

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**Т.О. Ілащук, А.Г. Сучеван**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:*ревматоїдний артрит, ішемічна хвороба серця, маркери запалення.**Буковинський медичний вісник. Т.23, № 1 (89). С. 112-119.***DOI:***10.24061/2413-0737. XXIII.1.89.2019.17***E-mail:***suchevan.anna@gmail.com***Мета роботи** — проаналізувати дані літератури щодо вивчення особливостей перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) на фоні ревматоїдного артриту (РА).**Матеріал і методи.** За даними наукових публікацій українських та закордонних дослідників, висвітлено основні ланки етіології, патогенезу та клінічно-інструментальних особливостей перебігу ІХС на фоні РА.**Висновки.** Проведений огляд літератури засвідчив, що при ураженні суглобів, коли помітно знижується фізична активність, серцева патологія часто маскується, що вимагає від лікаря більш уважного і ретельного обстеження хворого. При цьому клінічні зміни з боку серця, як правило, мінімальні і рідко виходять на перший план у загальній картині основної патології. Системні прояви ревматоїдного артриту, у тому числі й ураження серця, визначають прогноз у цілому, тому важливо їхнє раннє розпізнавання і цілеспрямоване лікування.**Ключевые слова:***ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, маркеры воспаления.**Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 1 (89). С. 112-119.***ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Т.А. Илащук, А. Сучеван****Цель работы** — проанализировать данные литературы по изучению особенностей течения ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне ревматоидного артрита (РА).**Материал и методы.** По данным научных публикаций украинских и зарубежных исследователей освещены основные звенья этиологии, патогенеза и клинично-инструментальных особенностей течения ИБС на фоне РА.**Выводы.** Проведенный обзор литературы показал, что при поражении суставов, когда заметно снижается физическая активность, сердечная патология часто маскируется, что требует от врача более внимательного и тщательного обследования больного. При этом клинические изменения со стороны сердца, как правило, минимальные и редко выходят на первый план в общей картине основной патологии. Системные проявления ревматоидного артрита, в том числе и поражения сердца, определяют прогноз в целом, поэтому важно их раннее распознавание и целенаправленное лечение.**Keywords:** *rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, inflammation markers.***PECULIARITIES OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM (REVIEW OF THE LITERATURE)****T.O. Ilashchuk, A.G. Suchevan**

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 1 (89). P. 112-119.

The purpose of the work is to analyze the literature data about the peculiarities of the course of the ischemic heart disease (IHD) with concomitant rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The main aspects of the etiology, pathogenesis and clinical and instrumental features of the IHD with concomitant RA are highlighted according to the scientific publications of Ukrainian and foreign researchers,

Conclusions. According to the review of the literature, cardiac pathology is often masked in case of joints damage accompanied by a markedly reduced physical activity, so this situation requires more careful and thorough examination of the patient by a physician. In such case, clinical changes of the heart, as a rule, are minimal and rarely come to the fore in the general picture of the main pathology. Systemic manifestations of RA, including heart defects, determine the general prognosis of the disease; therefore their early recognition and targeted treatment are important.

Вступ. Останніми роками спостерігається підвищена увага науковців усього світу до проблеми ревматичних захворювань. На даний час ревматичні хвороби залишаються найпоширенішою патологією в усьому світі, і в Україні зокрема. Перше місце серед них посідає ревматоїдний артрит (РА) — найбільш поширена форма запалення суглобів [1].

РА — хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з ураженням переважно периферичних суглобів за типом прогресуючого симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту.

Хворіє на РА 1% населення світу: Україна — 0,5%; Європа та Північна Америка 1–2%, а економічні втрати від РА для суспільства можна порівняти з такими при ішемічній хворобі серця (ІХС). У порівнянні з особами тієї ж статі і віку, що не страждають РА, смертність вища у 3,0 раза, а в цілому з різних причин (одна з яких ІХС) РА скорочує тривалість життя пацієнтів на 5–10 років [2].

За даними МОЗ України, у 2014 році поширеність РА 302,9 випадка на 100 тис. осіб, а захворюваність — 17,1 на 100 тис. дорослого населення [3].

Віковий пік хвороби припадає на п'яте десятиліття (для жінок — у середньому близько 41 року, для чоловіків — близько 45 років). РА трапляється серед жінок у 2–4 рази частіше, у середньому співвідношення жінок і чоловіків становить 3:1 [4].

За даними досліджень щодо коморбідних станів при РА, 58% хворих на РА мають хоча б одне супутнє захворювання і 25% — кілька супутніх захворювань (Symmons D., 2006). Найвніть супутньої патології, за даними літератури, впливає на функціональний стан хворих на РА, а саме — значно погіршує фізичну працездатність незалежно від призначеної базисної терапії та активності патологічного процесу (Radner H., 2010).

За міжнародними даними, смертність пацієнтів з РА, що неадекватно лікуються та недосягають стану клініко-лабораторної ремісії, можна порівняти

зі смертністю при таких тяжких захворюваннях, як цукровий діабет, гостре порушення мозкового кровообігу, ішемічна хвороба серця з ураженням коронарних артерій. За даними статистики, у 27% хворих на РА втрата працездатності виявляються протягом перших трьох років від початку захворювання. При цьому рівень смертності у хворих на РА є майже у два рази вищим, ніж у загальній популяції. Патологія серцево-судинної системи — основна причина смертності хворих на РА та становить близько 37–41% [5].

Мета дослідження. Провести аналіз даних літератури щодо сучасного стану відомостей про поширеність, етіологію, патогенез та особливості перебігу ІХС на фоні РА.

Основна частина. Етіологія РА на даний момент не встановлена. Вважається, що однією з причине автоімунне пошкодження сполучної тканини оболонки суглобів. Але чинник, що запускає імунну реакцію, поки залишається невідомим. Розвиток захворювання зумовлений багатьма патогенетичними механізмами, які взаємодіють у генетично схильному до виникнення РА організмі. РА може виникати в результаті травм, стресів, інфекційних захворювань, переохолодження, у період гормональної перебудови тощо, але це лише зовнішні чинники, що реалізують внутрішні глибинні механізми РА [6].

Поряд із залученням у патологічний процес опорно-рухового апарату, не меншу значимість при цьому захворюванні має ураження внутрішніх органів і систем, зокрема серцево-судинної системи [7,14].

У багатьох дослідженнях виявлено чинники несприятливого прогнозу щодо серцево-судинних захворювань, характерних для РА. Серопозитивність за ревматоїдним фактором, особливо при ранньому РА (тривалістю менше року), в 1,5–2 рази збільшує ризик ІХС. Висока клініко-лабораторна активність захворювання також служить предиктором несприятливого прогнозу. Ризик серцево-судинної смертності у хворих на РА з двома і більше припухлими

Наукові огляди

суглобами дорівнює 2,07 порівняно з пацієнтами, які не мають припухлих суглобів. Високий рівень ШОЕ (> 60 мм/год, зареєстрований щонайменше 3 рази) і вихідний рівень СРБ > 5 мг/л — незалежні предиктори смерті від серцево-судинних захворювань у хворих

на РА, причому в серопозитивних хворих із високим СРБ відносний ризик становить 7,4. Позасуглобові прояви (ревматоїдний васкуліт і ураження легень) служать предикторами серцево-судинної летальності [8].

Таблиця
Фактори ризику ішемічної хвороби серця у хворих на ревматоїдний артрит

Фактор ризику	
Вік	Чоловіки > 45 років, жінки > 41 років
Індекс маси тіла (ІМТ)	Ожиріння ІМТ > 30 кг/м ² / Дефіцит маси тіла ІМТ < 20 кг/м ²
Ліпідний профіль	Зниження рівня загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищення вмісту в крові рівня тригліцеридів
Рівень ліпопротеїдів високої щільності	Знаходиться в зворотній залежності від рівнів маркерів запалення (СРБ і ШОЕ)
Безбольова ішемія	Спостерігається у 45-50% хворих
Ревматоїдний фактор	Серопозитивність за ревматоїдним фактором
Активність РА	Висока клініко-лабораторна активність РА
Число припухлих суглобів	2 і більше

Примітка. *модифікована версія таблиці; оригінал [8]

При РА має місце ураження серця з розвитком у сполучнотканинній стромі серця фібриноїдних накладень, неспецифічних ексудативно-проліферативних реакцій, характерних ревматоїдних вузликів, ураження м'язових волокон, головним чином дистрофічного характеру, змін судин і ендокарда. Найбільш патогномічною ознакою ревматоїдного ураження серця є ревматоїдні вузлики розміром не більше просяного зерна, розташовані в міокарді, перикарді, клапанах серця, переважно в основі мітрального і аортального клапанів, і в ділянці фіброзних кілець [2]. За гістологічною будовою вони являють собою гранульому з центральним фібриноїдним некрозом і ураженням судин — васкуліт [9]. Ревматоїдні гранульоми можуть перебувати на різних стадіях розвитку, включаючи стадії звапніння, гіалінозу і склерозу [10]. Склероз, що розвивається в результаті вузлика, може сприяти формуванню вади серця [2]. Запалення також викликає дисфункцію ендотелію, що сприяє утворенню атеросклерозу та пошкодженню судинної стінки. Цей процес призводить до потовщення стінки судин. Генетичні фактори також сприяють ризику розвитку та прогресування ІХС у хворих на РА. Вважається, що алель HLA-DRB1 підвищує ризик смертності та захворюваності серцево-судинними захворюваннями, можливо, через сприяння дисфункції ендотелію та розвитку каротидних бляшок [15].

У запальний процес можуть залучатися і коронарні артерії, особливо у хворих на РА з генералізованим ревматоїдним васкулітом. Коронарит, як і інші про-

яви ревматоїдного кардиту, в основному описується патологоанатомами. У літературі наводиться опис двох форм гострого коронарного артеріїту: із запально-клітинною інфільтрацією, і з гранулематозним ураженням стінки вінцевих артерій, проте останній трапляється вкрай рідко. Результатом ревматоїдного коронариту може бути склерозування коронарних артерій, звуження їх просвіту [11]. У переважній більшості випадків перебіг ревматоїдного коронариту безсимптомний. Клінічні симптоми коронариту залежать від характеру морфологічних пошкоджень: калібру і протяжності ураження судинної стінки, темпу прогресування.

Складною залишається диференціальна діагностика між коронаритом і ІХС, оскільки сучасні інструментальні дослідження не завжди дозволяють відповісти на поставлене питання, при диференціальній діагностиці в першу чергу треба звертати увагу на клінічні прояви, що свідчать про системне захворювання і ефект від базисної терапії. Припускають, що тотальні форми ревматоїдного коронариту можуть проявлятися інфарктом міокарда. Концепції патогенезу інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на РА і його зв'язок із ревматоїдним запаленням залишаються спірними, тому що неясно, наскільки достовірно РА може збільшити ризик розвитку ішемічної хвороби серця, хоча в останніх дослідженнях зарубіжних авторів РА вважається незалежним предиктором ІХС у загальній популяції [12].

Згідно з даними популяційного дослідження

F. Wolfe et al. (2003) у половини пацієнтів з РА виявляють німу ішемію міокарда, а у 20% з них гострий коронарний синдром (ГКС) розвивається в безбольовій формі, що призводить до підвищення частоти летальних випадків. Безсимптомна атипична маніфестація ГКС спостерігається у кожного п'ятого хворого на РА. За іншими даними, безбольова ішемія розвивається у понад 45% пацієнтів з РА. Крім того, у хворих на РА можуть виникати пошкодження міокарда некоронарогенного характеру внаслідок системних запальних змін високого ступеня активності. Результати багатьох досліджень свідчать, що ІМ у 3 рази, а нерозпізнані ІМ — у 5 разів поширеніші серед хворих на РА, ніж у осіб без нього. Імовірність появи симптомів стенокардії в них нижчі, як наслідок, такі хворі мають на 70% менше шансів на виконання у них АКШ порівняно з особами без РА. Це пояснюється відсутністю типового больового синдрому. Часта відсутність стенокардії зумовлює зменшення шансів на проведення своєчасних превентивних інтервенційних процедур у хворих на РА, що, у свою чергу, призводить до істотного (у 6 разів) підвищення ризику ІМ та раптової смерті (переважно ще до моменту госпіталізації) [13].

На початку XXI ст. більш детально вивчено патогенез РА. Згідно із сучасною науковою концепцією, в основі патогенезу РА лежать складні дефекти Т-клітинної імунорегуляції та В-клітинної толерантності, що в кінцевому результаті призводять до переваги синтезу прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкінів (ІЛ)-6, —1, —17 та ін.) над протизапальними цитокінами (ІЛ-10 та ін.) [18]. Головним чином синтезуючими клітинами ІЛ-1 є макрофаги та моноцити, а також В-лімфоцити [19]. ІЛ-1 може викликати основну частину місцевих і загальних проявів запальної реакції при атеросклерозі за рахунок підвищення адгезивності ендотелію судин, збільшення прокоагулянтної активності крові, сприяє активації клітин у вогнищі запалення та посилює продукцію ними інших цитокінів (ІЛ-6), простагландинів [20].

ІЛ-6 виступає як один з основних маркерів запалення в коронарних атеросклеротичних бляшках [21, 22] та є найбільш доведеним і вивченим серед інших цитокінів, як предиктор несприятливого перебігу ІХС [23], особливо у хворих на РА. Одним із найважливіших системних прозапальних ефектів ІЛ-6 є індукція гострофазової запальної відповіді, збільшенні синтезу білків гострої фази (СРП, сироваткового амлоїдного білка А, фібриногену, гаптоглобіну) та порушення метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів крові. При розвитку гострої фази запалення рівень ІЛ-6 у сироватці крові корелює з рівнем СРП. Зростання рівня ІЛ-6 у сироватці крові може передувати підйому рівня СРП [24].

Вивчаючи значення ІЛ-6, отримано дані, що він бере участь у дестабілізації атеросклеротичної бляшки

[25]. Рівень ІЛ-6 зростає при інфаркті міокарда (ІМ), нестабільній стенокардії, черезшкірному коронарному втручанні [22]. Його рівень дозволяє робити прогноз у пацієнтів, госпіталізованих із приводу нестабільної стенокардії, ІМ [27], що є вагомим у хворих на РА. При визначенні концентрації ІЛ-6, СРП і тропоніну в динаміці у хворих на нестабільну стенокардію відзначено достовірне підвищення концентрації всіх трьох показників [24].

Стан хронічного запалення у хворих на ІХС на фоні РА створює умови для гіперпродукції прозапальних цитокінів і відносної недостатності синтезу протизапальних медіаторів. Результатом цього дисбалансу є розвиток атеросклеротичного ураження судин, про ранню стадію якого свідчить збільшення товщини комплексу інтима-медіа, розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [28,29].

Також доведено тісний взаємозв'язок між ступенем вираження гострофазових змін, що володіють здатністю активувати ендотеліальні клітини. Саме цей процес, стимулюючи продукцію молекул адгезії з одночасним зниженням продукції оксиду азоту (NO), оцінюється як дисфункція ендотелію та є початковим етапом атеросклеротичного процесу і відображенням системного запалення [30]. Слід зазначити, що власне ендотеліальний NO зменшує тонус гладеньких м'язів, забезпечує вазорелаксацію, виступає інгібітором агрегації тромбоцитів. За фізіологічних умов синтаза оксиду азоту (NOS3) забезпечує ендотеліопротекторну, протіішемічну, антиагрегантну та кардіопротекторну дію, у той час як дисбаланс у системі NOS3/L-аргінін/NO асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу [31], артеріальної гіпертензії, патології коронарних артерій, мікро- та макроангіопатій різної локалізації [32,33,34,35].

Вважається, що ендотелін-1 є одним із найпотужніших вазоконстрикторів [36]. Концентрація ендотеліну-1 має прогностичне значення при ІХС у хворих на РА, зокрема при гострому ІМ, порушенні ритму серця, легеневої та системній гіпертензії та є маркером функції ендотелію та коронарного атеросклерозу [37].

Високий ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів з РА пов'язаний з підвищенням маркерів запалення, включаючи СРП, ШОЕ, ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду [14].

За даними деяких авторів, С-реактивний протеїн є визнаним маркером активності запального процесу, учасником запалення при атеросклерозі, асоціюється з частотою індукованої ішемії міокарда та визначає прогноз у хворих зі стабільним перебігом ІХС [38]. Однак поки що немає єдиної думки про підвищення рівня СРП при РА та ІХС та не визначена його роль у цієї категорії пацієнтів. Синтез гострофазових протеїнів, в тому числі СРП, регулюється різноманітними індукторами. Показано, що ІЛ-6 відіграє головну роль в індукції синтезу СРП печінкою. В активації

Наукові огляди

синтезу бере участь також і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α).

За даними деяких досліджень показано, що ФНП- α є єдиним прозапальним цитокином, що відноситься до групи маркерів гострих форм ІХС у хворих на РА. Рівень ФНП- α збільшувався при ІМ незалежно від його варіанта [Архипова С. В. и др., 2009]. У декількох дослідженнях продемонстровано тісний зв'язок між підвищенням активності прозапальних цитокинів у сироватці крові (ФНП- α , ІЛ-6) та тяжкістю ІХС [39]. Наведені дані, що збільшені рівні циркулюючих прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-6) і розчинних рецепторів ФНП- α є предикторами виникнення смерті у хворих на ІХС на фоні РА [40]. ФНП- α також є фактором, що пов'язує запалення та проатерогенні порушення обміну ліпопротеїдів крові, сприяючи розвитку гіпертригліцеридемії, внаслідок пригнічення активності ліпопротеїнової ліпази та зниження інтенсивності гідролізу тригліцеридів [41]. ФНП- α може прямо або опосередковано пошкоджувати кардіоміоцити, що дозволяє використовувати його як чутливого маркера їх некрозу і дестабілізації атеросклеротичної бляшки [42].

Важливу роль у розвитку ІХС у хворих на РА належить так званому ревматоїдному фактору. Ревматоїдний фактор (РФ) — це аутоантитіла до Fc'-фрагмента Ig (зазвичай класу М), з'єднуючись з IgG, призводить до утворення імунних комплексів, приєднання комплементу і ктивізації системи згортання крові, виділенню лімфокінів, нейтрофільних ензимів, простагландинів та інших медіаторів запалення, які і призводять до патологічних процесів у синовіальній тканині, хрящах, кістках та серці. Окрім РФ і гуморальних реакцій, велика роль належить клітинним механізмам, а саме — активації лімфоцитів і макрофагів [1].

Ожиріння [індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м²], так само як і дефіцит маси тіла (ІМТ < 20 кг/м²) є факторами ризику у хворих на РА. За даними ряду авторів встановлено, що ліпідний профіль при РА змінюється та характеризується зниженням рівня загального холестерину і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищенням вмісту в сироватці крові тригліцеридів. Крім того, при РА спостерігається збільшення кількості дрібних щільних частинок холестерину ліпопротеїнів низької щільності [26]. Ці зміни ліпідного профілю є дуже атерогенними. При РА рівень холестерину ЛПВЩ знаходиться в зворотній залежності від рівнів маркерів запалення (СРБ і ШОЕ); при цьому лікування РА із супутнім ІХС призводить, поряд зі зниженням ШОЕ і СРБ, до підвищення холестерину ЛПВЩ [17].

Основним інструментальним методом діагностики перебігу ІХС у хворих на РА вважається холтеровське моніторування ЕКГ. При цьому низька варіабельність серцевого ритму пов'язана з високою запальною активністю захворювання у хворих на

РА. Варіабельність серцевого ритму знижується при прогресуванні коронарного атеросклерозу і свідчить про швидке прогресування ІХС. У той же час при РА спостерігають високу частоту раптової смерті. Таким чином, одночасна оцінка запальної активності РА і варіабельності серцевого ритму може виступати додатковим методом виявлення пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних подій [8].

За відсутності належного лікування протягом перших 5–6 років після встановлення діагнозу майже половина хворих стає інвалідами, недуга призводить до погіршення загального стану здоров'я та якості життя пацієнтів, зниження їхньої працездатності [1].

Висновки. У результаті аналізу науково-методичної та спеціальної літератури виявлено, що актуальність вивчення особливостей перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на ревматоїдний артрит зумовлена значним підвищенням рівня згаданої основної патології хворих останніми роками, зміщенням початку на більш ранній вік, збільшенням кількості випадків тяжкого перебігу й швидкого розвитку інвалідизації. При лабораторному обстеженні хворих з ішемічною хворобою серця на фоні ревматоїдного артриту в сироватці крові доцільно визначати цілий ряд біологічних маркерів, що є не лише діагностично значущими, але й у ряді випадків визначають прогноз ревматоїдного артриту та ішемічної хвороби серця або ступінь відповіді на терапію.

Список літератури

1. Коваленко ВМ, Шуба ММ, Шолохова ЛБ. Ревматоїдний артрит. Діагностика та лікування. К.: Моріон; 2001. 272 с.
2. Передерій ВГ, Ткач СМ. Основи внутрішньої медицини. Том 2, Підручник. К.: 2009. 402 с.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 року № 263. Ревматоїдний артрит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.
4. Нейко СМ, Яцишин РІ, Штефюк ОВ. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему. Український ревматологічний журнал. 2009; 2 (36):35–9.
5. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник. Київ: 2009. 108–21.
6. Мазуров ВІ. Клиническая ревматология (руководство для врачей). 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2005. 520 с.
7. Закроев АГ, Барац СС. Спорные вопросы эффективности медикаментозной коррекции диастолической дисфункции сердца. Терапевт. арх. 2000; 1:74–6.
8. Ішемічна хвороба серця та стенокардія у хворих на ревматоїдний артрит. [Інтернет]. [Цитовано 2018 червень 1]. Доступно: https://ua-m.liveok.com/health/ishemichna-hvoroba-serca-ya-stenokardiya-u-hvoryh-na-revmatoyidnyu-artryt_108973i15950.html
9. Ігнатенко ГА, Мухін ІВ, Сероштан ТВ, Гончаров ОВ, Смірнова ЯЮ. Особливості сучасної діагностики кардіопатії у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2004; 1 (15):12–6.
10. Насонова ЕЛ. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР — Медиа; 2008. 288 с.
11. Насонов ЕЛ. Иммунологические маркеры атеросклероза. В кн. Антифосфолипидный синдром. М., Из-во «Литтера»; 2004. 278–98.

12. Парнес ЕЯ, Красносельский МЯ, Цурко ВВ, Стрюк РИ. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма. *Терапевт. арх.* 2005;9:77–80.
13. Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ревматоїдним артритом: особливості стратифікації та основні напрями профілактики. [Інтернет]. [Цитовано 2015 квітня 1]. Доступно: <http://health-ua.com/article/5102-kardiovaskulyarnij-rizik-u-patntv-z-revmatodnim-artritom-osoblivost-strati>.
14. Banks MJ, Flint EJ, Bacon PA, Kitas GD. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor ischemic heart disease. *Arthritis rheum.* 2000; 9:385–86.
15. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36:482–89.
16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722–32.
17. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3173–82.
18. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. *Клин. мед.*, 2005;6: 8–12.
19. Лутай МИ. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. *Укр. кардіол. ж.* 2004;1:22–34.
20. Лутай МИ, Голикова ИП, Слободской ВА. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. *Укр. кардіол. ж.* 2007;5:37–47.
21. Шевченко ОП, Слесарева ЮС, Шевченко АО. Сравнительный анализ уровня протеина плазмы и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом. *Рос. кардиол. ж.* 2008;6:45–50.
22. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004;109 (Suppl III):20–6.
23. Зьков МВ, Барбараш ОЛ, Каретникова ВН, Кашталан ВВ. Использование биомаркеров — цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда. *Метод. рекомендации.* Кемерово:2012;7–16.
24. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Науч.-практ. ревматол.* 2011;4:64–72.
25. Ершова ОБ, Белова КЮ, Новикова ИВ. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2011;3:33–5.
26. Serio B, Sulli A, Burrone A, et al. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Reumatismo.* 2003;55: 40–146.
27. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94 (5):874–7.
28. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22: 637–1641.
29. Ter Avest E, Stalenhoef AFH, de Graaf J. What is the role of noninvasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin. Sci (Lond.)*. 2007;112:507–16.
30. Коваленко ВМ, Корнатський ВМ. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітико-статистичний посібник. Київ, 2011. 165 с.
31. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Jr. Int. J. Mol. Sci.* 2014;15: 1324–49.
32. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br. J. Pharmacol.* 2011;164 (2):213–23.
33. Lee KS, Kim J, Kwak SN, et al. Functional role of NF-κB in expression of human endothelial nitric oxide synthase. *Biochem. Biophys. Commun.* 2014;448 (1):101–7.
34. Sen A, Most P, Peppel K. Induction of micro RNA-138 by pro-inflammatory cytokines causes endothelial cell dysfunction. *FEBS Lett.* 2014;588 (6):906–14.
35. Toblli JE, Gennaro FD, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012;8:151–60.
36. Либов ИА, Киселёв МВ, Смирнова ВЮ, и др. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией. *Рус. мед. ж.* 2008;16 (1):31–3.
37. Гавриленко ТІ, Слободський ТА. Цитокінпродукуюча властивість мононуклеарних клітин та рівень ендотеліну в плазмі крові у хворих на стабільну стенокардію напруження. *Укр. мед. часопис.* 2012;2 (88):134–6.
38. Гусев ДЕ, Пономарь ЕГ. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. *Клин. медицина.* 2006;5:25–30.
39. Майко ОВ, Серкова ВК. Вміст прозапальних цитокинів і рівень С-реактивного протеїну в плазмі крові хворих із хронічною серцевою недостатністю. *Український кардіологічний журнал.* 2006;3:84–7.
40. Татенкулова СН, Мареев ВЮ, Заков КА. Роль гуморальних воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2009;1:4–8.
41. Серик СЛ. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца. *Укр. кардиол. ж.* 2002;1:40–5.
42. Mann DL. Resent insights into the role of tumor necrosis factor in failing heart. *Heart Fail Rev.* 2001;6:71–80.

References

1. Kovalenko VM, Shuba MM, Sholokhova LB. Revmatoidnyi artryt. Diahnostyka ta likuvannia [Rheumatoid arthritis. Diagnostation and living]. — K.: Morion; 2001. 272 s. (in Ukrainian).
2. Perederii VH, Tkach SM. Osnovy vnutrishnoi medytsyny [Fundamentals of Internal Medicine]. Tom 2, Pidruchnyk.-K.; 2009. 402 s. (in Ukrainian).
3. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 11.04.2014 roku № 263 Revmatoidnyi artryt. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Rheumatoid arthritis. Evidence-based clinical guidelines]. (in Ukrainian).
4. Neiko YeM, Yatsyshyn RI, Shtefuk OV. Revmatoidnyi artryt: suchasnyi pohliad na problemu [Rheumatoid arthritis: a common look at this problem]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal.* 2009; 2 (36):35–39. (in Ukrainian).
5. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. Khvoryby systemy krovoobih: dynamika ta analiz [Diseases of the circulatory system: dynamics of diseases]. *Analitichno-statystychnyi posibnyk.* Kyiv; 2009. 108–21s. (in Ukrainian).
6. Mazurov VI. Klinicheskaja revmatologija [Clinical rheumatology]. (Rukovodstvo dlja vrachej). 2-e izd., pererab. i dop. — SPb.: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2005. 520 s. (in Russian).
7. Zakroev AG, Barac SS. Spornye voprosy jeffektivnosti medikamentoznoj korrekcii diastolicheskoy disfunkcii serdca [Controversial issues of the effectiveness of medical correction of diastolic dysfunction of the heart]. *Ter. arh.* 2000;1:74–76.
8. Ishemichna khvoroba sertsia ta stenokardiia u khvorykh na revmatoidnyi artryt [Ishemichna heart disease and stenocardia at the ailments on rheumatic arthritis]. *Internet.* [Tsytovano 2018 cherven 1]. Dostupno: https://ua-miliveok.com/health/ishemichna-hvoroba-sercyu-ta-stenokardiya-u-hvoryh-na-revmatoyidnyy-artryt_108973i15950.html (in Ukrainian).
9. Ihnatenko HA, Mukhin IV, Seroshtan TV, Honcharov OV, Smirnova YaYu. Osoblyvosti suchasnoi diahnostryky kardiopatii u patsientiv z revmatoidnym artrytom [Especially with the

Наукові огляди

- diagnosis of the cardiopathies of the students with the revision of the art]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2004; 1 (15):12–16. (in Ukrainian).
10. Nasonova EL. Klinicheskie rekomendacii. *Revmatologija* [Clinical recommendations. *Rehmatology*]. M.: GJeOTAR — Media; 2008. 288 s. (in Russian).
 11. Nasonov EL. Immunologicheskie markery ateroskleroza. Antifosfolipidnyj sindrom [Immunological markers of atherosclerosis. Antiphospholipid syndrome]. M., Iz-vo «Littera»; 2004. 278–98 s. (in Russian).
 12. Parnes EJa, Krasnosel'skij MJa, Curko VV, Strjuk RI. Dolgorochnyj prognoz u bol'nyh revmatoidnym artritom v zavisimosti ot ishodnoj variabel'nosti serdechnogo ritma [Long-term prognosis in patients with rheumatic arthritis, depending on the initial variability of the heart rhythm]. *Terapevticheskij arhiv*. 2005;9:77–80. (in Russian).
 13. Kardiovaskuliarnyi ryzyk u patsientiv z revmatoidnym artritom: osoblyvosti stratyfikatsii ta osnovni napriamy profilaktyky [Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: peculiarities of stratiation and the main aspects of proficiency]. Internet. [Tsytovano 2015 kvitnia 1]. Dostupno: <http://health-ua.com/article/5102-kardiovaskulyarnij-ryzik-u-patcnv-z-revmatoidnim-artritom-osoblivost-strati> (in Ukrainian).
 14. Banks MJ, Flint EJ, Bacon PA, Kitas GD. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor ischemic heart disease *Arthritis rheum*. 2000; 9:385–86.
 15. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36:482–89.
 16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722–32.
 17. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3173–82.
 18. Nasonov EL. Farmakoterapija revmatoidnogo artrita — vzgljad v 21 vek [The pharmacotherapy of rheumatoid arthritis — a look into the 21st century]. *Klin. med.*, 2005;6: 8–12. (in Russian).
 19. Lutaj MI. Ateroskleroz: sovremennyj vzgljad na patogenezu [Atherosclerosis: a modern view of pathogenesis]. *Ukr. kardiolog. zh.* 2004;1:22–34. (in Russian).
 20. Lutaj MI, Golikova IP, Slobodskoj VA. Rol' disfunkcii jendotelija, vospalenija i dislipidemii v aterogeneze [The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis]. *Ukr. kardiolog. zh.* 2007;5:37–47. (in Russian).
 21. Shevchenko OP, Slesareva JuS, Shevchenko AO. Sravnitel'nyj analiz urovnja proteina plazmy i drugih markerov vospalenija v krovi u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [Comparative analysis of the level of plasma protein and other inflammatory markers in the blood of patients with acute coronary syndrome]. *Ros. kardiolog. zh.* 2008;6:45–50. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004;109 (Suppl III):20–26. (in Russian).
 22. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004;109 (Suppl III):20–26.
 23. Zykov MV, Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalan VV. Ispol'zovanie biomarkerov — citokinov v diagnostike i prognozirovanii techenija infarkta miokarda [The use of biomarkers — cytokines in the diagnosis and prediction of myocardium infarction]. *Metod. rekomendacii*. Kemerovo:2012;7–16. (in Russian).
 24. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Interleukin-6 i serdechno-sosudistaja patologija pri revmatoidnom artrite [Interleukin-6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis]. *Nauch.-prakt. revmatol.* 2011;4:64–72. (in Russian).
 25. Ershova OB, Belova KJu, Novikova IV. Rol' citokinov v razvitii serdechno-sosudistyh zabojevanij i osteoporoza. Osteoporoz i osteopatii [The role of cytokines in the development of cardiovascular diseases and osteoporosis. Osteoporosis and osteopathy]. 2011;3:33–35. (in Russian).
 26. Seriola B, Sulli A, Burrioni A, et al. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Reumatismo*. 2003;55: 40–146.
 27. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94 (5):874–77.
 28. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22: 637–1641.
 29. Ter Avest E, Stalenhoef AFH, de Graaf J. What is the role of noninvasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin. Sci (Lond.)*. 2007;112:507–16.
 30. Kovalenko VM, Kormatskiy VM. Regionalni osoblivosti rivnya zdorovia narodu Ukrayini [Regional peculiarities of the level of health of the people of Ukraine]. *Analitichno-statistichnyi posibnik*. Kiyiv, 2011. 165 s.
 31. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Jr. Int. J. Mol. Sci.* 2014;15: 1324–49.
 32. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br. J. Pharmacol.* 2011;164 (2):213–23.
 33. Lee KS, Kim J, Kwak SN, et al. Functional role of NF-κB in expression of human endothelial nitric oxide synthase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;448 (1):101–107.
 34. Sen A, Most P, Peppel K. Induction of microRNA-138 by pro-inflammatory cytokines causes endothelial cell dysfunction. *FEBS Lett.* 2014;588 (6):906–14.
 35. Toblli JE, Gennaro FD, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012;8:151–60.
 36. Libov IA, Kisel'jov MV, Smirnova VJu, i dr. Prognosticheskaja rol' jendotelina-1 i vozmozhnosti ego korrektsii u bol'nyh s nestabil'noj stenokardiej [The prognostic role of endothelin-1 and the possibility of its correction in patients with unstable stenocardia]. *Rus. med. zh.* 2008;16 (1):31–33. (in Russian).
 37. Gavrilenko TI, Slobodskij TA, Kornilina OM. Citokinprodukcija vlastivist' mononuklearnih klitin ta riven' endotelinu v plazmi krovi u hvorih na stabil'nu stenokardiju napruzhenija [Cytokine production of mononuclear cells and the level of endothelin in blood plasma in patients with severe wall tension]. *Ukr. med. chasopis.* 2012;2 (88):134–36. (in Russian).
 38. Gusev DE, Ponomar' EG. Rol' S-reaktyvnogo belka i drugih markerov ostroj fazy vospalenija pri ateroskleroze [The role of C-reactive protein and other markers of the acute inflammation phase in atherosclerosis]. *Klinicheskaja medicina.* 2006;5:25–30. (in Russian).
 39. Maiko OV, Sierkova VK. Vmest prozapalnykh tsytokiniv i riven S-reaktyvnogo proteinu v plazmi krovi khvorykh iz khronichnoiu sertevoiu nedostatnistiu [The content of proinflammatory cytokines and the level of C-reactive protein in the blood plasma of patients with chronic cardiac insufficiency]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal.* 2006;3:84–87. (in Ukrainian).
 40. Tatenkulova SN, Mareev VJu, Zakov KA, ta in. Rol' gumoral'nyh vospalitel'nyh faktorov v patogeneze ishemicheskoi bolezni serdca [The role of humoral inflammatory factors in the pathogenesis of coronary heart disease]. *Kardiologija.* 2009;1:4–8. (in Russian).
 41. Serik SL. Immunovospalitel'naja aktivnost' pri ishemicheskoi bolezni serdca [Immuno-inflammatory activity in ischemic heart disease]. *Ukr. kard. zhurnal.* 2002;1:40–45. (in Russian).
 42. Mann DL. Resent insights into the role of tumor necrosis factor in failing heart. *Heart Fail Rev.* 2001;6:71–80.

Відомості про авторів:

Илащук Т. О. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
Сучеван А. Г. — аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Илащук Т. А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Сучеван А. Г. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Pashchuk T. O. — MUDr, professor, head of the Department of Propedeutics of Internal diseases at Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Suchevan A. G. — PhD student of the Department of Propedeutics of Internal diseases at Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 29.11.2018

Рецензент — проф. Тащук В.К.

© Т.О. Илащук, А.Г. Сучеван, 2019
