийому інших НПЗП (не рекомендується комбінація аспірину з ібупрофеном). Більшості хворих, які приймають аспірин із неселективними інгібіторами ЦОГ-2, необхідно призначати гастропротектори (інгібітори протонної помпи)	За даними сучасних досліджень, низькодозова терапія аспірином може бути призначена всім хворим, які не мають протипоказань, особливо пацієнтам із додатковими факторами ризику, антифосфоліпідним синдромом (АФС). Слід пам'ятати, що додаткове призначення аспірину хворим, які приймають варфарин, не підвищує ефективність терапії. Варфарин призначають під контролем міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Для пацієнтів із СЧВ і АФС цільове значення МНВ – 2-3, для хворих із катастрофічним АФС – 3-4
Контроль ЦД	Цільовий рівень глюкози натще <7,0 ммоль/л	
Призначення НПЗП	Роль НПЗП і селективних інгібіторів ЦОГ-2 у розвитку ССЗ у хворих на РЗ потребує подальшого уточнення. Відомо, що застосування НПЗП може супроводжуватися затримкою рідини, підвищенням АТ, тромбоемболою, зменшенням протитромботичної дії аспірину; водночас ці препарати необхідні для лікування запального синдрому, зменшення активності РЗ, покращення якості життя пацієнтів	
Призначення ГК	ГК можуть мати проатерогенну дію через негативний вплив на обмін вуглеводів і ліпідів, розвиток інсулінорезистентності, підвищення рівня АТ; при цьому своєчасне призначення ГК сприяє швидкому зменшенню активності імунно-запального процесу і, таким чином, зниженню серцево-судинного ризику. Рекомендується використання мінімальних ефективних доз	
Контроль запалення	Лікування РА до досягнення ремісії або найнижчої можливої активності зменшує серцево-судинний ризик. Застосування метотрексату (з фолієвою кислотою), за даними більшості досліджень, асоціюється із зменшенням серцево-судинної захворюваності та збільшенням тривалості життя. Використання лефлуноміду сприяє зниженню маси тіла. Вплив препаратів біологічної дії при РА (інгібітори ФНП) потребує уточнення в подальших клінічних дослідженнях	Амінохінолінові похідні мають ліпідознижувальну активність. Роль імуносупресивної терапії, у тому числі препаратів біологічної дії, у розвитку ССЗ у хворих на СЧВ потребує подальшого уточнення

Необхідно пам'ятати, що перебіг ІХС і АГ у цих хворих часто малосимптомний, «німий», що потребує уваги лікаря навіть до незначних клінічних проявів.

III. Первинна профілактика ССЗ:
– Корекція традиційних факторів ризику:

- відмова від куріння;
- нормалізація маси тіла;
- помірне вживання алкоголю;
- дотримання середземноморської дієти;
- регулярні аеробні фізичні вправи.

При визначенні ступеня серцево-судинного ризику за шкалою SCORE під час роботи із хворими на РА слід отриманий показник подвоїти. Таким чином, пацієнти з РА найчастіше потраплятимуть у групу дуже високого й високого ризику, що вимагатиме негайних медичних втручань. СЧВ може братися до уваги як самостійний фактор ризику, вплив якого за значенням дорівнює впливу діагностованої ІХС (тобто

хворих на СЧВ одразу зараховують до групи високого ризику).

IV. Вторинна профілактика ССЗ:
– проводиться для всіх хворих згідно з національними рекомендаціями при встановленні діагнозу ІХС, СН, інсульту. Цільовий АТ становить <130/80 мм рт. ст., цільовий рівень ХС ЛПНЩ – <2,5 ммоль/л.

Власні дослідження

З метою розробки специфічної системи оцінки серцево-судинного ризику у хворих на РА і СЧВ на кафедрі сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика було проведено дослідження за участю 180 пацієнтів з РА, серед яких було 146 жінок (вік обстежених – $40,95 \pm 1,2$ року), і 80 жінок, хворих на СЧВ (вік пацієнток – $32,2 \pm 1,05$ року), які на момент початку дослідження не мали діагностованих ССЗ або їх симптомів, нефротичного синдрому, онкологічної патології, ЦД. У якості групи порівняння із хворими на РА обстежено 50 осіб (віком

40,04±0,9 року, 37 жінок); у якості групи порівняння із групою пацієнток із СЧВ – 30 жінок віком 34,30±1,03 року без ССЗ і РЗ.

У рамках дослідження було проведено дворічний моніторинг стану серцево-судинної системи, показників імунно-запального процесу, ліпідного обміну та показників, що характеризують прогресування атеросклерозу у хворих на РА і у пацієнтів із СЧВ, та встановлено їхню роль у розвитку серцево-судинних подій і ССЗ; визначено ефективність і безпечність застосування аторвастатину в комплексному лікуванні цих груп хворих для профілактики розвитку кардіо-васкулярних подій.

В обох групах пацієнтів за 2 роки діагностовано розвиток достовірно більшої кількості атеросклеротичних кардіо- й цереброваскулярних подій, ніж у відповідних групах порівняння. У групі хворих на РА було зареєстровано розвиток 59 подій, які відбулися у 36 пацієнтів (20,0%), а у групі порівняння за цей період – 3 події у 2 осіб (4,0%; різниця з групою хворих на РА достовірна; $p < 0,001$).

У групі пацієнтів із СЧВ за 2 роки спостереження й лікування зареєстровано розвиток 46 випадків кардіоваскулярних і цереброваскулярних подій та захворювань, які виникли у 28 обстежених (35,0%), у групі порівняння в одному випадку діагностовано АГ з наступним розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка (3,33%; різниця з групою хворих на СЧВ достовірна; $p < 0,0001$).

Відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів з РА порівняно із групою контролю становив 5,00; у хворих на СЧВ – 10,51.

Наступним етапом дослідження стало визначення інформативної цінності вивчених показників для прогнозування розвитку кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і пацієнтів із СЧВ та відібрано для подальшої роботи найбільш значущі з них (табл. 3).

Згідно з проведенням у подальшому аналізом показників для кожного хворого встановлено, що ймовірність розвитку кардіо- та цереброваскулярних ускладнень в обох групах пацієнтів залежить від суми балів, як представлено в таблиці 4.

Як видно з даних, наведених у таблицях 3 і 4, індекс атерогенності, який є інтегральним відображенням проатерогенних порушень ліпідного обміну, є одним із важливих прогностичних показників, який істотно впливав на розвиток ускладнень в обох групах хворих (прогностична значущість індексу атерогенності у групі пацієнтів з РА становить 4,40 бала; у групі хворих на СЧВ – 4,12 бала). З огляду на вищезазначене, а також на опубліковані результати інших дослідників щодо позитивного впливу аторвастатину на стан ліпідного обміну, запальний процес та імунологічні порушення у хворих на РА і пацієнтів із СЧВ, наступним етапом дослідження стало вивчення ефективності та безпечності застосування аторвастатину за метою профілактики кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і осіб із СЧВ при використанні його у складі комплексної медикаментозної терапії ревматичного захворювання із заохоченням пацієнтів дотримуватися холестерин-знижувальної дієти і здорового способу життя.

У цьому етапі дослідження взяли участь 52 хворих на РА і 29 пацієнтів

із СЧВ віком до 50 років із хронічним перебігом захворювання з дисліпідемією і тривалістю РЗ до 5 років без діагностованих супутніх ССЗ, ознак СН, ЦД, гепатиту, нефротичного синдрому, порушень функції щитоподібної залози, зниження швидкості клубочкової фільтрації та наявних на момент початку цього етапу дослідження протипоказань до застосування статинів.

Після початкового клініко-лабораторного й інструментального обстеження всім учасникам призначали аторвастатин у дозі 20 мг/добу у складі комплексної медикаментозної терапії основного захворювання з подальшим моніторингом факторів ризику, ефективності та безпечності в динаміці спостереження 1 раз на 1-3 міс або частіше за наявності показань.

Згідно з розробленим алгоритмом прогнозування для кожного пацієнта на початку лікування було визначено суму балів ризику виникнення кардіо- та цереброваскулярних ускладнень.

Більшість хворих на РА (57,69%) та хворих на СЧВ (72,40%) на початку дослідження мали ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у наступні 2 роки $\geq 40\%$.

У групі пацієнтів із РА за 12 міс лікування із застосуванням аторвастатину не зареєстровано жодного випадку виникнення кардіо- або цереброваскулярних ускладнень. Через 6 міс терапії корекції дисліпідемії вдалося досягти у 82,7% хворих, через 12 міс – у 90,3%, при цьому покращення показників ліпідного обміну супроводжувалося достовірною позитивною динамікою активності запального процесу (зменшення DAS28, рівня С-реактивного білка, ФНП у плазмі крові), збільшенням кількості CD25-лімфоцитів та зменшенням умісту циркулюючих молекул судинної адгезії VCAM-1, що зумовило стабілізацію ТКІМ (відсутність збільшення) через 6 міс лікування у 73,1% пацієнтів, через наступні 6 міс –

у 76,92%. У 53,85% хворих не зареєстровано збільшення ТКІМ за всі 12 міс лікування, також не зафіксовано зростання кількості пацієнтів із ТКІМ понад 0,9 мм.

Аналіз досліджуваних показників у хворих із збільшенням ТКІМ на тлі терапії аторвастатином показав, що ці зміни асоціювалися з наявністю системних проявів РА (серед пацієнтів із зростанням ТКІМ 45,83% мали системні прояви, у підгрупі без збільшення ТКІМ за 12 міс таких осіб було 10,71%; $p = 0,004$), меншим вихідним рівнем ХС ЛПВЩ (1,06±0,005 проти 1,16±0,001 ммоль/л; $p = 0,02$), більшим значенням індексу атерогенності (4,40±0,03 проти 3,89±0,02; $p = 0,02$) та більшою сумою балів ризику через 6 і 12 міс лікування. Слід зазначити, що у хворих на РА із прогресуванням ТКІМ під час терапії аторвастатином виявлено більш виражену активацію ендотелію через 6 міс лікування (вміст VCAM-1 у плазмі крові становив у таких пацієнтів 22,56±0,32 проти 16,61±0,19 пг/мл; $p = 0,036$).

У хворих на СЧВ за 12 міс лікування із застосуванням у складі комплексної терапії аторвастатину зареєстровано розвиток АГ в однієї пацієнтки через 9 міс від початку дослідження, дві учасниці перенесли пов'язаний з основним захворюванням перикардит. За 6 міс лікування корекції дисліпідемії вдалося досягти у 72,4% хворих на СЧВ, стабілізації ТКІМ (відсутність збільшення за 6 міс за даними УЗД) – у 72,43%; через 12 міс терапії нормальні показники ліпідного обміну зареєстровано у 82,76% пацієнток, за 6-12 міс збільшення ТКІМ не виявлено у 58,62% хворих. За всі 12 міс лікування відсутність збільшення ТКІМ встановлено у 51,72% пацієнток, при цьому після 6 і 12 міс терапії виявляли достовірне зменшення показників активності запального процесу (за рівнем С-реактивного білка, ФНП), відносної кількості CD20-лімфоцитів,

зниження імунорегуляторного індексу. Окрім того, достовірно скоротилася кількість циркулюючих молекул судинної адгезії у плазмі крові вже через 6 міс лікування, що свідчить про важливий позитивний вплив терапії із застосуванням аторвастатину на стан ендотеліальної активації і дисфункції. Через 12 міс використання аторвастатину вміст VCAM-1 зменшився до рівня, який був достовірно нижчим, ніж показники хворих на СЧВ, що брали участь у попередньому етапі дослідження.

Під час подальшого аналізу отриманих даних встановлено, що у пацієнтів із СЧВ, у яких не вдалося досягти стабілізації ТКІМ за 12 міс лікування, спостерігалася достовірно більша тривалість СЧВ (34,86±0,35 проти 26,00±0,50 у хворих без прогресування ТКІМ; $p = 0,046$), більший індекс ушкодження (1,36±0,04 проти 0,73±0,04; $p = 0,04$), більше вихідне значення ТКІМ (0,8522±0,002 проти 0,7713±0,003 мм; $p = 0,03$) та більша сума балів ризику через 6 міс лікування за рахунок більшої кількості хворих із ТКІМ $\geq 0,9$ мм, абдомінальним ожирінням і збільшенням кількості CD20-лімфоцитів $> 10\%$ (8,86±0,12 проти 3,42±0,17; $p = 0,0008$).

Аналіз динаміки досліджуваних показників залежно від складу медикаментозної терапії РЗ протягом 12 міс не виявив достовірної залежності ефективності та безпечності лікування від складу медикаментозної терапії основного захворювання.

Переносимість комплексної терапії РА, СЧВ із застосуванням аторвастатину була доброю. За 12 міс дослідження транзиторне підвищення кількості АЛТ і/або АСТ, що в жодному випадку не перевищувало 3-разового збільшення від верхньої межі лабораторної норми і не потребувало відміни аторвастатину, зареєстровано у 2 хворих на РА (3,85%) і однієї пацієнтки із СЧВ (3,44%).

Таким чином, встановлено, що серед хворих на РА найбільший ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень мають пацієнти із системними проявами, абдомінальним ожирінням, дисліпідемією із збільшенням індексу атерогенності, високою активністю запального процесу, вираженими змінами імунного й цитокінового статусу, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією і прискореним прогресуванням атеросклерозу.

Серед хворих на СЧВ найбільший ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень мають пацієнти з абдомінальним ожирінням, дисліпідемією та індексом ушкодження > 3 , збільшенням кількості ФНП в циркуляції та прискореним прогресуванням субклінічного атеросклерозу на тлі вираженої дисфункції ендотелію та збільшення кількості CD20-лімфоцитів.

Застосування бальної комплексної оцінки клініко-лабораторних та інструментальних показників стану хворого є достатньо чутливим і специфічним інструментом прогнозування виникнення атеросклеротичних ускладнень у хворих на РА і СЧВ молодого віку.

Призначення аторвастатину у складі комплексної медикаментозної терапії у пацієнтів з РА і СЧВ є безпечним та ефективним для зменшення темпів прогресування атеросклерозу і зниження прогнозованого ризику розвитку кардіо-й цереброваскулярних ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції. 

Таблиця 3. Найбільш значущі фактори для прогнозування розвитку кардіо-й цереброваскулярних ускладнень у групах хворих

Коефіцієнт	Фактор	Інформативна цінність, бали	
		РА	СЧВ
x_1	Збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) > 10 мм/рік	2,22	–
	ТКІМ $\geq 0,9$ мм	–	4,81
x_2	Уміст VCAM-1 у сироватці крові > 35 пг/мл	2,22	7,41
x_3	DAS28 $> 5,2$	2,51	–
	SLICC ≥ 3	–	4,64
x_4	Наявність системних проявів	2,73	–
	Імунорегуляторний індекс $> 1,4$	–	3,05
x_5	Абдомінальне ожиріння	3,63	1,91
x_6	Індекс атерогенності $> 3,0$	4,4	4,12
x_7	Відносна кількість CD25-лімфоцитів плазми крові $< 15,0\%$	6,22	–
	Відносна кількість CD20-лімфоцитів $> 10,0\%$	–	5,84
x_8	Кількість ФНП у плазмі крові $> 25,0$ пг/мл	6,66	7,42

Таблиця 4. Імовірність виникнення кардіо-й цереброваскулярних ускладнень у хворих на РА і СЧВ

Для хворих на РА	Для хворих на СЧВ
при сумі балів: – до 5,9 – $< 1\%$ – від 6 до 11,9 бала – 20% – від 12 до 14,9 бала – 40% – 15 балів і більше – $> 40\%$	при сумі балів: – до 6,9 – $< 1\%$ – від 7 до 13,9 бала – 20% – від 14 до 17,9 бала – 40% – 18 балів і більше – $> 40\%$
Чутливість методу: 0,74 Специфічність: 0,86	Чутливість методу: 0,96 Специфічність: 0,89