

УДК: 616.13-004.6:616.72-00.77]-074-078.73

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.161850

ВПЛИВ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ НА РАННІЙ РОЗВИТОК АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

© І. М. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, О. І. Паламарчук, О. В. Ткаченко

Мета дослідження. Вивчити особливості вмісту імунологічних маркерів системного запалення у хворих на ревматоїдний артрит (РА) залежно від клініко-імунологічного варіанту перебігу та тривалості захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 82 пацієнта з РА, у віці (37,6±5,1) років. У 47,5 % хворих (n=39) тривалість анамнезу хвороби менше 3-х років, у 52,5 % хворих (n=43) – більше 3-х років. У 48 (58,5 %) пацієнтів визначався серопозитивний варіант РА, у 34 (41,5 %) пацієнтів – серонегативний варіант. Всім пацієнтам проводили комплексне клінічне, лабораторне та імунологічне дослідження. Активність РА оцінювали з використанням індексу DAS28, імуоферментним методом оцінювали рівень ревматоїдного фактору (РФ), антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), С-реактивного білку (СРБ), прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β) та ІЛ-6).

Результати. Рівні прозапальних цитокінів при РА показали статистично достовірне підвищення їх концентрації у всіх групах хворих порівняно з контролем. Найбільший рівень ФНО-α (p=0,046) і ІЛ-1β (p=0,025) мав місце в групі хворих з серонегативним варіантом РА тривалістю менше 3-х років; а максимально висока концентрація ІЛ-6 (p=0,018) визначалася у хворих з тривалим перебігом серопозитивного РА. Визначення кореляційних зв'язків показало наявність асоціації гіперпродукції ФНП-α, ІЛ-1β і ІЛ-6 з тривалістю і активністю захворювання. У всіх групах хворих на РА виявлено підвищення сироваткової концентрації СРБ, більшою мірою при серопозитивному варіанті РА з тривалістю хвороби більше 3-х років. Встановлені прямі кореляційні зв'язки між СРБ та ІЛ-6, ІЛ-1β, ФНП-α, між рівнем СРБ та індексом DAS28 (p<0,0001), концентрацією РФ, АЦЦП (p=0,05).

Висновки. Проведене дослідження в сироватці крові медіаторів імунного запалення у хворих з різними клініко-імунологічними варіантами і тривалістю РА встановило відмінності в їх вмісті. У хворих з анамнезом РА менше 3-х років виявлено переважне підвищення ФНП-α і ІЛ-1β при серонегативному варіанті захворювання. При тривалості серопозитивного РА більше 3-х років в більшій мірі збільшений вміст ІЛ-6, у порівнянні з показниками у хворих з аналогічною тривалістю серонегативного варіанту захворювання. При тривалості серопозитивного варіанту РА більше 3-х років вміст СРБ був в 1,3 рази (p=0,05) вище показника в групі пацієнтів з анамнезом хвороби менше 3-х років і в 1,6 рази (p=0,001) вище, ніж у хворих з аналогічною тривалістю серонегативного варіанту РА

Ключові слова: ревматоїдний артрит, перебіг захворювання, кардіоваскулярний ризик, цитокіни, С-реактивний білок, атеросклероз

1. Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) – є одним з найбільш розповсюджених і важких хронічних захворювань суглобів, яке призводить до втрати тимчасової та стійкої працездатності, скорочення тривалості та якості життя хворих, що визначає його високу медико-соціальну значимість [1]. Останнім часом багато наукових досліджень зосереджено на проблемі кардіоваскулярної патології при РА, яка обумовлена раннім розвитком і швидким прогресуванням атеросклеротичного ураження судин і виступає у якості найбільш часто спостережуваного коморбідного стану у хворих з цим імунозапальним ревматичним захворюванням [2].

Згідно з останніх досліджень встановлено, що якщо маніфестація клінічного атеросклерозу (стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ), ураження мозкових і периферичних артерій) спостерігається приблизно у 20–25 % пацієнтів з РА [3], то субклінічні його прояви, які включають дисфункцію ендотелію, зниження пружності дрібних і великих судин, підвищення

судинної резистентності, збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій і формування атеросклеротичних бляшок – реєструються у 35–50 % таких пацієнтів [4, 5]. При цьому, у пацієнтів з РА стандартизований коефіцієнт смертності від серцево-судинних катастроф (ІМ, інсульту і раптової серцевої смерті) підвищений у 1,5 рази в порівнянні із загальною популяцією [6]. Такі дані дозволяють розглядати кардіоваскулярну патологію як прояв позасуглобових ускладнень РА [5], що розглядається як предиктор несприятливого прогнозу у даній категорії хворих [7].

Заслуговує на увагу той факт, що наявністю тільки традиційних факторів ризику (ТФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ) не можливо повністю пояснити спостережувану при РА високу частоту кардіоваскулярної захворюваності та смертності, оскільки у більшості хворих розвиток серцево-судинних ускладнень (ССУ) спостерігається при наявності низького або помірного ризику згідно стратифікації ТФР [1, 6], що визначає

необхідність продовження пошуку нових факторів кардіоваскулярного ризику (КВР), які мають патогенетичне та діагностично-прогностичне значення в розвитку коморбідної серцево-судинної патології при РА.

2. Обґрунтування дослідження

На теперішній час як додаткові чинники КВР обговорюються показники активності аутоімунного запалення при РА [8, 9]. Вміст імунологічних маркерів КВР у сироватці крові хворих на РА на сьогоднішній день не викликає сумнівів. Загально відома провідна роль системи цитокінів у розвитку та прогресуванні РА, надлишковий дисбаланс синтезу яких призводить до різноманітних та різноспрямованих патологічних ефектів, як локально – на рівні компонентів суглоба, так і системно. При цьому, з одного боку, цитокіни є учасниками хронічного аутоімунного процесу при РЗ, а з іншого – позиціонуються як «новий» фактор КВР в загальній популяції [10]. Тому, важливим є вивчення вкладу даних медіаторів запалення в процеси формування субклінічного ураження судинного русла у хворих на РА в залежності від клініко-імунологічних особливостей перебігу та тривалості ревматоїдного анамнезу.

Відомо, що провідну роль в процесі формування синовіального запалення і кісткової деструкції при РА займають активовані CD4 + Т-хелпери, які активують В-лімфоцити та макрофаги та підсилюють гіперпродукцію цілого ряду медіаторів запалення. Серед прозапальних цитокінів, синтезованих активованими Т-клітинами, макрофагами і В-лімфоцитами, провідну роль у розвитку ревматоїдного синовіту грають фактор некрозу пухлин – α (ФНП- α), інтерлейкін (ІЛ) – 6 і ІЛ-1 β . Разом з цим, вище зазначені цитокіни, за сучасними уявленнями, вважаються одними з основних компонентів патофізіологічних механізмів, що лежать в основі формування і прогресування атеросклерозу [11], що визначає інтерес до вивчення їх потенційного впливу на структурно-функціональні властивості артеріальних судин.

3. Мета дослідження

Вивчити особливості вмісту імунологічних маркерів системного запалення у хворих на РА в залежності від клініко-імунологічного варіанту перебігу РА та тривалості захворювання.

4. Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети було обстежено 82 пацієнта з РА, середній вік яких склав (37,6 \pm 5,1) років, які знаходились на лікуванні в ревматологічному відділенні КУ «Запорізька клінічна міська лікарня №10». Дослідження проводилося з квітня по грудень 2018 р. (заключення комісії з біоетики 30.03.2018 р. № 3). Серед обстежених хворих було 19 чоловіків (23,1 %) і 63 жінки (76,9 %). Превалювання жінок (1:3) відповідає літературним даним

про статевий диморфізм у хворих на РА [1]. Діагноз РА встановлено згідно класифікаційних критеріїв Американського коледжу ревматологів і наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 року. 47,5 % хворих (n=39) мали ранній РА з тривалістю анамнезу хвороби менше 3-х років, у 52,5 % хворих (n=43) тривалість РА перевищувала 3-х річний період. У 48 (58,5 %) хворих мав місце ревматоїдний фактор/антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (РФ/АЦЦП) – серопозитивний варіант РА, у 34 (41,5 %) пацієнтів – РФ/АЦЦП-серонегативний варіант захворювання.

Позасуглобові прояви РА були визначені у 61 (75,0 %) хворого, найбільш часто зустрічалися: ревматоїдні вузлики – у 31 (38,1 %) хворого, аміотрофічний синдром – у 43 (52,2 %) хворих, анемія – у 34 (41,5 %) хворих, периферична нейропатія – у 9 (10,5 %) хворих, капіляріти – у 7 (8,1 %) хворих і епісклерит мав місце у 4 (4,4 %) хворих. Більшість обстежених хворих на РА (85,5 %) отримувала в якості базисної протизапальної терапії метотрексат (10,0–15,0 мг/тиждень), приблизно половина пацієнтів (58 %) приймали системні глюкокортикостероїди (метилпреднізолон у середній дозі (16,5 \pm 4,5) мг/добу).

Серед пацієнтів, які були включені у дослідження у 13 (15,5 %) хворих мав місце обтяжений за ССЗ сімейний анамнез, при оцінці за шкалою SCORE. 64,5 % і 35,5 % хворих мали відповідно помірний (n=53) або низький (n=29) КВР, що відповідає даним епідеміологічних досліджень, виконаним в популяції хворих на РА.

Кількісна оцінка активності РА проводилася з використанням індексу DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованого EULAR. Розраховували індекс DAS 28 за формулою:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times (t\ 28) + 0,28 \times (\text{ЧПС 28}) + 0,70 \times \ln(\text{ШОЕ}) + 0,014 \times \text{СЗЗ},$$

де t 28 – число болючих суглобів з 28 суглобів; ЧПС 28 – число припухлих суглобів з 28 суглобів.

У хворих на РА із застосуванням імуноферментного методу оцінювали рівень ІgМ РФ і АЦЦП («ORGenTec Diagnostika», Німеччина). Концентрацію С-реактивного білку (СРБ) визначали високочутливим імуноферментним методом («F. Hoffman-LaRoche», Австрія). Вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6 встановлювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест систем VectorBest Україна відповідно до інструкцій виробника.

Статистична обробка отриманих даних включала методи як параметричного, так і непараметричного аналізу. Характер розподілу варіант визначався за критерієм Колмогорова-Смирнова, рівність генеральних дисперсій контролювали за допомогою F-критерію Фішера. Отримані результати представлені у вигляді середніх значень (M) \pm стандартне відхилення (s) в разі нормального розподілу змінних або медіани (Me) з інтерквартильним розмахом 25–75 процентиль ([25Q; 75Q]) при розподілі, відмінно-

му від нормального. Для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними кількісними параметрами застосовувався метод рангової кореляції Спірмена (r).

5. Результати дослідження

У всіх пацієнтів з РА без клінічних проявів ССЗ показники ліпідного спектру крові знаходилися в межах референтних значень, які визначаються як нормальні або «цільові». Загальний холестерин склав 4,2 [3,7; 5,1] ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності – 2,5 [2,29; 3,14] ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності – 1,62 [1,23; 1,89] ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 2,6 [1,7; 3,1] ум. од. DAS 28 склав 5,2 [4,2; 6,6] балів. ШОЕ (мм/год) – швидкість осідання еритроцитів – 38,3 [31,1; 47,4] мм/год; ЗСЗ – загальний стан здоров'я за 100-мм візуальною аналоговою шкалою – 59,2 [48,0; 64,9] мм. Рентгенологічна стадія за Штейнбрюккером I стадії відмічена у 3,4 % пацієнтів, II стадія – 34,2 %, III стадія – 62,4 %, порушення функції суглобів I стадії відмічено у 7,7 % хворих, II стадії – у 81,8 % і III стадії – у 10,5 % пацієнтів. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб у віці (38,8±4,7) років (з них 25 (85,5 %) жінок і 5 (14,5 %) чоловіків).

При дослідженні в сироватці крові рівня прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6) у хворих на РА виявлено статистично значиме підвищення їх концентрації у всіх групах обстежених хворих у порівнянні з групою контролю і відмінності їх вмісту у пацієнтів з різними клініко-імунологічними варіантами та тривалістю РА (табл. 1, 2).

Рівень ФНП- α і ІЛ-1 β в сироватці крові хворих на серопозитивний за РФ/АЦЦП варіант РА з анамнезом хвороби менше 3-х років був істотно вищим в порівнянні з показниками при аналогічному варіанті захворювання тривалістю більше 3-х років (табл. 1). Так, середня концентрація ФНП- α в цій групі на 12,6 % ($p=0,046$), а ІЛ-1 β на 10,6 % ($p=0,048$) перевищува-

ла данні показники у хворих з тривалістю хвороби більше 3-х років. При цьому відзначено, що вміст ІЛ-6 у хворих з тривалим анамнезом РФ/АЦЦП-серопозитивного варіанту РА в середньому на 23,5 % ($p=0,026$) був достовірно вищим, ніж при тривалості захворювання менше 3-х років.

Порівняльна оцінка прозапальної цитокінемії у хворих з різною тривалістю серонегативного за РФ/АЦЦП варіанту РА показала більш високий рівень ФНП- α і ІЛ-1 β у пацієнтів з анамнезом захворювання менше 3-х років, який достовірно перевищував на 22,6 % ($p=0,028$) і 18,2 % ($p=0,016$), відповідно, аналогічні показники при більш тривалому перебігу РА (табл. 2).

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів з анамнезом РФ/АЦЦП-серонегативного РА менше 3-х років склав 134,7 [117,5; 148,2] пг/мл, що на 21,2 % ($p=0,02$) було нижче, ніж при тривалості захворювання більше 3-х років. Слід підкреслити, що найбільші рівні ФНП- α (199,7 [173,8; 203,6] пг/мл, $p=0,046$) і ІЛ-1 β (151,7 [127,8; 167,6] пг/мл, $p=0,025$) мали місце в групі хворих з серонегативним за РФ/АЦЦП варіантом РА тривалістю менше 3-х років; при цьому, максимально висока концентрація ІЛ-6 (221,6 [195,4; 236,5] пг/мл, $p=0,018$) визначалася у хворих з перебігом РФ/АЦЦП-серопозитивного РА.

Визначення кореляційних зв'язків показало наявність асоціації гіперпродукції прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) з тривалістю РА ($r=0,61$, $p=0,001$; $r=0,54$, $p=0,01$ та $r=0,88$, $p=0,008$ відповідно) і активністю захворювання (індекс DAS 28) ($r=0,62$, $p=0,001$; $r=0,56$, $p=0,04$ і $r=0,64$, $p=0,01$ відповідно). Крім того, встановлена наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-6 і концентрацією РФ та АЦЦП ($r=0,54$, $p=0,022$ і $r=0,61$, $p=0,018$ відповідно); зворотна кореляційна залежність мала місце між концентрацією ФНП- α і рівнем РФ та АЦЦП ($r=-0,48$, $p=0,039$ і $r=-0,62$, $p=0,01$).

Таблиця 1

Вміст прозапальних цитокінів та СРБ у хворих на РФ/АЦЦП-серопозитивний варіант РА (n=48)

Показник	Контроль (n=30)	Тривалість РА		Значення p
		Менш 3-х років (n=23)	Більш 3-х років (n=25)	
ФНО- α , пг/мл	35,7 [15,8; 40,4]	166,2 [149,8; 179,8]	152,1 [137,8; 169,4]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,046$
ІЛ-1 β , пг/мл	26,8 [4,07; 30,2]	148,9 [128,8; 165,8]	131,8 [111,7; 156,1]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,048$
ІЛ-6, пг/мл	7,93 [3,59; 29,12]	168,9 [157,6; 189,4]	221,6 [195,4; 236,5]	$p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,026$
СРБ, мг/л	1,4 [0,9; 2,1]	17,6 [12,5; 20,5]	21,4 [14,7; 22,7]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,028$

Примітка: p_{1-2} – достовірність даних між контрольною групою та групою хворих на РА тривалістю менше 3-х років; p_{1-3} – достовірність даних між контрольною групою та групою хворих на РА тривалістю більше 3-х років; p_{2-3} – достовірність даних між групами хворих на РА з тривалістю менше та більше 3-х років

Таблиця 2

Вміст прозапальних цитокінів та СРБ у хворих на РФ/АЦЦП-серонегативний варіант РА (n=34)

Показник	Контроль (n=30)	Тривалість РА		Значення р
		Менш 3-х лет (n=16)	Більш 3-х лет (n=18)	
	1	2	3	
ФНО- α , пг/мл	35,7 [15,8; 40,4]	199,7 [173,8; 203,6]	158,5 [136,4; 169,3]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,008$ $p_{2,3}=0,028$
ІЛ-1 β , пг/мл	26,8 [4,07; 30,2]	151,7 [127,8; 167,6]	114,5 [101,8; 127,2]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,004$ $p_{2,3}=0,016$
ІЛ-6, пг/мл	7,93 [3,59; 29,12]	134,7 [117,5; 148,2]	163,1 [157,2; 188,2]	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,02$
СРБ, мг/л	1,4 [0,9; 2,1]	8,1 [5,7; 10,4]	12,2 [9,6; 14,1]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,028$

Примітка: $p_{1,2}$ – достовірність даних між контрольною групою та групою хворих на РА тривалістю менше 3-х років; $p_{1,3}$ – достовірність даних між контрольною групою та групою хворих на РА тривалістю більше 3-х років; $p_{2,3}$ – достовірність даних між групами хворих на РА з тривалістю менше та більше 3-х років

З огляду на те, що в клінічних умовах найбільш стабільним маркером активності запалення виступає СРБ, була проведена оцінка його вмісту в сироватці крові хворих з різними клініко-імунологічними варіантами і тривалістю перебігу РА. Так, у хворих з тривалістю серопозитивного варіанту РА менше 3-х років встановлена більш висока сироваткова концентрація СРБ у порівнянні з контролем (1,4 [0,9; 2,1] мг/л, $p=0,001$) і показником у хворих з серонегативним РА (8,1 [7,8; 13,3] мг/л, $p=0,042$).

Визначення рівня СРБ в сироватці крові хворих з серонегативним за РФ/АЦЦП РА показало значуще велику концентрацію СРБ при анамнезі хвороби більше 3-х років, яка в середньому на 28,6 % ($p=0,05$) перевищувала його вміст у хворих з тривалістю захворювання менше 3-х років. При тривалості серопозитивного за РФ/АЦЦП варіанту РА більше 3-х років вміст СРБ був у 1,3 рази ($p=0,05$) вищим показника в групі пацієнтів з анамнезом хвороби менше 3-х років і в 1,6 рази ($p=0,001$) вищим, ніж у хворих з аналогічною тривалістю серонегативного варіанту РА.

6. Обговорення результатів дослідження

Медико-соціальна значимість РА обумовлена значною поширеністю і важким неухильно прогресуючим перебігом захворювання, ранньою інвалідизацією і скороченням тривалості життя хворих, так само як і відсутністю позитивної динаміки серцево-судинної захворюваності і смертності при РА, незважаючи на значні досягнення в їх зниженні в загальній популяції протягом останніх десятиліть. Серед причин високого КВР у хворих на РА відзначають сукупність факторів, що включають накопичення ТФР ССЗ, персистенція хронічного аутоімунного запалення, тривалу терапію базисними протизапальними препаратами і високу поширеність коморбідних станів [12, 13]. При цьому, незважаючи на дослідження багатьох

вітчизняних і зарубіжних вчених, питання патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування ССЗ при РА, до теперішнього часу залишаються предметом наукових дискусій. В останні роки встановлено, що багато імунологічних маркерів атеросклерозу у високих концентраціях визначаються за кілька років до розвитку РА і, з одного боку, є «предикторами» атеротромботичних ускладнень, асоціюючись з ТФР ССЗ, а з іншого – відображують перебіг хронічного запального процесу при РА [9, 14].

Оскільки прозапальні цитокіни з одного боку є учасниками хронічного аутоімунного процесу при РЗ, а з іншого позиціонуються як «нові» маркери КВР в загальній популяції [15, 16], представляло інтерес вивчення накопичення даних медіаторів у хворих на РА з урахуванням особливостей перебігу захворювання.

Отримані нами результати відображають особливості патогенезу РА при різних його клініко-імунологічних варіантах. Відомо, що ІЛ-1 β і ФНП- α мають здатність ініціювати запалення і руйнування кісткової і хрящової тканини. Під впливом ІЛ-1 хондроцити виробляють власні прозапальні медіатори, а також підвищену кількість оксиду азоту (NO), що призводить до загибелі хрящових клітин. ФНП- α і ІЛ-1 β володіють синергічною і самоіндукуючою активністю, потенціюють розвиток синовіту з лейкоцитарною інфільтрацією суглоба, а також підсилюють експресію молекул адгезії на мембранах ендотелію судин синовіальної мембрани, індукують синтез хемотаксичних факторів, викликаючи тим самим прогресування деструкції суглобів [17]. Крім того, ІЛ-1 β і ФНП- α є потужними індукторами синтезу ІЛ-6, гіперекспресія якого потенціює ефекти ключових медіаторів запалення в синовіальній оболонці, запускаючи деструктивні процеси в суглобах, стимулює остеокластогенез і разом з іншими цитокінами сприяє розвитку кіст-

кової і хрящової деструкції суглобу, і, як наслідок, прогресуванню захворювання [8].

Результати визначення в сироватці крові рівня прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6) при РА показали статистично значиме підвищення їх концентрації в усіх групах обстежених хворих в порівнянні з контролем. При цьому слід підкреслити, що найбільший рівні ФНП- α і ІЛ-1 β мали місце в групі хворих з серонегативним за РФ/АЦЦП варіантом РА тривалістю менше 2-х років; а максимально висока концентрація ІЛ-6 відзначалася у хворих з тривалим перебігом РФ/АЦЦП-серопозитивного РА.

Виявлені в нашому дослідженні відмінності у вмісті досліджуваних цитокінів у хворих з різною тривалістю РА, обумовлені їх властивостями, встановленими в експериментальних моделях, які показали, що ФНП- α у більшій мірі відповідальний за гостре запалення синовіальної тканини, ІЛ-1 β – за синовіальну проліферацію і формування панусу, а ІЛ-6 сприяє хронізації процесу, стимулюючи остеокластогенез, деструкцію кісткової і хрящової тканини [18]. Важливою властивістю ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α є наявність системних ефектів, що включають активацію процесів запалення в ендотелії судин, підвищення протромбогенної активності крові, потенціювання гіпер- і дисліпідемії, перекисного окислення ліпідів, що лежать в основі прогресування атеросклерозу [19].

Прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6) є основними стимулюючими факторами одного з провідних маркерів запалення – СРБ, що підтверджується достовірними кореляційними зв'язками між даними медіаторами ($r=0,68$, $p=0,02$; $r=0,49$, $p=0,05$; $r=0,53$, $p=0,042$ відповідно). Слід зазначити, що у всіх групах обстежених хворих на РА виявлено підвищення сироваткової концентрації СРБ, більшою мірою при серопозитивному за РФ/АЦЦП варіанті РА з тривалістю хвороби більше 3-х років. Так само визначений прямий кореляційний зв'язок між рівнем СРБ і індек-

сом DAS28 ($r=0,78$, $p<0,0001$); СРБ і концентрацією РФ, АЦЦП ($r=0,52$, $p=0,02$; $r=0,61$, $p=0,05$ відповідно).

Участь СРБ у процесах прогресування судинної патології визначається механізмами, серед яких слід відзначити можливість зв'язуватися з комплектом і активувати його, потенціювання експресії деяких молекул адгезії, а також тканинного фактору, опосередковане захоплення ліпопротеїдів низької щільності ендотеліальними макрофагами, індукція рекрутування моноцитів в артеріальну стінку, збільшення продукції молекул MCP-1 [19]. Крім того, СРБ знижує циркуляцію попередників ендотеліальних клітин, активує клітини гладких м'язів, блокує утворення оксиду азоту та порушує вазореактивність ендотелію та веде до проатерогенного, прозапального і прокоагуляційного ефектів [20].

7. Висновки

1. При вивченні рівнів медіаторів імунного запалення і СРБ в сироватці крові у хворих з різними клініко-імунологічними варіантами перебігу і тривалістю РА встановлені достовірні відмінності в їх вмісті.

2. У хворих з анамнезом РА менше 3-х років виявлено переважне підвищення в сироватці крові ФНП- α та ІЛ-1 β при серонегативному за РФ/АЦЦП варіанті захворювання.

3. При тривалості серопозитивного за РФ/АЦЦП РА більш 3-х років у більшій мірі збільшений сироватковий вміст ІЛ-6, в порівнянні з показниками у хворих з аналогічною тривалістю РФ/АЦЦП-серонегативного варіанту захворювання.

4. При тривалості серопозитивного за РФ/АЦЦП варіанту РА більше 3-х років вміст СРБ був у 1,3 рази ($p=0,05$) вищим за показник у групі пацієнтів з анамнезом хвороби менше 3-х років і в 1,6 рази ($p=0,001$) вищим, ніж у хворих з аналогічною тривалістю серонегативного варіанту РА.

Література

1. Березин А. Е. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск // Украинський ревматологічний журнал. 2013. № 2. С. 34–45.
2. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study / Kremers H. M., Crowson C. S., Thorneau T. M., Roger V. L., Gabriel S. E. // *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 58, Issue 8. P. 2268–2274. doi: <http://doi.org/10.1002/art.23650>
3. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: A cohort and nested case-control analysis // *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 58, Issue 9. P. 2612–2621. doi: <http://doi.org/10.1002/art.23811>
4. The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / Sandoo A., Hodson J., Douglas K. M., Smith J. P., Kitas G. D. // *Arthritis Research & Therapy*. 2013. Vol. 15, Issue 5. P. R107. doi: <http://doi.org/10.1186/ar4287>
5. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review / Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J. J. C. S., Metsios G. S., Carroll D., Kitas G. D. // *Rheumatology*. 2011. Vol. 50, Issue 11. P. 2125–2139. doi: <http://doi.org/10.1093/rheumatology/ker275>
6. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies / Aviña-Zubieta J. A., Choi H. K., Sadatsafavi M., Etminan M., Esdaile J. M., Lacaille D. // *Arthritis & Rheumatism*. 2008. Vol. 59, Issue 12. P. 1690–1697. doi: <http://doi.org/10.1002/art.24092>
7. Amaya-Amaya J., Montoya-Sánchez L., Rojas-Villarraga A. Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases // *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. P. 1–31. doi: <http://doi.org/10.1155/2014/367359>

8. Фактор некроза опухоли α и его растворимые рецепторы при ревматических заболеваниях: клиническое и патогенетическое значение / Кричевская О. А., Клюквина Н. Г., Александрова Е. Н., Алекперов Р. Т. Насонов Е. Л. // Научно-практическая ревматология. 2005. № 2. С. 43–46. doi: <http://doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1524>
9. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите / Попкова Т. В., Новикова Д. С., Насонов Е. Л. // Научно-практическая ревматология. 2011. № 4. С. 64–72. doi: <http://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-63>
10. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis / Ozbalkan Z., Efe C., Cesur M., Ertek S., Nasiroglu N., Berneis K., Rizzo M. // Atherosclerosis. 2010. Vol. 212, Issue 2. P. 377–382. doi: <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.035>
11. Визир В. А., Березин А. Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска // Український медичний часопис. 2010. № 2. С. 76–83.
12. Попкова Т. В., Новикова Д. С., Насонов Е. Л. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом // Терапевтический архив. 2016. № 5. С. 93–101.
13. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events / Solomon D. H., Reed G. W., Kremer J. M., Curtis J. R., Farkouh M. E., Harrold L. R. et. al. // Arthritis & Rheumatology. 2015. Vol. 67, Issue 6. P. 1449–1455. doi: <http://doi.org/10.1002/art.39098>
14. González-Gay M.A., González-Juanatey C. Inflammation, endothelial function and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Arthritis Research & Therapy. 2012. Vol. 14, Issue 4. P. 122. doi: <http://doi.org/10.1186/ar3891>
15. Арабидзе Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 1. С. 4–19.
16. Gómez-Guerrero C., Mallavia B., Egado J. Targeting Inflammation in Cardiovascular Diseases. Still a Neglected field? // Cardiovascular Therapeutics. 2011. Vol. 30, Issue 4. P. 189–197. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00274.x>
17. Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез / Круглый Л. Б., Фомичева О. А., Карпов Ю. А., Попкова Т. В., Новикова Д. С., Насонов Е. А. // Кардиология. 2016. № 6. С. 89–95. doi: <http://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.89-95>
18. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / Новиков А. А., Александрова Е. Н., Диатропова М. А., Насонов Е. Л. // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48, № 2. С. 71–82. doi: <http://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1420>
19. Poredoš P., Kaja Ježovnik M. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance // Vasa. 2015. Vol. 44, Issue 4. P. 247–256. doi: <http://doi.org/10.1024/0301-1526/a000439>
20. Ridker P.M. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk // Journal of the American College of Cardiology. 2007. Vol. 49, Issue 21. P. 2129–2138. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.052>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Токаренко О. І.
Дата надходження рукопису 12.02.2019*

Фуштей Іван Михайлович, доктор медичних наук, професор, кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: i_fushtey@ukr.net

Подсевахіна Світлана Леонтіївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: leo_1968@ukr.net

Паламарчук Олександр Іванович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: nz_palamarchuk@ukr.net

Ткаченко Ольга Віталіївна, доктор медичних наук, доцент, кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: tkachenkovt@ukr.net