

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. И. ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Фомичева Ольга Аркадьевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОЗА
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

3.1.20 — Кардиология

3.1.27 — Ревматология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Юрий Александрович Карпов;

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН Евгений Львович Насонов

Москва — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Взаимосвязь традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза при ревматоидном артрите: современное состояние проблемы	16
1.1.1 Роль иммунологических и воспалительных нарушений в развитии атеросклероза при РА	19
1.1.2 Значение традиционных факторов ССР в развитии ССО при РА	23
1.2 Определение структуры атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий у больных ревматоидным артритом методом ультразвукового дуплексного сканирования	31
1.3 Периферический атеросклероз при РА	33
1.4 Особенности и значение структуры АСБ при РА	36
1.5 Значение определения субклинического атеросклероза при РА	38
1.6 Контраст-усиленное УЗИ сонных артерий при РА	40
1.7 Клинико-диагностические особенности ИБС при ревматоидном артрите	42
1.7.1 Эпидемиологические аспекты ИБС при РА	42
1.7.2 Особенности патогенеза ИБС при РА	43
1.7.3 Диагностика, факторы риска ИБС при РА	45
1.8 Факторы прогрессирования атеросклероза при РА	49
1.9 Определение параметров плотности периваскулярной жировой ткани коронарных артерий методом МСКТ у больных РА и больных ИБС	54
1.9.1 Клиническое значение периваскулярной жировой ткани	54
1.9.2 Метод определения ПВЖТ при ССЗ	57

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	60
2.1 Методология и методы исследования	60
2.2 Материал исследования	61
2.3 Методы обследования	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	78
3.1 Этап 1. Определение взаимосвязи традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах при ревматоидном артрите	78
3.2 Этап 2. Определение структуры атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий у больных ревматоидным артритом методом дуплексного сканирования артериальной стенки, и контраст усиленным ультразвуковым исследованием сонных артерий	95
3.2.1 Контраст усиленное ультразвуковое исследование сонных артерий больных РА	101
3.3 Этап 3. Оценка влияния факторов сердечно-сосудистого риска, иммуновоспалительных параметров, гиполипидемической, противоревматической терапии на динамику атеросклеротического процесса различной локализации у больных ревматоидным артритом, по данным трехлетнего наблюдения	108
3.4 Этап 4. Клинико-диагностические особенности ИБС при ревматоидном артрите. Параметры перфузии миокарда в зависимости от состояния коронарного русла у пациентов с ревматоидным артритом и ИБС	120
3.5 Этап 5. Определение параметров плотности периваскулярной жировой ткани коронарных артерий методом МСКТ у больных ревматоидным артритом и больных с ИБС	147
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	185

ВЫВОДЫ	190
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	192
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	194
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	197
ПРИЛОЖЕНИЕ	237

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся преимущественным поражением периферических суставов с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений и анкилозирования. Распространенность РА в большинстве стран колеблется от 0,3 до 1 %, в среднем 0,8 % среди взрослого населения. По данным исследования Global Burden of Disease, по всему миру заболеваемость РА увеличилась с 3,3 миллиона в 1990 г. и в 2010 г. до 4,8 миллионов пациентов. В Российской Федерации, по различным источникам, РА страдает от 276,9 до 292,1 тыс. человек [16].

Факт повышения риска ССО при РА был отмечен более 50 лет назад, однако механизм развития осложнений до сих пор до конца неясен. В ряде исследований подчеркивается важная роль в развитии атеросклероза у пациентов РА с известными факторами риска (ФР) развития ССО, что в сочетании с факторами, обусловленные самим заболеванием, вносят свой вклад в ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений. При РА прогрессирование атеросклероза и увеличение риска сердечно-сосудистой смертности ассоциируются с внесуставными проявлениями, активностью воспалительного процесса, серопозитивностью [26; 220]. Гипотеза о сходстве патогенетических механизмов иммунного воспаления при РА и атеросклероза имеет принципиальное значение. Полученные данные о распространенности ССО при РА позволили включить раздел, посвященный аутоиммунным заболеваниям в новые рекомендации по лечению пациентов с дислипидемиями (2016, 2019 гг.) [88; 222], в рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Европейского общества кардиологов 2021 г. и в рекомендациях «Кардиоваскулярная профилактика 2022» Российского кардиологического общества [1; 8]. Это объясняется тем, что при РА развивается аутоиммунный васкулит и эндотелиальная дисфункция. При этом в патогенезе атеросклероза особую роль играет воспалительный компонент

иммунного ответа, связанный с выработкой антител, аутоантигенов и аутореактивных лимфоцитов, активацией клеток неспецифического иммунитета, и выработкой антител к компонентам АСБ и появлением клонов аутореактивных Т-клеток [40]. Хроническое системное воспаление, имеющее место при РА, в настоящее время считается независимым ФР развития атеросклероза. Вместе с тем в настоящее время повышенный риск развития ССЗ при РА недостаточно оценивается в реальной клинической практике. Вместе с тем в настоящее время повышенный риск развития ССЗ при РА недостаточно оценивается в реальной клинической практике. По данным литературы, в центре внимания находится проблема мультимодальной визуализации сердечно-сосудистой системы, которая может помочь диагностике, оценке и мониторингу поражения сердечно-сосудистой системы пациентов с РА и определять терапевтическую стратегию. Определение новых подходов к оптимизации скрининга и лечения ССЗ при РА является важной проблемой [350]. Определение новых подходов к оптимизации скрининга и лечения ССЗ при РА является важной проблемой [188; 199].

Таким образом, проблема диагностики, лечения и профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом при ревматоидном артрите, является актуальной и требует междисциплинарного подхода к ведению данной категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

РА является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием суставов. Глобальная распространенность РА в период с 1980 по 2019 г. составляла 460 на 100 000 населения в зависимости от географического положения и методологии исследования [64]. РА характеризуется хроническим деструктивным синовитом, приводящим к необратимому поражению суставов. Однако системное воспаление, характерное для этого заболевания, также вызывает проблемы, выходящие за рамки суставов, такие как интерстициальные заболевания легких, васкулиты и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [20]. Этиология РА полностью не ясна. Развитие ССЗ при РА часто начинается за несколько лет до появления симптомов с развития определенных аутоантител,

таких как РФ и АЦЦП. АЦЦП-положительные пациенты с РА имеют более тяжелую активность заболевания и повышенную смертность от ССЗ, а наличие этих антител также может способствовать атеросклеротическому процессу [114; 166]. Аутоиммунное воспаление развивается при РА задолго до появления клинических проявлений за счет развития аномального иммунного ответа. Плазматические клетки производят большое количество РФ и АЦЦП. Эти аутоантитела в дальнейшем активируют макрофаги посредством связывания комплемента и рецепторов Fc, прежде всего в суставах. Вырабатывается несколько провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как ФНО α и ИЛ-1 и ИЛ-6, которые привлекают активированные В- и Т-клетки, моноциты и макрофаги [114]. Местное воспаление, усиленное активированными Т-клетками, вызывает повреждение синовиальной оболочки, вызывая боль, отек и тугоподвижность суставов. Однако воспалительная реакция не ограничивается синовиальной оболочкой, а носит системный характер и возникает по всему кровотоку, вызывая необратимые изменения по всему сосудистому руслу [100; 225]. Образование АСБ является основным механизмом развития ССЗ у больных РА. Патогенез многофакторен и имеет сосудистые, метаболические и воспалительные компоненты [134]. Дислипидемия, гипертония, курение и воспаление, среди других факторов риска, способствуют атерогенезу, вызывая повреждение эндотелия артерий. Дисфункциональные эндотелиальные клетки имеют повышенную проницаемость, что позволяет ХС ЛНП захватываться в интима артериальных стенок, где они окисляются фосфолипазами и свободными радикалами [79]. Вместе с тем признано, что хроническое воспаление, при РА, может усиливать процесс атеросклероза [24]. Системное воспаление вызывает эндотелиальную дисфункцию, что приводит к более раннему и быстрому прогрессированию АСБ. Некоторые из основных механизмов являются общими для РА и атеросклероза [126]. ФНО α , один из наиболее важных провоспалительных цитокинов при РА, также продуцируется пенстыми клетками и способствует эндотелиальной дисфункции. Он также усиливает экспрессию молекул адгезии, что приводит к накоплению большего количества

иммунных клеток в бляшках. ИЛ-6 способствует развитию жировых полосок, а ИЛ-1 играет роль в регуляции макрофагов и Т-хелперов [114].

К настоящему моменту хорошо известно, что ССЗ являются частым сопутствующим заболеванием у пациентов с РА, что приводит к более тяжелому течению самого РА, но к худшим исходам ССЗ. Риск развития ССЗ у больных РА в 1,5 раза выше по сравнению с общей популяцией. Несколько метаанализов показали увеличение вероятности смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 50–60 % [75; 239]. Все это было отражено в последних клинических рекомендациях 2021 г и 2022 гг Европейского общества кардиологов 2021 г. и в рекомендациях «Кардиоваскулярная профилактика 2022» Российского кардиологического общества [1; 8; 266]. Недавнее когортное исследование показало, что ССЗ риск все еще приближается к риску пациентов с СД. В это исследование были включены 15 032 пациента с РА, 301 246 пациентов с СД и 75 160 больных без этих заболеваний (общая популяция). Пациенты с РА имели повышенный риск ХСН [отношение рисков (ОР) 1,51, 95 % ДИ: 1,38, 1,64), ИМ (ОР 1,58, 95 % ДИ: 1,43, 1,74), проведения ЧКВ (ЧКВ; ОР 1,44, 95 % ДИ: 1,27, 1,62), операции коронарного шунтирования (КШ; ОР 1,30, 95 % ДИ: 1,05, 1,62) и развития инсульта (ОР 1,22, 95 % ДИ: 1,12–1,33) по сравнению с пациентами общей популяции. При этом смертность от всех причин при РА не отличалась по сравнению с больным без РА и СД [228]. Однако сердечная смертность и МАСЕ были увеличены при РА по сравнению с группой общей популяции. При сопоставлении развития ССЗ больных РА и СД, пациенты с РА имели более низкий скорректированный риск ХСН (ОР 0,79, 95 % ДИ: 0,73, 0,85), АКШ (ОР 0,62, 95 % ДИ: 0,51, 0,76) и инсульта (ОР 0,82, 95 % ДИ: 0,76, 0,89) и сравнимый с больными СД риск развития ИМ и необходимости ЧКВ. Пациенты с СД имели самый высокий риск 10-летней смертности, сердечной смерти и МАСЕ [218]. При РА этот риск частично обусловлен вкладом системного воспаления в усиление атерогенеза, в то время как «традиционные» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний также составляют почти 50 % общего риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Многие наблюдательные исследования показали, что более высокая активность заболевания приводит к увеличению ССР, например, голландское исследование, в котором показано, что увеличение показателя DAS-28 на 1 единицу приводило к увеличению риска ССЗ на 28 %, независимо от продолжительности заболевания [72]. И наоборот, можно ожидать снижения этого риска при более низкой активности заболевания, и в крупномасштабном исследовании, проведенном в 2015 г., Solomon et al. показали, что снижение CDAI (индекса клинической активности заболевания) на 10 пунктов привело к снижению сердечно-сосудистых событий на 26 % [114; 315].

За последние 20 лет для лечения РА стали доступны многочисленные биологические БПВП. Большинство из этих препаратов специфически нацелены на белки, связанные с воспалением, такие как фактор некроза опухоли (ФНО α) и ИЛ-6), тогда как другие нацелены на развитие Т- и В-клеток (абатацепт и ритуксимаб соответственно). Новые таргетные синтетические БПВП, такие как ингибиторы Янус-киназы (JAK), более специфически влияют на цитокиновые пути иммунной системы. Как показывают фундаментальные исследования патофизиологии атеросклероза, иммунная система играет важную роль в развитии атеросклеротических бляшек [286]. Особенно ФНО α , а также ИЛ-6, по-видимому, способствуют эндотелиальной дисфункции. Таким образом, предполагается, что лечение препаратами, ингибирующими эти белки, может снизить риск ССЗ у пациентов с РА [31].

Таким образом, точный механизм преждевременного и агрессивного развития атеросклероза коронарных и других крупных сосудов неясен, но считается, что он связан с хроническим системным воспалением, которое сопровождает эти заболевания, и определяет сложности в диагностике ССЗ при РА. Кроме того, имеются и диагностические трудности в своевременной диагностике ССЗ при РА. Развитие ИБС при РА часто обусловлено как обструктивной атеросклеротической коронарной болезнью, так и с ее отсутствием, из-за наличия ишемии сердца вследствие микрососудистой патологии (аномальной, воспалительной микрососудистой вазореактивности /

вазодилатации) [113]. Несмотря на все вышеизложенное, в настоящее время у пациентов с РА сохраняется повышенный риск развития ССЗ, обусловленный как увеличением распространенности «традиционных» ФР развития ССЗ, так и системным воспалением. Достижения в области противовоспалительного лечения частично снижают этот риск за счет уменьшения воспаления. В настоящее время скрининг (и лечение, если показано) на ФР ССЗ по-прежнему недостаточны, что приводит к появлению невыявленных ССЗ, приводящих к ССО. Пациентам с РА необходим оптимальный контроль системного воспаления и обязательный регулярный скрининг факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний до уровня населения в целом [114]. Наличие коморбидных состояний, продолжительность аутоиммунного заболевания, тяжесть заболевания и супрессивная терапия основного воспаления — все это факторы, влияющие на риск развития ССЗ. Раннее выявление и скрининг факторов риска у лиц с РА и другими аутоиммунными заболеваниями может снизить риск возникновения ССО в этой группе населения [264]. Таким образом, четкого инструмента для оценки ССО при РА, в настоящее время, не существует. Анализ комплекса известных факторов риска развития ССЗ при РА не гарантирует наличие ССЗ, что связано зачастую с отсутствием клинических проявлений заболевания. По шкале риска АСС / АНА почти 60 % пациентов РА с высоким развития ССО были отнесены к категории низкого риска. Шкалы риска и стандартные модели прогнозирования риска, используемые в общей популяции, не позволяют адекватно идентифицировать многих пациентов с РА с повышенным сердечно-сосудистым риском [190]. Поражение миокарда и перикарда может наблюдаться у 50 % пациентов с ревматологическими заболеваниями [296]. Таким образом, проблема диагностики, лечения и профилактики СС заболеваний, связанных с атеросклерозом при РА, является актуальной и требует междисциплинарного подхода к ведению данной категории пациентов.

Цель исследования

Изучить клинико-диагностические особенности атеросклероза различной локализации при ревматоидном артрите с оценкой факторов сердечно-сосудистого риска, РА-ассоциированных факторов и иммуновоспалительных параметров.

Задачи исследования:

1. Определить взаимосвязь традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах при ревматоидном артрите.

2. Изучить распространенность и структуру атеросклеротических бляшек с определением степени неоваскуляризации в периферических артериях у пациентов с ревматоидным артритом.

3. Оценить влияние факторов сердечно-сосудистого риска, иммуновоспалительных показателей, противоревматической терапии на динамику атеросклеротического процесса различной локализации у больных ревматоидным артритом по данным трехлетнего наблюдения.

4. Определить клинико-диагностические особенности ИБС при ревматоидном артрите.

5. Провести анализ особенностей перфузии миокарда в зависимости от состояния коронарного русла у пациентов с ревматоидным артритом и ИБС без ревматических заболеваний.

6. Определить значение периваскулярной жировой ткани коронарных артерий в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка традиционных факторов риска, иммуновоспалительных параметров, факторов, связанных с болезнью, в развитии и прогрессировании атеросклероза различной локализации при ревматоидном артрите.

Впервые изучены параметры атеросклеротической нагруженности периферических артерий и сопоставлены с поражением коронарных артерий при РА.

Впервые исследованы параметры неоваскуляризации артериальной стенки и структура атеросклеротической бляшки различных сосудистых бассейнов, оценены возможности контраст-усиленного дуплексного сканирования при ревматоидном артрите.

Впервые определены клинико-диагностические характеристики ИБС при ревматоидном артрите.

Впервые определен и изучен индекс плотности периваскулярного жира коронарных артерий в зависимости от активности заболевания, состояния коронарных артерий и других факторов риска развития ССО при ревматоидном артрите.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в Институте клинической кардиологии в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России на базе отдела ангиологии с 2013 по 2023 г. В основу исследования положен принцип последовательного применения метода научного познания. Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательских работ: «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза», номер государственной регистрации 01201351479 в период 2013–2016 гг., и «Разработка методов диагностики заболеваний, связанных с атеросклерозом для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите», регистрационный номер № НИОКТР 121031300105-3 в период 2021–2023 гг. Клиническое исследование выполнялось в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice» государственный стандарт Р 52379-2005. Настоящее исследование является проспективным, сравнительным, с наличием

прогностической части, для чего пациенты госпитализировались в отделение ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России за период с января 2013 по декабрь 2023 г.

Диагноз «ревматоидный артрит» верифицировался согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR / EULAR) 2010 г. [Aletaha D. et al, 2010] и диагноз ИБС верифицировался согласно установленным критериям Европейских методических рекомендаций 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца, и по клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца». На основе этих рекомендаций был спланирован дизайн исследования, в котором применялись современные клиничко-диагностические методы обследования с использованием современного программного обеспечения. Достоверность полученных данных подтверждена методами современной статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие и прогрессирование атеросклероза при РА низкой и умеренной степени активности на фоне адекватной противоревматической терапии обусловлены липидными, иммунологическими и воспалительными нарушениями.

2. При ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности имеется взаимосвязь традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и РА-ассоциированных факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом.

3. У пациентов с ревматоидным артритом низкой и умеренной степени активности стандартные методы неинвазивной диагностики ИБС имеют низкую информативность. Необходимы расширенные диагностические подходы с использованием визуализирующих методов для определения локализации атеросклероза и стратификации сердечно-сосудистого риска.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов настоящего исследования базируется на достаточном количестве пациентов с РА. Всего было осмотрено 200 больных РА,

которым был проведен визит 0 (амбулаторный) и 157 больных РА прошли визит 1 (стационарный) — согласно дизайну исследования. Всем больным, прошедшим Визит 1, был проведен весь спектр обследований, предусмотренный протоколом исследования. Основные положения и выводы диссертационной работы основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Положения и результаты выполненного исследования изложены в диссертационной работе в полном объеме.

Материалы работы представлены на научных конференциях и конгрессах: Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society 2016; 85th EAS Congress 2017; EULAR 2021 — Annual European Congress of Rheumatology; 91st EAS Congress Германия, Мангейм; ESC Congress 2017 Испания, Барселона; 87th EAS Congress Нидерланды, Маастрихт; 6th EAS Congress Португалия, Лиссабон; ESC Congress 2021 — Digital Experience Франция, онлайн; European Society of Hypertension 27th Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Италия, Милан, 16 июня 2017 г.; Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше»; 62-й, 63-й и 64-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России 2022, 2023, 2024 гг., Россия, Москва; I «Кардиоревматология 2022», Россия, онлайн 20 сентября 2022 г.; II Всероссийская конференция «Кардиоревматология 2023» Россия, онлайн, 2023 г.; «Кардиоревматология 2024», Россия, онлайн; Российском национальном конгрессе кардиологов 2018, 2023, 2024 гг.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликованы 12 печатных работ, из которых 10 — в изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии, и две статьи — в изданиях, индексируемых базой данных RSCI. Получен патент на изобретение № 2820216 «Способ определения

периваскулярной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии» от 14.04.2024.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в разработке проекта и дизайна исследования, в изучении и анализе литературы по теме диссертации. Автор непосредственно проводил амбулаторное и стационарное обследование и ведение всех включенных в исследование больных в качестве лечащего врача. Самостоятельно составлял базу данных с последующим ее статистическим анализом и интерпретацией полученных результатов. Соискатель является соавтором — разработчиком оригинальной методики по определению индекса плотности периваскулярного жира методом мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием коронарных артерий; автором научных публикаций и выступлений с устными докладами. Диссертация и автореферат написаны соискателем лично.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 243 страницах печатного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 64 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Список литературы включает 357 источника, из них 51 отечественных, 306 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Взаимосвязь традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза при ревматоидном артрите: современное состояние проблемы

К настоящему моменту, хорошо известно о важной роли воспаления на всех этапах развития атеросклероза. Атеросклероз многими авторами рассматривается как локальное воспаление стенок сосуда, являющееся результатом взаимодействия моноцитов с сосудистыми, эндотелиальными и гладкомышечными клетками [17]. Взаимосвязь между системным воспалением и атерогенезом, послужила толчком к проведению интенсивных фундаментальных и клинических исследований, которые показали, что пациенты с ревматоидным артритом (РА) имеют повышенный риск преждевременной сердечно-сосудистой смерти (ССС) [27; 99].

Повышенное внимание к тому, что пациенты с РА умирают преждевременно, началось еще 50 лет назад, было отмечено, что ССЗ вызывают 50 % этих событий. [183; 239]. Ревматоидный артрит и сахарный диабет повышают СС риск в одинаковой степени. Пациенты с РА, по определению имеют постоянный высокий уровень воспаления, имеют и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако к настоящему моменту механизмы, опосредующие риск, плохо изучены. Основываясь на имеющихся данных, отмечено, что именно системный воспалительный ответ при РА имеет решающее значение для ускорения атерогенеза и таким образом определяет наличие новых путей развития атеросклероза [293].

Одна из основных причин увеличения ССС при РА лежит в ускоренном развитии атеросклероза после начала болезни. Семнадцать из 21 исследований показали увеличение стандартизированного коэффициента смертности при РА и сокращение продолжительности жизни от 3 до 18 лет. Объединенный анализ этих

исследований свидетельствует о 70 % м увеличении риска смерти у пациентов с РА, который сопоставим с прогнозом пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и / или болезни Ходжкина 4-й стадии без РА [329].

Современная концепция ускоренного развития атеросклероза, по мнению Sattar et al, обусловлена наличием исходно существующих факторов ССР, определяющих развитие атеросклероза, так как после начала заболевания РА появляется дополнительный источник воспалительных цитокинов, существующий постоянно, что и определяет ускоренное развитие атеросклеротического процесса при РА. При этом смертность от ССЗ увеличивается через 7–10 лет после появления симптомов [267; 295]. Это происходит в основном за счет преждевременного развития ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ, инсульта. Больным РА чаще требуется коронарное шунтирование и коронарная ангиопластика, что коррелирует со степенью воспаления [115].

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у пациентов с ревматическими заболеваниями не являются следствием исключительно процесса атеросклероза, аутоиммунные и другие артерииты могут усугублять воспаление сосудов [197], при этом атеросклеротические бляшки (АСБ) становятся более уязвимыми к разрыву и тромбозу, т. е. становятся нестабильными. Вместе с тем миокардит и другие неишемические причины вносят свой вклад в развитие нарушения сократительной функции сердца и, как результат, приводят к развитию сердечной недостаточности. Несмотря на это, сочетание местного сосудистого и системного воспаления, вызванного ревматологическими заболеваниями, с традиционными факторами риска развития атеросклероза и степенью выраженности воспаления, способствуют развитию неблагоприятных исходов ССЗ в этой популяции пациентов [213].

Риски развития ССЗ у пациентов с хроническим воспалением включают в себя женский пол, повышенную скорость оседания эритроцитов (СОЭ), стойкий синовит, эрозии, внесуставные признаки, включая ревматоидные узелки, васкулит и заболевания легких, а также серопозитивность, включая наличие ревматоидного фактора (РФ) и / или антител к циклическому цитруллинированному пептиду

(АЦЦП) [40; 150; 337]. Вместе с тем, несмотря на революционную трансформацию лекарственной терапии РА повышенный риск СС смертности не уменьшился. Эта ситуация может частично отражать повышенную частоту встречаемости ИБС, миокардита и болезни перикарда при РА [197].

Однако согласно патогенетическим механизмам развития РА, при котором воспаление происходит одновременно в суставе и в стенке сосуда, вызывая активацию эндотелия и аккумуляцию воспалительных клеток [307] и, как результат, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), на настоящий момент рассматривают как начальный этап морфогенеза различных сосудистых нарушений и субклиническим маркером ССЗ. У больных РА обнаружена связь ЭД с белками острой фазы воспаления (СРБ), показателем СОЭ и величиной активности по шкале DAS-28. Также отмечено, что гиперпродукция ФНО α , ИЛ-6 на ранних стадиях РА индуцирует развитие ЭД, которая усиливается по мере прогрессирования заболевания [54; 112]. При этом у пациентов РА нарушена функция эндотелиального вазодилататора в ответ на ацетилхолин в ассоциации с уменьшением циркулирующих эндотелиальных предшественников [165]. В исследовании Bergholm R et al, в которое первоначально были включены «наивные» пациенты РА, было показано, что ранний неконтролируемый РА может быть связан с эндотелиально-независимым дефектом в расслабления гладкомышечных клеток артерий [80].

Как проявление компрометации сосудистой стенки при РА отмечается и повышенная жесткость аорты. Эти данные указывают на наличие более широких сосудистых нарушений, помимо эндотелиальной дисфункции [223].

Наши собственные данные показали, что при проведении аппланационной тонометрии, которое проводится на участке между сонными и бедренными артериями, определяется СПВ_{кф}, по которой оценивается преимущественно жесткость аорты — сосуда эластического типа, была выше у больных РА, чем в контроле [21]. Это свидетельствует о наличии выраженной сосудистой патологии, несмотря на умеренную активность заболевания РА [21]. Такие нарушения, в свою очередь, могут предрасполагать к развитию атеросклероза, который

прогрессирует наиболее быстро в течение первых 6 лет после постановки диагноза РА и медленнее в последующие годы [141].

Данные многоцентрованного исследования Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis' — АТАСС-РА, включившего в себя более 5 000 больных РА в 13 ревматологических центрах на исходном уровне анализировались факторы СС риска и характеристики РА. В дальнейшем оценивались исходы ССЗ (ИМ, стенокардия, реваскуляризация, инсульт, заболевания периферических сосудов и смерть от ССЗ). В исследование были включены 5 638 пациентов с РА и отсутствием предшествующих ССЗ (средний возраст: 55,3 (SD: 14,0) лет, 76 % женщин). В течение среднего периода наблюдения 5,8 (SD: 4,4) лет у 148 мужчин и 241 женщины развилось событие ССЗ (10-летняя кумулятивная частота 20,9 % и 11,1 %, соответственно). Показано, что мужской пол чаще ассоциировался с большим количеством факторов риска ССЗ, включая АГ, более высокий уровень общего холестерина и распространенность курения, чем женщины (все $p < 0,001$). Среди традиционных факторов риска ССЗ курение и гипертония имели самый высокий популяционно адаптивный риск (ПАР) в целом и среди обоих полов. В общей сложности 70 % СС событий были связаны со всеми факторами риска ССЗ и характеристиками РА вместе взятыми (отдельно 49 % традиционных факторов риска ССЗ и 30 % характеристик РА). Одним из основных результатов данного исследования является то, что популяционно адаптивный риск (ПАР) для активности заболевания и тяжести РА, измеряемые по DAS-28 и позитивности по РФ / АЦЦП соответственно, были сопоставимы по величине эффекта с ПАР и для общего холестерина. Все выше изложенное указывает на критическую важность контроля активности заболевания для снижения ССР среди пациентов с РА [104].

1.1.1 Роль иммунологических и воспалительных нарушений в развитии атеросклероза при РА

Согласно современным представлениям, пусковым механизмом в развитии атеросклероза является накопление холестерина под эндотелием сосудов и его

окисление. Эти процессы стимулируют развитие иммунного ответа, приводя к хроническому воспалению стенки артерии [40; 170; 221]. Атерогенный процесс в артериальной стенке начинается с накопления нескольких плазменных липопротеинов в субэндотелиальном пространстве в местах выраженной эндотелиальной дисфункции. Лучше всего это подтверждено для ХС ЛНП, накопление которых коррелирует с классическими факторами риска, такими как курение, гипертония и метаболические нарушения при ожирении и СД [142]. В интиме ХС ЛНП подвергается окислительной модификации под воздействием реактивных форм кислорода, которые способствуют поглощению окисленных ХС ЛНП макрофагами. Окисленные фосфолипиды сами по себе вызывают воспаление артериальной стенки, связываясь с Toll-подобными рецепторами (TLRs), группой широко экспрессируемых рецепторов распознавания (PRRs). В клинических условиях окси-ЛНП является маркером воспаления бляшек [25]. Считается, что холестеринная нагрузка вызывает ответ миелоидных клеток с секрецией провоспалительных цитокинов, пролиферацией макрофагов *in situ* и дальнейшим привлечением миелоидных клеток, клинически важным последствием которой является образование внутриклеточных микрокристаллов холестерина, активирующих инфламмасому — молекулярный механизм, состоящий из молекул цитозольно-нуклеотидного связывающего домена и семейства генов с богатыми лециновыми повторами (NLRP3), основная функция которого является расщепление про-ИЛ-1 β до его биологически активной формы и регуляция синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-18, ИЛ-1 β [117].

ИЛ-1 β является одним из главных цитокинов воспаления, который усиливает экспрессию многих провоспалительных цитокинов, а также СРБ. Примечательно, что ослабление накопления холестерина и усиление путей оттока холестерина может способствовать уменьшению воспаления АСБ и даже ее регрессу [212; 348].

Миелоидный ответ сопровождается инфильтрацией клеток адаптивной иммунной системы, В- и Т-клеток. Примечательно, что рост содержания миелоидных клеток и лимфоцитов в АСБ коррелирует с клиническими

осложнениями и может предрасполагать к будущим тромбоэмболическим событиям, вызванным крупноклеточными инфильтратами и тонкой фиброзной покрышкой, т. е. развитием нестабильной АСБ [128; 135].

Доказано, что при атеросклерозе и РА существует активация системного и местного иммунитета (усиление Th1-иммунного ответа): активация Т-клеток и тучных клеток, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня α -металлопротеиназ, способствующее разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [32; 40; 213; 258].

Так, присутствие Т- и В-клеток в АСБ послужило основанием для гипотезы о том, что атеросклероз включает в себя аутоиммунный ответ. Адаптивный иммунитет при инфекции и аутоиммунитете включает гуморальную часть, состоящую из специфических антител против антигена, выделяемых плазматическими клетками, и клеточную часть с Т-клетками, которые либо активируют В-клетки при ко-стимуляции, либо дифференцируются в эффекторные Т-клетки с выработкой про- или противовоспалительных цитокинов [55; 184].

Вместе с тем В-клетки могут выделять многочисленные цитокины, которые оказывают выраженное влияние на воспаление. Примеры включают IRA-В клетки, которые являются проатерогенными и выделяют GM-CSF для активации миелоидных клеток и индуцирования проатерогенного Т-хелперного иммунитета. В-регуляторные клетки (Breg) секретируют противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и индуцируют защитные Т-регуляторные клетки или непосредственно действуют противовоспалительно [55; 288]. В настоящее время доказано существование субпопуляции Т-хелперных клеток, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22. Установлено, что Т-хелперные 17-клетки играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая РА [28; 207].

Среди большого количества цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, ключевая роль в развитии

аутоиммунного процесса и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит интерлейкину ИЛ-6. Посредством стимуляции В-лимфоцитов ИЛ-6 индуцирует синтез иммуноглобулинов, а также участвует в дифференцировке цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-6 единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазовых белков (ОФБ) в гепатоцитах [40; 77].

У больных РА наблюдается строгая корреляция между сывороточной активностью ИЛ-6 и СРБ, α 1-антитрипсина, фибриногена и гаптоглобина. В исследовании М. Gomaschi и соавт. у здоровых добровольцев показано, что ЛПВП подавляют продукцию ИЛ-6 эндотелиальными клетками и этот эффект прямо пропорционален концентрации ХС ЛВП (каждые 2 мг/мл белка ЛВП снижают продукцию ИЛ-6 на 58,2 %). При низком уровне ХС ЛВП медиана концентрации ИЛ-6 значительно выше (2,54 пг/мл), чем при среднем и высоком уровне ЛПВП (1,31 и 1,47 пг/мл соответственно). Таким образом, ХС ЛВП способны ограничивать проатерогенное влияние как острого, так и хронического воспаления [145].

Многие CD4⁺ Т-клетки в бляшке экспрессируют провоспалительные, Т-хелперные 1-ассоциированные цитокины IFN- γ , ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО и лимфотоксин, которые могут активировать макрофаги, Т-клетки и другие компоненты бляшки и тем самым усугублять воспалительный ответ и способствовать развитию ССО [32; 282]. Проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ-17А в иммунопатогенезе РА и других воспалительных заболеваний суставов. Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, подтверждаются клинико-лабораторными данными. По сведениям ряда авторов, в сыворотке и синовиальной жидкости у больных РА концентрация ИЛ-17А существенно выше, чем у пациентов с остеоартрозом и в контроле. При этом увеличение концентрации ИЛ-17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, в частности с гиперпродукцией АЦЦП, DAS-28, концентрацией СРБ и длительностью заболевания. Патогенетические эффекты ИЛ-17 при РА могут быть связаны с его

участием в развитии синовиального воспаления и деструкции суставной ткани [28; 133; 192; 347].

Заключение подраздела

В целом к настоящему времени в фармакотерапии ревматических заболеваний достигнут значительный прогресс, связанный, в частности, с использованием ГИБП (генно-инженерные биологические препараты). Ингибция ИЛ-6, в первую очередь с использованием гуманизованных моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6, рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии этих заболеваний. Успешные результаты применения этих препаратов показали значимое положительное влияние на снижение ССО у больных РА и создали предпосылки для разработки других лекарственных средств [28]. Одним из новых направлений в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний — ингибция цитокина ИЛ-17А, который обеспечивает взаимодействие между врожденным и приобретенным иммунитетом, синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, в частности так называемыми Th17-клетками. Таким образом, применение ГИБП при РА позволило существенно снизить риск развития ССЗ, изменить течение заболевания за счет снижения иммуновоспалительной активности РА [28].

1.1.2 Значение традиционных факторов ССР в развитии ССО при РА

Одно из исследований микро- и макрососудистой функции при РА предположило, что традиционные факторы риска ССЗ влияют на функцию эндотелия больше, чем воспаление, связанное с заболеванием [291]. Корректировка на традиционные факторы риска выявила значительный специфический для заболевания эффект в патогенезе ускоренного атеросклероза при РА. Тем не менее относительный вклад конкретных факторов риска остается неопределенным

Курение

Курение чаще встречается у пациентов с РА и ассоциируется с более высокой заболеваемостью РА. Crowson и др. обнаружили, что курение, наряду с гипертонией, у пациентов РА имеет самый высокий популяционный адаптивный риск развития ССО. При этом у некурящих этот риск на 23 % ниже, чем у курящих. Рядов авторов отмечено, что у больных РА с активной формой заболевания отмечен значительно ниже уровень ХС ЛВП по сравнению со здоровым населением [104]. Курение также значительно ассоциировалось с более высокой активностью заболевания, что приводит к худшим клиническим исходам.

Артериальная гипертония

АГ является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития ССЗ в общей популяции. Несколько исследований среди пациентов с РА показали, что АГ связана с субклиническим атеросклерозом и является одним из наиболее значимых независимых предикторов ССР с ОР от 1,49 до 4,3 [137; 226]. Данные Фрамингемского исследования сердца в США и Национального регистра состояния здоровья и питания (NHANES III) показали, что увеличение систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. у пациентов с РА будет связано с 1 572 дополнительными случаями ишемической болезни сердца и 602 дополнительными случаями инсульта в течение 1 года [4; 306].

Наиболее убедительные доказательства влияния АГ на развитие ССЗ получены в крупномасштабном популяционном исследовании, проведенном Han et al, у более чем 28 000 пациентов с РА. Результаты исследования показали, что по сравнению с почти 113 000 больных контрольной группы того же возраста, распространенность АГ была значительно выше при РА (34 % против 23,4 %) [160]. Распространенность АГ в популяциях РА в зависимости от возраста и составляет от 52 % до 73 %, в возрастном пределе от 51 до 66 лет [147].

Факторами, приводящими к развитию и превалированию АГ при РА, являются помимо сосудистой дисфункции применение противовоспалительных и болезнь-модифицирующих препаратов с гипертензивным потенциалом,

недостаточная физическая активность и еще неопределенные воспалительные и генетические факторы, которые могут синергически приводить к развитию АГ у пациентов с РА [255]. Учитывая важность гипертонии как сердечно-сосудистого фактора риска и ее необъяснимую повышенную распространенность у пациентов с РА, имеются данные о том, что дополнительные показатели воспаления, такие как гомоцистеин и лептин, независимо связаны с наличием гипертонии при РА, а проведение гипотензивной терапии пациентам с РА значительно снижает ССР [29; 259].

Метаболические нарушения

Дополнением к традиционным ФР развития атеросклероза при РА являются метаболические нарушения. Метаболический синдром высоко коррелирует с традиционными ФР, такими как гиперлипидемия, гипертония и сахарный диабет, и относительный риск ССЗ составляет 1,93 [129]. Более высокая активность заболевания или его продолжительность являются важными, независимыми предикторами метаболического синдрома у пациентов с РА [114; 159]. В плане профилактики развития ССО необходим лучший контроль веса с помощью диеты и физической активности, что положительно влияет на ССР. Таким образом, АГ и диабет чаще встречаются среди пациентов с РА по сравнению со общей популяцией [152].

Дислипидемия и иммунологические нарушения

Дислипидемия (ДЛП) характеризуется снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ). ДЛП часто встречается при ревматических заболеваниях. Хорошо известно, что высокие уровни ХС ЛНП в плазме крови тесно коррелируют с повышенным риском развития атеросклероза и сопровождаются повреждением органов-мишеней, таких как центральная нервная система и почки. Формирование АСБ происходит в несколько этапов, которые обусловлены отложением и окислением липидов в субэндотелиальном пространстве, активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток и, наконец, тромбообразованием [284]. Все липопротеины, содержащие

аполипопротеин (апо) В, например хиломикроны, ХС ЛНП могут проникать в субэндотелиальное пространство через нарушенные плотные соединения между измененными эндотелиальными клетками [201]. Макрофаги превращают их в пенистые клетки. При этом ХС ЛНП должен стать окисленным прежде, чем он сможет вызвать образование пенистых клеток, в то время как хиломикроны и их остатки не нуждаются в модификации [199].

В последнее время иммуно-метаболизм широко изучается при аутоиммунных и ревматических заболеваниях, и исследования в основном сосредоточены на шести основных метаболических путях, включая гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, пентозофосфатный путь, метаболизм аминокислот, окисление жирных кислот (ЖК) и синтез ЖК. Среди этих путей в течение многих лет продолжают исследования липидного метаболизма [94; 276]. Ключевым событием в развитии атеросклероза при РА является воспаление. Высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ-6, из синовиальной ткани вызывает системное воспаление, провоцирующее все СС события [96]. Циркулирующие цитокины могут также вызывать воспалительные изменения в жировой ткани, что приводит к увеличению выработки адипокинов, приводящих к дальнейшему усилению системного воспаления. Одним из эффектов ФНО α является повышение активации моноцитов и высвобождение цитокинов. ИЛ-6 вызывает пролиферацию Т- и В-клеток и привлечение нейтрофилов, все из которых участвуют в повреждении тканей при РА и в развитии АСБ с последующим риском ее разрыва [96; 340]. Имеются данные о том, что ФНО α может напрямую стимулировать окисление ХС ЛНП, уровень которых выше у пациентов с РА. Более того, повышение концентрации окисленных ЛНП было связано с увеличением активности заболевания РА [334]. Окисление ЛНП катализируется липопротеин-ассоциированной фосфолипазой А2 (ФЛА2), но ее точный вклад в развитие атеросклероза при РА остается неясным, поскольку при РА наблюдается сниженный уровень ФЛА2, в то время как повышенная активность ФЛА2 была обнаружена при ССЗ [323]. Лп(а), который является проатерогенным липопротеином, состоящим из ЛНП-подобной частицы и Апо(а),

может окисляться и вызывать иммунный ответ, подобный оксЛНП. Апо(а) способствует тромбообразованию и ингибирует фибринолиз благодаря своей гомологии с плазминогеном. Повышение уровня Лп(а) также связывают с воспалением, при этом этот показатель является независимым ФР ССЗ (20), который может быть непропорционально повышенным при РА [74; 108; 240; 270].

Вместе с тем дислипидемия может быть связана с активацией CD4+ Т-клеток, что приводит к химиопривлечению лейкоцитов, пролиферации Т-клеток и выработке ФНО α и интерферона- γ (IFN- γ). Эти провоспалительные цитокины индуцируют поглощение липидов макрофагами. Кроме того, активация макрофагов приводит к увеличению экспрессии лейкоцитами в эндотелии и увеличению их адгезии, что приводит к повышению адгезии моноцитов и Т-лимфоцитов и секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1- α , ИЛ1- β и ФНО α [157; 204]. Специфические CD4+ Т-клетки, дефицитные по CD28, выделяют высокий уровень провоспалительных цитокинов и благодаря своей способности проникать в нестабильные АСБ могут вызывать разрыв бляшек. CD4+ CD28- Т-клетки чаще встречаются при РА по сравнению со здоровыми людьми (64 % против 45 %, $P = 0,02$) (33). Эти клетки также ассоциируются с усилением внесуставных проявлений РА и дисфункцией эндотелия, субклиническим атеросклерозом. В конечном итоге все эти процессы способствуют состоянию хронического воспаления и преждевременному развитию атеросклероза при РА [218; 231].

Липопротеины высокой плотности ХС ЛВП оказывают атеропротекторное действие за счет обратного транспорта холестерина, а также противовоспалительные, антиоксидантные и антитромботические свойства. Поэтому патофизиологическая связь между уровнем ХС ЛВП и риском ССЗ является сложной. Несколько исследований показали, что функция ХС ЛВП нарушена при РА, а сами частицы ЛПВП обладают провоспалительными свойствами у 20 % пациентов с РА [158; 300]. В некоторых работах показано, что антиоксидантная способность ХС ЛВП отрицательно коррелирует при РА с активностью заболевания. Уровень окисления был на 56 % выше у пациентов с

высоким уровнем воспаления [146]. Прооксидантная способность ХС ЛВП была увеличена более чем в пять раз у пациентов с РА по сравнению с нормальным контролем [237].

Высокий уровень ХС ЛВП коррелировал СОЭ в СРБ и индексом DAS-28 [Charles-Schoeman et al., 2009]. Снижение способности холестерина к эффлюксу холестерина отмечено у пациентов с РА с высокими показателями DAS-28 [Charles-Schoeman et al., 2012]. Таким образом, измерение липидного профиля и определение воспалительного статуса может помочь нам в оценке развитие заболевания и ССР при РА.

Факторы ССР, связанные с РА

РА в настоящее время рассматривается как новый независимый фактор риска развития ССО, таких как ИБС и СН. Именно эти заболевания ответственны за развитие 40 % всех ССС. По данным Södergren A et al, случаи заболеваемости и летальности от ИМ у пациентов с РА в Северной Швеции значительно выше по сравнению с общей популяцией [311]. При этом АГ была единственным традиционным фактором риска СС, который четко ассоциирован с развитием ИБС. Несмотря на то что существуют некоторые разногласия по поводу влияния традиционных ФР в развитии ССЗ, показано, что наличие тяжелых внесуставных проявлений увеличивает риск развития ССЗ при РА [324].

Известно, что воспалительная реакция подразумевается в качестве прогностического фактора развития ССЗ у пациентов с РА и, по-видимому, усиливает эффект традиционных факторов СС риска СС [280].

Вначале заболевание характеризуется воспалительной реакцией, за которой следует активация аутоантител и повреждение синовиальной мембраны и суставов. Активация воспаления повышает уровень цитокинов, хемокинов и воспалительных реактантов, таких как (СРБ) [310]. Кроме того, при усилении воспаления запускается ряд иммунных реакций. Следовательно, происходит избыточная выработка аутоантител, что приводит к повышению уровня иммуноглобулина М (РФ) и АЦЦП у пациентов с РА [171]. Когда сывороточные пептиды цитруллинируются или подвергаются другим посттрансляционным

модификациям под воздействием различных внешних стимулов, измененные пептиды представляются иммунным клеткам, включая Т-клетки, в качестве антигенов, и вырабатываются антитела, такие как АЦЦП [241]. Поэтому СРБ, РФ и АЦЦП, отражающие воспалительный и иммунный ответ при РА, являются важными диагностическими биомаркерами крови развития ССО при РА [61; 242].

По данным Innala et al, при оценке предикторов развития ССЗ при пятилетнем наблюдении с использованием простой модели Кокса показано, что увеличение риска возникновения нового ССЗ было связано с более высокой кумулятивной активностью заболевания, определяющейся индексом DAS-28, прогрессированием внесуставного заболевания, возрастом, длительностью РА, мужским полом, наличием ранее перенесенного ССЗ и традиционными факторами ССР (сахарный диабет, АГ, повышенный уровень ТГ) [179].

По данным регистра АТАСС-РА, были включены 5 638 пациентов с РА и без предшествующих ССЗ (средний возраст: 55,3 (SD: 14,0) лет, 76 % женщин). В течение среднего периода наблюдения 5,8 (SD: 4,4) лет у 148 мужчин и 241 женщины развилось событие ССЗ (10-летняя кумулятивная частота 20,9 % и 11,1 % соответственно). Мужчины имели большее бремя факторов риска ССЗ, включая АГ, более высокий уровень ОХС и распространенность курения, чем женщины (все $p < 0,001$). Среди традиционных факторов риска ССЗ курение и АГ имели самый высокий риск ПАР в целом и среди обоих полов, за ними следовали липидные нарушения. ПАР по шкале активности заболевания и серопозитивности были сопоставимы по величине с ПАР по липидам. В общей сложности 70 % событий ССЗ были связаны со всеми факторами риска ССЗ и характеристиками РА вместе взятыми (отдельно 49 % факторов риска ССЗ и 30 % характеристик РА [104].

Наличие серопозитивности РФ и АЦЦП может влиять на сам патогенез РА, ухудшать его течение и определять наличие большего количества факторов риска развития ССЗ. РФ является существующим диагностическим маркером РА. Однако и он имеет ограничения, связанные с диагностикой РА [50], включая низкую чувствительность в 60 % и специфичность в 85 %. Кроме того, РФ был

обнаружен и при заболеваниях, не связанных с РА, что препятствует его точной диагностике ССЗ. Поэтому для повышения эффективности диагностики РА используется АЦЦП [243].

Так, по данным López-Longo FJ et al, у 71 % больных РА позитивных по АЦЦП с уровнем более 25 Ед/мл чаще обнаруживалась ИБС (6,5 % против 2,6 %, ДИ 1,17–5,65, ОР 1,72), по АЦЦП отрицательными больными РА. Так же чаще определялось количество случаев СС смерти (11,2 % против 6,8 %, ОР 1,72). Мультивариантный анализ этого исследования показал, что наличие уровня АЦЦП более 500 Ед/мл является независимым предиктором развития ИБС при РА [220].

В исследовании «TOMORROW study» среди включенных 200 пациентов с РА и 200 больных без РА была показана высокая распространенность любых каротидных бляшек (47,0 % против 36,1 %, $p = 0,027$). При этом тяжелые АСБ чаще встречались у пациентов с РА и ассоциировались с высоким титром АЦЦП, значение которого было выше, чем у пациентов без АСБ ($315,8 \pm 454,1$ ЕД/мл, по сравнению с пациентами без РА ($165,7 \pm 281,1$ ЕД/мл; $p = 0,005$). Такое сочетание было расценено авторами как фактор риска развития тяжелых АСБ у пациентов с РА в сонных артериях [250].

Заключение подраздела

В настоящее время у пациентов с РА сохраняется повышенный риск развития ССЗ, обусловленный как повышенной распространенностью «традиционных» факторов риска СС, так и системного воспаления. Достижения в области противовоспалительного лечения частично снижают этот риск за счет уменьшения воспаления. В настоящее время скрининг (и лечение, при наличии показаний) факторов СС риска все еще остается недостаточным, что приводит к не диагностированным и нелеченым факторам риска. Пациенты с РА нуждаются в оптимальном контроле системного воспаления и обязательным регулярным скринингом факторов риска СС, чтобы снизить риск ССЗ до уровня общей популяции [114].

1.2 Определение структуры атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий у больных ревматоидным артритом методом ультразвукового дуплексного сканирования

Пациенты с РА имеют высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, причем относительный риск развития сердечно-сосудистого события примерно в два раза выше, чем у пациентов без РА [49]. Системное воспаление и факторы риска ССЗ связаны с быстрым прогрессированием атеросклероза, при этом факторы риска ССЗ могут изменять роль системного воспаления в определении прогрессирования ССЗ с течением времени [281; 313].

А ускоренное развитие атеросклероза при РА проявляется прежде всего наличием субклинического атеросклероза, а также наличием АСБ, прежде всего сонных артериях. Исследование именно этого сосудистого бассейна отмечено в рекомендациях EULAR 2015/2016 гг. именно для реклассификации ССР у больных РА. При этом АСБ сонных артерий определяется у 35 %, а гипертрофия артериальной стенки (ТИМ $\geq 0,6$ мм) — у 86 % пациентов РА. У большинства (68 %) наблюдался аномальный липидный профиль, характеризующийся снижением уровня ХС ЛВП и / или повышением индекса ОХС/ХС ЛНП, на который негативно влияла активность заболевания. Пошаговый бинарный логистический регрессионный анализ показал, что Фрамингемский показатель риска (OR = 1,155, 95 % CI : 1,002–1,332, $p = 0,046$) и СОЭ (OR = 1,148, 95 % CI : 1,015–1,299, $p = 0,028$) наиболее сильно предсказывали частоту и количество АСБ. Прогрессирование АСБ было значительно связано с исходно более высоким уровнем вЧСРБ, СОЭ и курением. При многофакторном регрессионном анализе ($p = 0,004$); вЧСРБ был связан с более высокой активностью заболевания ($r = 0,443$, $p = 0,016$), уровнем ХС ЛНП ($r = 0,544$, $p = 0,007$) и курением ($r = 0,384$, $p = 0,04$) [50; 262].

По мнению этих же авторов, сумма площадей всех АСБ в сонных артериях (общая площадь бляшек), может быть использована для оценки прогрессирования атеросклероза в наблюдательных исследованиях в когортах РА. Общая площадь

бляшек представляет собой количество каротидных бляшек является более сильным предиктором наличия коронарного атеросклероза, чем ТИМ [15; 19]. Измерение бляшек по непрерывной шкале повышает возможность количественной оценки влияния и взаимодействия факторов риска по сравнению с категориальной классификацией (наличие АСБ) [177].

К настоящему моменту известно, что у большинства пациентов с РА и умеренным риском ССЗ в соответствии с баллом систематической оценки ССЗ (SCORE) имеются АСБ в сонных артериях. Так, по данным Wah-Suarez MI et al, в анализ было включено 209 пациентов, 103 пациента с РА и 106 пациентов контроль. Двусторонние АСБ встречались более чем в два раза чаще при РА, чем в контрольной группе (15,5 % против 6,6 %). Односторонние АСБ чаще встречались в обеих группах, однако при РА превалировала гетерогенная структура АСБ. Распространенность повышенного с ТИМ была выше у пациентов с РА, причем с обеих сторон (справа 37,9 % против 15,1 %, $p = 0,00$; слева 43,7 % против 19,8 %, $p = 0,00$) [335].

По данным Guajardo-Jauregui et al, которые обследовали пациентов с РА и двусторонними АСБ в сонных артериях, при сравнении клинико-диагностических характеристик РА у пациентов с двусторонним каротидным атеросклерозом уровень вЧСРБ был выше (1,06 мг/дл против 0,64 мг/дл, $p = 0,012$), индекс DAS-28 был выше (3,83 против 3,05, $p = 0,023$), умеренная активность РА выявлялась чаще (70,0 % против 43,3 %, $p = 0,037$). А бинарная логистическая регрессия, включающая традиционные ФР ССЗ, показала, что активность заболевания является независимым ФР наличия двусторонних АСБ при РА. При этом средний возраст составил $61,98 \pm 6,82$ года по сравнению с $59,70 \pm 6,74$ года у пациентов с односторонним каротидным атеросклерозом ($p = NS$). При (ОР 3,18, 95 % ДИ 1,033–9,812, $p = 0,044$) [153].

В исследовании Corrales A. et al представлены факторы риска, определяющие наличие АСБ в сонных артериях у женщин с РА и сопутствующим низким риском ССЗ согласно индексу SCORE. В исследовании показано, что среди пациентов с РА со значением mSCORE ≥ 1 и < 5 , отражающим умеренный риск ССЗ, до 63 %

имели АСБ сонных артерий [101], каротидный атеросклероз был выявлен у 35 (24,3 %) женщин с РА [50]. Показана взаимосвязь между возрастом, ГИБП и уровнем ОХС, которые были независимо связаны с количеством АСБ в мультифакторном регрессионном анализе ОШ (95 % доверительный интервал) = 1,1 (1,07–1,24), $p < 0,0001$, 1,51 (1,05–2,17), $p = 0,03$ и 1,66 (1,00–2,73), $p = 0,04$ соответственно. Площадь под кривой (AUC) для оценки АСБ 0,807 ($P < 0,0001$), 0,679 ($P = 0,001$) и 0,599 ($P = 0,08$) для возраста, ОХС и ГИБП, соответственно. Оптимальное значение отсечки для прогнозирования наличия АСБ для возраста составило 49,5 лет с чувствительностью и специфичностью 74 % и 75 %, соответственно, а для ОХС — 5,4 ммоль/л с чувствительностью и специфичностью 63 % и 70 %, соответственно. Распространенность бляшек составила 37,5 % у пациентов ($n = 80$; 55,6 %) с возрастом $> 49,5$ лет и / или концентрацией общего холестерина $> 5,4$ ммоль/л по сравнению с 7,8 % у пациентов ($n = 64$; 44,4 %) с возрастом $\leq 49,5$ лет и / или концентрацией ОХС $\leq 5,4$ ммоль/л.

Таким образом, каротидный атеросклероз при РА независимо ассоциируются с частотой ССС среди пациентов с РА с низким прогнозируемым риском ССЗ по SCORE, особенно в возрасте $> 49,5$ лет или с концентрацией общего холестерина $> 5,4$ ммоль/л. УЗИ сонных артерий включено в стратегии стратификации риска ССЗ. И в 2015 г. в рекомендациях EULAR УЗИ исследование сонных артерий включено в рекомендации по снижению ССР при РА [56].

1.3 Периферический атеросклероз при РА

Хроническое воспаление играет важную роль в возникновении и прогрессировании периферического атеросклероза (ПА), а медиаторы воспаления, участвующие в этом процессе, схожи с теми, которые способствуют развитию ИБС [168; 174]. Существует несколько триггеров воспаления, включая традиционные ФР, которые оказывают проатерогенную роль, через воспалительный механизм. Курение и сахарный диабет, являющиеся самыми

сильными предикторами развития ПА [19; 43], способствующие развитию окислительного стресса, который прямо или косвенно усиливает воспалительные пути [131]. Воспаление также может быть фактором гипертонии, которой страдают около 80 % пациентов с РА [169]. Действительно, ангиотензин II вызывает выработку реактивных форм кислорода и экспрессию молекулы клеточной адгезии сосудов VCAM-1 эндотелиальными клетками. Ангиотензин II увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и моноцитарный хемоаттрактант протеин-1 артериальными гладкомышечными клетками [205]. Кроме того, дислипидемия может активировать воспалительные функции, изменяя окисление липопротеинов низкой и очень низкой плотности [175]. В 1998 г. Ridker et al. в проспективном исследовании «случай-контроль», проведенном среди внешне здоровых мужчин, включенных в программу Physician's Health Study, обнаружили, что относительный риск развития ПА значительно увеличивался с каждым возрастающим квартилем исходной концентрации СРБ так, что у мужчин в самом высоком квартиле ($> 2,1$ мг/л) риск был увеличен в два раза по сравнению с мужчинами в самом низком квартиле ($< 0,55$ мг/л). Примечательно, что этот результат не зависел от ИМТ, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и семейной истории преждевременного атеросклероза [279].

Связь между СРБ и риском ПА также была продемонстрирована у молодых здоровых женщин. В это мультицентровое, популяционное исследование «случай — контроль» было включено 212 женщин (средний возраст [\pm SD], $48,2 \pm 7,0$ лет) с ПА и 475 контроль. При этом повышенный уровень СРБ был связан с повышенной вероятностью развития заболевания периферических артерий (отношение шансов [OR] = 3,9; 95 % [ДИ]: 1,8–8,5 для женщин в третьем квартиле; OR = 3,1; 95 % ДИ: 1,4–6,8 для женщин в четвертом квартиле; оба сравнения с женщинами в первом квартиле) [81].

Все вышеизложенное помогает объяснить высокую вероятность наличия ПА у пациентов с системными воспалительными заболеваниями такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Однако связь ПА и РА менее оценена и изучена. Артрит суставов нижних конечностей затрудняет ходьбу и вызывает значительный дискомфорт. Больным с РА и ПА трудно ходить, подниматься по лестнице или выполнять другие обычные действия. Сопутствующие проблемы снижают функциональный статус пациентов. Одно исследование показало, что аномальные результаты доплерографии и пальце-брахиального индекса (ТВІ) связаны с замедлением скорости ходьбы. Более того, медленная скорость ходьбы является фактором риска стойкого и тяжелого ограничения движения нижних конечностей, госпитализации [321].

Оценка ассоциации РА и ПА нижних конечностей (ПА н/к) необходима для определения, факторов, связанных с развитием ПА н/к и какая подгруппа больных РА склонна к атеросклерозу периферических артерий. Проявления РА и ПА н/к могут оказывать пагубное влияние на уровень активности пациента и сопутствующее воздействие на заболеваемость и смертность. Как РА, так и ПА н/к ассоциируются с неоптимальным уровнем физической активности. При повышенной активности РА, тяжелых проявлениях заболевания и мультиморбидных проявлениях симптоматическое прогрессирование ПА н/к может усиливаться. Более того, симптоматическое прогрессирование ПА может усугублять течение самого РА. При РА и проявлениях ПА н/к распространенность перемежающей хромоты составляет 29 % [110]. Распространенность симптоматического ПА н/к при РА может циклически действовать на дальнейшее снижение уровня активности, проявляясь в дальнейшем ухудшении HRQOL и ФК. Понимание связи между этими двумя заболеваниями может способствовать раннему выявлению ПА н/к у пациентов с РА, что позволит проводить раннее вмешательство и предотвращать последующие осложнения [143; 206].

Однако к моменту 2020 г. в литературе работы по изучению взаимосвязи РА и ПА н/к крайне немногочисленны. Так, только в пяти исследованиях обсуждалась роль ПА н/к при РА. Одно из них было ретроспективным когортным исследованием, в котором изучалась частота встречаемости ПА н/к и его связь с РА. Авторы показали, что общая заболеваемость ПА н/к при РА составила 6,27 на

1 000 человеко-лет, а скорректированный показатель отношения рисков (ОР) — 1,73 (95 % ДИ 1,21–1,83). Риск развития заболевания достиг пика в течение первого года наблюдения (скорректированный ОР 2,42, 95 % ДИ 1,92–3,05) и снизился в течение четырех-, пятилетнего периода наблюдения (скорректированный ОР 1,45, 95 % ДИ 1,17–1,81). Риск развития ПА н/к в зависимости от пола был выше у женщин (скорректированный HR 1,80, 85 % ДИ 1,61–2,02), чем у мужчин (скорректированный HR 1,49, 95 % ДИ 1,21–1,83) [43; 209]. Кроме того, при увеличении количества факторов ССР ОР по ПА н/к увеличивается. Установлено, что заболеваемость ПА н/к связана либо с внесуставными проявлениями РА, либо с распространенностью сопутствующих заболеваний, либо с тяжестью РА, определяемой концентрацией СРБ или СОЭ и индексом DAS-28 [324]. Эти выводы позволили предположить, что манифестация РА большей тяжести и хронического течения повышают предрасположенность пациентов с РА к развитию ПА н/к. В исследование Tehan P. E. et al были набраны больные РА в стадии ремиссии, и оно не показало различий в сосудистых исходах по сравнению с контрольной группой [321]. Аль-Кааби и др. сообщили о 25 % распространенности ПА н/к у пациентов с РА и 2,5 % распространенности среди здоровых лиц контрольной группы ($p = 0,007$) в рамках использованной нескорректированной модели [62].

1.4 Особенности и значение структуры АСБ при РА

По данным литературы, частота выявления каротидных АСБ у пациентов с РА выше, чем в общей популяции, и при этом с учетом наличия воспалительного компонента АСБ при РА часто «уязвимы» и значит нестабильны. В связи с чем определение структуры АСБ, ее дифференциация представляется особенно важным.

Наличие АСБ сонных артерий в общей популяции тесно связано с развитием сердечно-сосудистого события (ССС). При этом состав бляшки имеет важное значение, так как ССС следует за разрывом бляшки. Уязвимая АСБ

характеризуется тонкой фиброзной шапочкой, большим липидным ядром, меньшим количеством коллагена, изъязвлением, некальцификацией, внутрибляшечными кровоизлияниями и воспалительной инфильтрацией [164; 167].

Во многих исследованиях оценка уязвимости бляшек была проведена с помощью ультразвуковых методов и представлена как эхоплотность и площадь каротидной АСБ. Взаимосвязь уязвимости бляшки к медиане шкалы Gray-Scale Median (GSM) была описана El-Barghouty et al [121].

Показано, что при высоком содержании липидов и геморрагий, как установлено гистологически, по данным аутопсий, АСБ имели низкий GSM, тогда как бляшки с высоким фиброзным содержанием имели высокий GSM [114].

В общей популяции гипоэхогенные АСБ были связаны с повышенным риском инсульта, что в дальнейшем признано независимым предиктором ССС [261].

Таким образом, эхогенность признана важным фактором в определении риска будущих неврологических событий, а в сочетании с размером АСБ используются для прогнозирования ССЗ в общей популяции [261]. В недавней публикации, 574 пациента с бессимптомным АСБ были прослежены с помощью УЗИ сонных артерий в течение 6 и 9 месяцев; эхоплотность, оцененная с помощью УЗИ и GSM, была показателем нестабильности бляшки и связана с риском неблагоприятных ССС, а изменение эхогенности предсказывало исход ССЗ [273]. Более того, уязвимость или нестабильность АСБ может быть генерализованным процессом, т. е. может существовать одновременно в нескольких участках сосудистого русла. Таким образом, состояние АСБ может быть связано со статусом бляшек в других артериях. Следовательно, важно оценивать как размер, так и состав АСБ [285].

У пациентов с РА в два-три раза больше АСБ в сонной артерии по сравнению с по сравнению с общей популяцией. Имеются ограниченные данные о составе АСБ при РА. Недавний проспективный анализ по 599 пациентам с РА без предшествующих заболеваний СС подтвердил, что ТИМ сонной артерии и

наличие АСБ независимо предсказывали будущий ОКС. Частота новых ОКС была в 2, 3 раза и в четыре раза выше при одностороннем и двустороннем коротидном атеросклерозе соответственно, по сравнению с пациентами без ИМ. Эти результаты указывают на ассоциацию между характеристиками каротидных и коронарных АСБ. Возможное объяснение повышенной частоты коронарных событий у пациентов РА объясняется наличием большего количества АСБ и, таким образом, наличием более высокого риска развития ССС. Другая патогенетическая возможность заключается в том, что АСБ имеют более высокую уязвимость к разрыву при РА по сравнению с пациентами без РА, за счет воспалительного компонента [123]. По данным Semb et al, большее количество АСБ сонных артерий при РА, и превалирование у пациентов с активным РА более уязвимых АСБ, по данным УЗИ, по сравнению с РА в стадии ремиссии. Эти данные определяют важность верификации атеросклероза в каротидном бассейне с определением количественно-структурных характеристик АСБ с учетом их прогностического значения [297].

1.5 Значение определения субклинического атеросклероза при РА

Субклинический атеросклероз предшествует ССЗ, а увеличение толщины интимы (ТИМ), измеряемой с помощью ультразвука, считается ранним признаком генерализованного атеросклероза [123; 305]. Ранее было показано, что у пациентов с установленным РА имеется преждевременный атеросклероз, определяемый по увеличению ТИМ общей сонной артерии (ОСА) по сравнению с контролем [65; 185].

Ускоренное развитие атеросклероза при РА связано как с традиционными ФР, так и с хроническим воспалительным статусом, определяющим продукцию различных медиаторов воспаления. Несмотря на то что молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи РА и развития атеросклеротических бляшек, недостаточно хорошо изучены, патогенез прогрессирования атеросклероза у пациентов с аутоиммунными заболеваниями активно изучается для лучшего понимания оси «воспаление — атеросклероз» в этой группе пациентов, поскольку

это один из наиболее актуальных вопросов современной ревматологии [263]. Поэтому наряду с рутинной оценкой суммарного ССР по шкале SCORE $\times 1,5$ у пациентов с активным течением РА целесообразно проводить углубленное обследование для выявления доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы и мониторинг данных параметров, начиная с первых месяцев развития заболевания. Применение УЗИ ОСА уже при низком ССР у больных РА позволяет выявить субклинический атеросклероз на более ранних стадиях [9; 22].

В то же время стратификация сердечно-сосудистого риска при РА по-прежнему остается серьезной проблемой. Недостаточная прогностическая ценность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и шкал риска, а также высокая частота субклинического атеросклероза приводят к недооценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА [102]. Использование в клинической практике ультразвукового измерения ТИМ сонных артерий значительно улучшило стратификацию ССР [251]. Превазирование АСБ при РА на любой стадии развития заболевания и степени активности отмечено во много исследованиях. В исследовании Gerasimova et al АСБ сонных артерий чаще наблюдались у больных РА (27 %) с низким ССР, чем в контрольной группе (17 %), $p = 0,03$. Каротидный атеросклероз был выявлен у 50 % мужчин и 24 % женщин, $p < 0,01$. Частота каротидных АСБ у больных РА с низким ССР не зависела от стадии и активности заболевания. У больных РА была выявлена взаимосвязь между ТИМ и возрастом ($R = 0,48$), величиной ССР, оцененного по шкале QRISK3 ($R = 0,36$), уровнем оХС ($R = 0,28$), ЛНП ($R = 0,18$), систолического АД ($R = 0,37$) и диастолического АД ($R = 0,38$), $p < 0,05$ во всех случаях. В контрольной группе была установлена аналогичная взаимосвязь с возрастом ($R = 0,41$), концентрацией оХС ($R = 0,22$), ХС ЛНП ($R = 0,26$), уровнями сАД ($R = 0,18$) и дАД ($R = 0,23$), $p < 0,05$ во всех случаях [136].

Таким образом, было показано, что хроническое системное воспаление играет важную роль в ускорении атерогенеза при аутоиммунных заболеваниях. Воспаление может оказывать прямое влияние на развитие атеросклероза или косвенно усиливать действие традиционных СС факторов риска. Вместе с тем

маркеры и медиаторы воспаления, такие как молекулы адгезии VCAM и ICAM, продуцируемые синовиальными фибробластами, играют важную роль в поддержании воспаления, способствуя рекрутированию и адгезии циркулирующих воспалительных клеток к эндотелию и, следовательно, их экстравазации в месте воспаления и повреждения ткани [217; 331; 338].

Поэтому ультразвуковое сканирование сонных артерий согласно Кардиоваскулярной профилактике РКО 2022 г. рекомендовано проводить пациентам с РА с различным риском ССЗ в качестве рутинного обследования в общеклинической практике [8].

1.6 Контраст-усиленное УЗИ сонных артерий при РА

Эхогенность бляшек сонной артерии, как показывают результаты цветного доплеровского исследования, может быть использована как маркер их уязвимости [353]. Для диагностики и прогнозирования инсульта принято оценивать степень стеноза сонной артерии, однако следует учитывать и особенности морфологии бляшки [181].

Долгое время считалось, что именно изъязвление АСБ служит главной причиной развития инсультов при заболеваниях ВСА. Между тем предполагается, что воспалительные изменения и процессы неоваскуляризации бляшки ведут к ее разрыву [7]. Четкая визуализация и определение таких признаков нестабильности АСБ, как изъязвление и неоваскуляризация, обладают прогностической ценностью. Примерно 25–50 % всех случаев инсульта вызвано нестабильной АСБ, расположенной в сонных артериях [7; 319]. Свойство контрастно-усиленного УЗИ контрастировать и подсчитывать характеристики не только макроциркуляторного, но и микроциркуляторного русла вплоть до капиллярной перфузии, что дает дополнительные возможности при оценке нестабильности бляшки посредством измерения степени неоваскуляризации внутри атеросклеротической бляшки [7; 316].

Для УЗИ с контрастным усилением применяется специальное, состоящее из микропузырьков вещество, использовавшееся еще в 1968 г. Из-за своего размера микропузырьки не могут пройти через стенку сосуда, поэтому они циркулируют в пределах сосудистого русла. Эхогенность микропузырьков обусловлена большим значением акустического импеданса по сравнению с жидкостью, в которой они распространяются, и их способностью поглощать и отражать УЗ-сигнал. Отраженное звуковое поле, таким образом, содержит различные гармоники частоты возбуждения, что делает сигнал от микропузырьков отличным от сигналов окружающих его тканей [7; 116; 319]. Микропузырьки первого поколения были наполнены обычным воздухом и выводились легкими из кровотока слишком быстро, не обеспечивая достаточной продолжительности контрастирования, поэтому не существовало возможности полноценно описать характер поражения сонных артерий. Спустя некоторое время создали эхо-контрастное вещество с более длительным периодом нахождения его в сосудистом русле. SonoVue и Sonazoid — это второе поколение контрастных веществ. Их пузырьки диаметром 1–10 мкм содержат менее растворимый газ — перфторбутан или сульфургексафлурид, находящийся в оболочке из фосфолипидов или альбуминов. Этим обусловлена их большая устойчивость *in vivo*, позволяющая контрастировать сосуды с низкой скоростью кровотока, как, например, новообразованные сосуды атеросклеротических бляшек. Контрастное вещество с микропузырьками вводится внутривенно [7; 9]. Исследований о применении указанной методики УЗИ каротидных артерий у больных РА в литературе не представлено. Однако необходимость его проведения именно у данной категории пациентов представляется особенно важной в связи с наличием хронического воспаления и большого количества уязвимых бляшек у больных РА.

Заключение подраздела

Применение данного метода в клинической практике может расширить возможности прогнозирования осложнений атеросклероза СА благодаря обеспечению лучшего понимания патогенетических механизмов процесса. В

целом контрастно-усиленное и УЗИ сонных артерий может помочь определить пациентов, у которых АСБ наиболее уязвимы и, следовательно, имеют большую вероятность разрыва, ведущего к развитию ССО [7; 47].

1.7 Клинико-диагностические особенности ИБС при ревматоидном артрите

1.7.1 Эпидемиологические аспекты ИБС при РА

РА ассоциируется с повышенным риском ИБС. В проспективных когортных исследованиях ОР ИМ при РА составил 1,7 и 2,0, а данные мета-анализов оценивают стандартизированный коэффициент смертности от ИБС между 1,59 и 1,77 [215; 313]. Анализ имеющейся литературы показал, что РА сопровождается повышенной заболеваемостью и смертностью от ССЗ. Так, в обзоре, включавшем 91 618 пациентов, на долю ССЗ пришлось 39,6 % всех смертей [312]. Мета-анализ, включающий 111 758 пациентов, выявил 50 %-ный повышенный ССС риск смерти, причем на долю ИБС и церебральные сосудистые события приходится 59 % и 52 % повышенного риска соответственно [75].

Другой мета-анализ, включивший в себя 14 обсервационных исследований подтвердил, что СС риск повышен у пациентов с РА на 48 %, риск развития ИМ и инсульта повышен на 68 % и 41 % соответственно, а риск развития застойной СН повышен на 87 % [76]. Эти данные подтверждаются проспективным популяционным когортным исследованием конечных точек ССЗ при РА, которое показало, что частота (по скорректированному коэффициенту) заболеваемости и коронарной смерти без предвестников (1,60), сердечной недостаточности (1,61), остановки сердца (2,26), заболеваний периферических артерий (1,36) была выше, и ниже частота стабильной стенокардии (коэффициент опасности: 0,83) по сравнению с общей популяцией. Частота развития СС событий у пациентов с РА повышена в 2 раза и сопоставима с таковой у пациентов с СД [265].

Большинство популяционных исследований получены в основном из европейских и североамериканских когорт пациентов. Недавнее кросс-секционное

исследование на китайской когорте пациентов показало примерно двукратное увеличение риска ССЗ, ИБС и инсульта у больных РА по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу [355]. В целом у пациентов с РА наблюдалась повышенная смертность от всех причин, но возрастные коэффициенты указывают на превалирование среди пациентов моложе 45 лет от болезней органов дыхания и кровообращения [342].

1.7.2 Особенности патогенеза ИБС при РА

Системное воспаление при РА в основе своей вызывает активацию эндотелия, за счет инициации клеточной экспрессии хемокинов и молекул адгезии, которые усиливают миграцию лейкоцитов в синовиальную оболочку и интиму сосуда. Все это вместе способствует дальнейшему привлечению нейтрофилов и, как следствие, активацию эндотелия и распространение местного воспалительного процесса [130; 260]. Вместе с тем Т-хелперные клетки выделяют интерферон-гамма (IFN- γ), который, наряду с ФНО α и ИЛ-17, вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, ухудшая антитромботические свойства эндотелиальных клеток [82; 208]. Так же увеличивается синтез провоспалительных цитокинов таких как, как ФНО α , ИЛ-17, ИЛ-6 и ИЛ-1 β , уровень которых повышается как при РА, так и при ИБС. Однако при РА их уровень выше. Эти цитокины связаны с активацией эндотелиальных клеток, что формирует паннус в полости сустава и играет роль в патогенезе ССЗ, связанных с атеросклерозом [211; 236].

При РА на фоне хронического воспаления АСБ становятся особенно нестабильными и уязвимыми к разрыву, при этом ФНО α и ИЛ-17 ухудшает синтез оксида азота и синтез тромбомодулина, что наряду с повышенным уровнем ИЛ-1, увеличивает выработку тканевого фактора активатора фибриногена. При этом ИЛ-6 повышает уровень фибриногена, а сигнальные пути рецептора этого цитокина играют первичную роль в развитии ИБС. Все вышеизложенное является результатом наличия хронического воспаления, что создает условия для усиления гиперкоагуляции и развитие ССО [74; 180]. В последнее десятилетие результаты

многочисленных исследований по таргетной терапии РА подтверждают ведущую роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ССО при РА. Например, блокирование ФНО α улучшает эндотелий-зависимую функцию сосудов у пациентов с РА. В исследовании CANTOS было показано, что пациентов с ИБС, анти-ИЛ-1 β терапия значительно снижала частоту последующих событий СС, независимо от снижения уровня липидов [277]. Кроме того, ингибирование рецепторов ИЛ-6 уменьшало воспалительную реакцию и высвобождение тропонина-Т после острого ИМ [198].

Доказано, что помимо прямого проатерогенного воздействия, ФНО α и ИЛ-17 усиливают инсулинорезистентность, изменяют уровень и функцию липидов и усиливают окислительный стресс. ИЛ-17 также влияет на кардиомиоциты вызывая воспаление и апоптоз, что приводит к ремоделированию миокарда вследствие повышенной активности сердечных фибробластов и выработки коллагена. Эти процессы способствуют развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности при РА [44; 320; 356]. Повышенные концентрации цитокинов связаны с субклинической ХПН как фактора риска развития ИБС у пациентов с РА [50]. Также повышение маркеров воспаления, таких как ИЛ-6, сывороточного амилоида А (SAA), VCAM 1, E-селектина, ФНО α и миелопероксидазы, чаще определяются при РА. При этом концентрации ИЛ-6 и ФНО α коррелировали с высокими показателями коронарного кальция независимо от факторов ССР. Кроме того, по данным Rho YN et al, повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с более высокими уровнями показателей эндотелиальной дисфункции и VCAM-1 [109; 275]. Danesh J et al проанализировали генетические данные и данные о биомаркерах человека, полученные от более чем 200 000 пациентов в совместном мета-анализе. Было показано, что длительно существующие повышенные уровни ИЛ-6 связаны с риском ИБС примерно так же сильно, как и традиционные факторы риска развития ССЗ, но причинно-следственная связь остается неясной. Эти данные подчеркивают потенциальную значимость иммунологических нарушений, опосредованных ИЛ-6, в развитии ИБС как аутоиммунных заболеваний, так и без них [109].

РА и другие системные воспалительные заболевания ассоциируются с особым типом ДЛП, характеризующейся высоким уровнем ТГ и низким уровнем липопротеидов низкой плотности ХС ЛНП и ХС ЛВП. При этом при РА отмечается увеличение СС риска. В литературе это явление называется «липидный парадокс» и объясняется тем, что низкий уровень липопротеинов связан с воспалением, которое независимо ассоциируется с ССО. При этом низкий уровень липопротеинов связан с повышением СОЭ и СРБ. Более того, клинически значимая часть ХС ЛВП имеет измененную структуру и таким образом, усиливает окисление ХС ЛНП, делая ЛП более атерогенными [228; 330]. В связи с этим при РА риск ССЗ связан с более низкими, чем ожидалось, уровнями ОХС и ХС ЛНП, что приводит к его недооценке. Низкий уровень ОХС может отражать хроническое воспаление и ассоциироваться с высоким уровнем триглицеридов [210].

1.7.3 Диагностика, факторы риска ИБС при РА

Клиническая картина ИБС у больных с РА отличается от пациентов без аутоиммунных заболеваний. Так, при РА в пять раз выше вероятность нераспознанного ИМ, определяемого по характерным изменениям ЭКГ. При РА чаще отмечается внезапная сердечная смерть и имеет место встречаемость ИМспST, что сопровождается более высоким уровнем тропонина, большим количеством осложнений в стационаре и более высокой краткосрочной смертностью после первого острого ИМ или инсульта. Кроме того, данные скандинавского регистра показали, что начало РА ускоряет развитие ИБС. Результаты исследования не смогли обнаружить повышения частоты встречаемости ИБС, ИМ или стенокардии до появления симптомов РА. По данным регистра, ОР для ИБС в целом составил 1,0 (95 % ДИ 0,9–1,1), ОР для ИМ составил 1,0 (95 % ДИ 0,9–1,1), а ОР для стенокардии составил 1,0 (95 % ДИ 0,9–1,2) [173; 227]. Кроме того, обзор схем лечения ОКС и исходов среди пациентов с РА выявил не только более высокий уровень летального исхода при

ОКС, но и то, что эти пациенты реже получали коронарное вмешательство. С другой стороны, McCoy SS et al, по результатам исследования когорты населения округа Олмстед, штат Миннесота, за период 1979–2009 гг. отметили, что исходы оперативного лечения ИБС сопровождались увеличением смертности и частоты повторной ишемии у пациентов с РА по сравнению с пациентами без РА ОР: 0,41; 95 % CI: 0,13, 1,31; $p = 0,13$. При этом пятилетний риск СС смерти был также выше у больных РА ($57 \% \pm 6 \%$) против ($36 \% \pm 4 \%$) без РА $p = 0,036$ [235]. По данным Karrouzas GA et al, при исследовании коронарного русла методом компьютерной томографии у больных РА чаще обнаруживалось значимое одно-, двух- и трехсосудистое поражение КА.

При этом умеренная активность заболевания РА ($DAS-28 \geq 3,2$) ассоциировалась с некальцифицированной коронарной бляшкой. Кроме того, отмечена ассоциация между каротидным атеросклерозом и развитием ОКС. Это может указывать на то, что выявление АСБ в сонных артериях является потенциальным прогностическим признаком для оценки риска развития ИБС и ССЗ у пациентов с РА [187]. В ретроспективном анализе Mantel Å et al оценивалась когорта из 1 135 человек с распространенным РА и в когорта из 3 184 сопоставимых лиц из общей популяции-контроль. Показано, что при РА чаще наблюдалась внезапная ССС, ИМспST, более высокий уровень тропонина и более высокая частота внутрибольничных осложнений по сравнению с контролем. Так отношение рисков развития ССС в период первых 7 дней после ОКС составил 1,65 [95 % CI 1,32–2,08]; 30-дневный 1,57 [95 % CI 1,30–1,89]). При этом клиника стенокардии, ХОБЛ, тромбоэмболические осложнения чаще отмечались у больных контрольной группы. АГ превалировала у больных РА [227]. Подобно тому, как высокая активность заболевания РА была связана с повышенным риском субклинического атеросклероза, несколько исследований продемонстрировали, что высокая активность РА связана с повышенным риском развития ИБС [32]. Так, снижение на 10 пунктов клинического индекса активности заболевания (CDAI) приводило к снижению совокупного ССР на 21 %. При этом эффект активности заболевания может быть кумулятивным, так

как увеличение СС риска связано с продолжительностью РА более 10 лет. Эти данные свидетельствуют о том, что продолжительность и тяжесть заболевания влияют на риск развития ИБС при РА [315].

В 2015 г. была выпущена расширенная шкала риска — ревматоидный артрит (ERS-RA). В проекте использовались данные Консорциума ревматологических исследователей Северной Америки (CORRONA), крупнейшего в США регистра РА, для оценки вновь диагностированного РА. Пациентов без ССЗ обследовали на наличие всех возможных традиционных и связанных с РА факторов риска СС. Среди факторов такие как возраст, пол, диабет, гиперлипидемия, гипертония и курение, факторы, связанные с РА, такие как уровень активности заболевания, степень функционального ограничения подвижности суставов, продолжительность РА, наличие подкожных узелков, эрозий суставов на рентгенограмме, маркеров серопозитивности [3], любое использование кортикостероидов или DMARDS, и текущее использование метотрексата, НПВС или ингибиторов ФНО α , физическая активность, индекс массы тела, семейный анамнез раннего ИМ и прием аспирина. Период наблюдения в целом составил в среднем 2,9 года. Исследователи пришли к выводу, что вместо того, чтобы умножать или вводить поправочный коэффициент индекс ССР SCORE необходимо использовать методы визуализации, которые полезны для определения риска СС с высокой чувствительностью и специфичностью. Идеальный инструмент визуализации мог бы обеспечить: точное прогнозирование смертности от СС, раннее субклиническое выявление атеросклероза [125]. Целью другого когортного исследования, проведенного на китайской популяции больных с РА, было изучить распространенность и факторы, влияющие на развитие коронарной атеросклеротической болезни сердца у пациентов с РА за последние 10 лет. В период с 1 января 2009 г. по 20 марта 2019 г. было отобрано 5 426 пациентов с РА, а 1 483 пациента с остеоартритом (ОА) были выбраны в качестве контрольной группы. Оценивались основные клинические параметры, лабораторные показатели, распространенность ИБС и связанных с ней осложнений, терапия. Было показано, что не было выявлено

гендерных различий в распространенности ИБС при РА (мужчины 32,1 %, 321 / 1000 против женщины 32,3 %, 323/1000; $\chi^2 = 0,02$, $P = 0,90$). Показатели распространенности ИБС, гиперлипидемии и АГ у больных РА значительно увеличились за последние 10 лет ($\chi^2 = 115,67, 129,41, 193,81$, все $P < 0,01$), в то время как распространенность СД значительно снизилась после 2014 г. ($\chi^2 = 29,99$, $P < 0,01$). После сопоставления показателей предрасположенности 1:1 по возрасту и полу не было выявлено существенной разницы в распространенности ИБС между пациентами с РА и ОА ($P = 0,74$). Уровни СОЭ, СРБ, рецептора интерлейкина 2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ХС ЛНП, РФ, АЦЦП, D-димера, фибриногена, мВКФК были значительно выше у пациентов с РА, чем у пациентов с остеоартритом (ОА), в то время как уровни креатинкиназы (КК) и уровень глюкозы в крови были значительно ниже, чем у пациентов с ОА (все $P < 0,05$). При сравнении групп пациентов РА с и без ИБС уровни СОЭ, СРБ, ОХС, ХС ЛНП, ТГ, параметры серопозитивности РФ, АЦЦП, фибриноген, уровень глюкозы и мочевой кислоты в крови были выше у больных РА с ИБС, в то время как уровни ХС ЛВП был ниже у больных РА без ИБС [268]. Таким образом, результаты этой работы подтвердили результаты ранее опубликованных исследований, что воспалительные маркеры, параметры серопозитивности, липидные нарушения могут определять наличие ИБС при РА. Причем при сравнении двух групп больных с воспалительными артритами отмечено, что РА характеризуется повышенными уровнями иммуновоспалительных маркеров и увеличением ХС ЛНП [268].

Заключение подраздела

РА является заболеванием, с высоким риском развития ССО, таких как ИБС. Однако к настоящему времени нет четко определяющих факторов риска клинических или лабораторных определяющих ее развитие. Диагностика ИБС в этой когорте пациентов затруднена из-за нарушения подвижности суставов, что наряду с отсутствием клинической симптоматики создает условия для несвоевременной диагностики данного заболевания. Стратификация сердечно-

сосудистого (СС) риска рекомендуется в европейских руководствах для пациентов с высоким и очень высоким риском СС для начала профилактической терапии. В идеале такая оценка должна проводиться сразу после постановки диагноза РА и как часть постоянного долгосрочного наблюдения за пациентами, чтобы улучшить результаты их лечения. Профиль риска при РА отличается от общей популяции и плохо оценивается с использованием обычных клинических алгоритмов риска ССЗ, особенно у пациентов, оцененных как промежуточный риск ССЗ. Таким образом, неинвазивные методы визуализации могут играть важную роль в улучшении оценки риска. Тем не менее в настоящее время имеется очень мало прогностических данных, характерных для пациентов с РА, которые могут помочь клиницистам в стратификации риска с использованием этих методов визуализации. Имеются обоснованные доказательства использования УЗИ сонных артерий у пациентов с промежуточным риском смертности от ССЗ с использованием клинических алгоритмов риска ССЗ. Новые методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография сердечно-сосудистой системы и КТ, позволяют еще больше улучшить стратификацию риска. Однако данные о комплексе визуализирующих диагностических методов в оценке наличия ИБС и тяжелых исходах ССЗ в настоящее время отсутствуют [127].

1.8 Факторы прогрессирования атеросклероза при РА

Прогноз при РА определяется не столько хроническим артритом, сколько сопутствующими заболеваниями, особое место среди которых занимает кардиоваскулярная патология, связанная с атеросклерозом. В метаанализе проспективных исследований было показано, что риск ССлетальности у больных РА на 48 % выше, чем в общей популяции [34]. Метаанализ данных больших когортных исследований за последние 50 лет показывает, что риск сердечно-сосудистой смерти при РА повышен на 50 % по сравнению с общей популяцией [84; 248; 298], причем ведущей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания. Относительный риск развития ССО при РА по сравнению с общей

популяцией составляет от 1,4 до 3,69, а риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при поправке на другие факторы риска (ФР), в два раза выше. По результатам исследования, включившего более 10 тыс. пациентов РА показано, что риск развития ИМ при этом заболевании так же высок, как и при СД 2-го типа [60]. В рекомендациях по лечению пациентов с дислипидемиями, выпущенных в 2016 г. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по борьбе с атеросклерозом, впервые был выделен раздел, посвященный коррекции липидного обмена при аутоиммунных заболеваниях. В нем указывается, что РА ассоциирован с развитием атеросклероза, ССЗ и развитием преждевременной смерти по сравнению с общей популяцией [256]. А в рекомендациях Европейского общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике от 2021 г. отмечено, что наилучшие доказательства того, что хроническое воспаление увеличивает риск ССЗ, имеется для РА, который увеличивает риск ССЗ примерно на 50 % сверх установленных факторов риска [122]. Было установлено, что распространенность сердечно-сосудистых ФР у больных РА выше, чем в популяции в целом, что может рассматриваться как причина высокого риска развития ССЗ при этом заболевании. В настоящее время нерешенным остается вопрос, какие из ФР вносят наибольший вклад в развитие атеросклероза при РА. Считается, что основной причиной более раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных РА является сочетанное влияние развития ССЗ и системного воспаления [50; 84; 104]. В связи с этим обсуждается роль хронического воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений, так как риск ССО повышен у больных РА без этих ФР [58]. В ряде исследований показано, что контроль АД и уровня липидов плазмы крови существенно влиял на риск развития ССЗ. Так, в исследовании Rho YH (2009), у 169 больных РА на фоне противоревматической терапии было выявлено повышение среднего уровня ХС ЛВП с 42 до 50 мг/дл, снижение уровня среднего диастолического АД с 76 до 72 мм/рт. ст. и уровня ХС ЛНП со 116 мг/дл до 104 мг/дл. Исследование было одномоментным, плацебо-контроль терапии отсутствовал [294]. Одновременно с этим, в недавнем контролируемом

исследовании, в котором 550 больных РА наблюдались в течение 2 лет, показано, что прием метотрексата ассоциируется с повышением уровня ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ [274]. Ранее было показано, что выраженное воспаление в сосудистой стенке, характерное для РА, создает предпосылки для более частого выявления атеросклеротического поражения артериальной стенки в различных сосудистых бассейнах. Хотя механизмы, ускоряющие прогрессирование атеросклероза при РА, до конца не ясны, обсуждается участие различных медиаторов воспаления: С-реактивного белка (СРБ), неоптерина, ФНО, различных цитокинов [162; 283]. Показано, что высокие уровни ФНО α и интерлейкина (ИЛ) 1 и 6 типов также ассоциированы с выявлением атеросклероза сонных и коронарных артерий [39]. Данные различных исследований указывают на особую роль ИЛ-6 в атерогенезе при РА [257]. Предполагается, что увеличение уровня этого показателя более адекватно отражает риск множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем повышение концентрации вчСРБ [246]. Прогрессирование атеросклероза с оценкой состояния артериальной стенки различных сосудистых бассейнов при РА в настоящее время изучено недостаточно. Чаще всего в литературе констатируется развитие того или иного ССО. При этом конкретных данных инструментального обследования в плане реальной оценки динамики атеросклеротического процесса приводится недостаточно. По данным исследования, включающего 105 больных РА, которым выполнено ультразвуковое исследование сонных артерий, за период наблюдения (5 лет), отмечено увеличение ТИМ, что реже встречалось у больных с более низкой активностью заболевания, а также у больных РА, принимавших метотрексат [57], что не подтвердилось в другом недавнем исследовании в предотвращении прогрессирования атеросклероза при РА [69]. В этом исследовании 139 больных РА и столько же больных без РА, с ИБС и АСБ в сонных артериях, которые исходно и через три года прошли ультразвуковое обследование сонных и бедренных артерий. Отмечено, что у больных РА, находящихся на противоревматической терапии, реже отмечалось увеличение ТИМ на 50 % и появление АСБ в сонных артериях, что, вероятно, связано с

хорошим эффектом терапии — большинство больных достигли низкой активности заболевания на фоне лечения [69]. Однако применение препаратов базисной терапии РА и генноинженерных биологических препаратов (ГИБП) не обнаружило различий по влиянию на прогрессирование атеросклероза у данной когорты пациентов [69]. В настоящее время вклад факторов, связанных с РА, в развитие ССЗ изучается. По данным группного исследования, которое включало 5 638 больных РА без признаков ССЗ из 13 ревматологических центров мира, десятилетний кумулятивный риск развития ССЗ у мужчин составил 20,9 %, у женщин — 11,1 %. Период наблюдения составил 5,8 года. В этой большой международной когорте пациентов с РА 30 % сердечно-сосудистых событий были связаны с характеристиками основного заболевания: индексом DAS-28, серопозитивностью [104]. В недавних исследованиях так же изучалось в динамике поражение коронарных артерий при РА, для чего использовали томографические методы. В частности, в работе 2017 г. 49 больным РА в течение 10 лет определяли коронарный кальциевый индекс исходно и в конце наблюдения. Было показано, что увеличение кальциевого индекса зависело от возраста, наличия АГ и степени ее компенсации, от наличия ожирения. А в другом исследовании представлены результаты пятилетнего наблюдения пациентов с ИБС и воспалительными заболеваниями суставов, в том числе и РА, находящихся на терапии статинами. У них при достижении уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л отмечено снижение прогрессирования атеросклероза в виде уменьшения индекса кальцификации АСБ с изменением структуры бляшки и уменьшением объема мягких / смешанных АСБ в КА по данным компьютерной контрастной томографии [50; 216]. В исследовании, результаты которого появились недавно, у больных РА показана корреляция роста кальциевого индекса с мужским полом, АГ и низким уровнем ТГ [326; 327]. Следует отметить, что «золотым стандартом» в изучении прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях является коронароангиография (КАГ), однако в литературе такие работы немногочисленны. Вместе с тем к настоящему моменту сформировалось представление о иммуновоспалительном механизме развития атеросклероза при

РА. Однако и липидная составляющая этого процесса так же имеет значительный вес. Накоплены многочисленные данные о влиянии базисной и болезнь модифицирующей терапии, в том числе и применение ГИБП, на динамику липидного профиля у больных РА. Однако не определены конкретные факторы риска, иммуновоспалительные параметры, показатели активности самой болезни, эффекты проводимой терапии, которые приводят к прогрессированию атеросклеротического процесса при РА и способствуют увеличению смертности от ССЗ [105]. Поэтому представляется особенно важным получение данных комплексного динамического наблюдения за больными РА с факторами развития ССО. Высокая смертность от развития ССО при РА не в последнюю очередь вызвана с ускоренным прогрессированием атеросклероза, развитием хронической сердечно-сосудистой недостаточности и формированием так называемого ренокардиального континуума. Ю. Н. Горбунова и соавт., которые анализировали кардиоваскулярный риск у больных, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», сообщают, что кардиальная патология была основной причиной летальности у 40 % больных РА [10; 23]. Приведенные данные позволяют однозначно утверждать, что сегодня мы не можем расценивать атеросклероз как внесуставное проявление РА, в основе прогрессирования которого лежат основные факторы патогенеза заболевания: иммуновоспалительные нарушения, факторы развития атеросклероза, липидные параметры, которые могут быть следствием противоревматической терапии [11; 49].

Заключение. Развитие АССЗ при РА связано с активностью заболевания, системным воспалением, традиционными факторами риска развития ССЗ и парадоксальным снижением уровня липидов при высокой воспалительной активности. Ревматоидный синовит и нестабильная АСБ имеют общие воспалительные патофизиологические механизмы, такие как экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО α и ИЛ-6. Повышенный риск ССЗ при РА может быть снижен путем устранения факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний и подавления воспаления с помощью эффективной противоревматической терапии [195].

1.9 Определение параметров плотности периваскулярной жировой ткани коронарных артерий методом МСКТ у больных РА и больных ИБС

1.9.1 Клиническое значение периваскулярной жировой ткани

Основной вклад в образование бляшек и развитие атеросклероза вносят повреждение эндотелия, нарушение липидного обмена и гемодинамические повреждения, сопровождающиеся воспалительными изменениями в эндотелии. [189; 224]. Атеросклероз прогрессирует, приводя к образованию АСБ в сосудах через сложные патофизиологические пути — в основном через воспалительные цитокины 6,7 [289; 317]. Эпикардальная жировая ткань и секретируемые цитокины широко изучались как потенциальные факторы, способствующие патологическим изменениям коронарных артерий. Адипоцитокينات усиливают местное сосудистое воспаление, осуществляя дифференциацию мелких преадипоцитов в крупные, с богатыми внутриклеточными липидными каплями [214; 303]. Выяснилось, что стенка коронарной артерии связана со структурой периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) через секрецию воспалительных цитокинов. Высвобождение провоспалительных молекул из пораженной сосудистой стенки препятствует дифференцировке и накоплению липидов в преадипоцитах коронарной ПВЖТ в присутствии сосудистого воспаления. Новый биомаркер визуализации, полученный с помощью МСКТ ангиографии коронарных артерий определяемый как индекс ослабления периваскулярного жира (fat attenuation index-FAI) может отслеживать такие фенотипические изменения в ПВЖТ и служить показателем сосудистого воспаления, обнаруживая соответствующие градиенты ослабления ПВЖ [249; 303]. Поскольку общепринятое значения индекса затухания жировой ткани при компьютерной томографии (КТ) колеблется от -190 до -30 единиц Хаунсфилда (HU), FAI

воспаленных коронарных артерий смещается от более отрицательных (около -190 HU) к менее отрицательным (ближе к -30 HU) значениям. Последние исследования показали, что более высокий перикоронарный FAI, определенный с помощью МСКТ связан с воспалением сосудов и повышенным риском сердечной смертности [249; 303]. Периваскулярная ЖТ (ПВЖТ) идентифицирована как ключевое жировое депо, непосредственно участвующее в сердечно-сосудистом гомеостазе [41; 85]. Было показано, что связь между сосудистой стенкой и ПВЖТ является двунаправленной [41]. Так, например, локально высвобождаемые из поврежденного сосуда медиаторы воспаления и продукты окисления могут непосредственно изменять фенотип периваскулярных адипоцитов [12; 13; 59]. После серии клинических исследований получено, что $FAI_{ПВЖТ}$ значительно увеличивается вокруг коронарных сосудов у пациентов с ИБС по сравнению с контролем. Следует отметить, что $FAI_{ПВЖТ}$, по-видимому, отслеживает продольные изменения при воспалении коронарных артерий, о чем свидетельствует значительное снижение $FAI_{ПВЖТ}$ вокруг злокачественных новообразований у пациентов с острым инфарктом миокарда [41; 303].

В настоящее время жировая ткань рассматривается как метаболически динамичный орган, вырабатывающий ряд веществ, известных как адипоцитокينات. Адипонектин — это адипоцитокин с массой тела 30 кДа, состоящий из 244 аминокислот и вырабатываемый в основном белыми адипоцитами. Уровни адипонектина в сыворотке крови человека находятся в диапазоне от 5 до 30 мкг/мл и находятся в обратной зависимости от ИМТ. Было обнаружено, что адипонектин оказывает ряд полезных эффектов благодаря чувствительности к инсулину, противовоспалительному, вазопротекторному и атеропротекторному действию. В отличие от большинства адипокинов, которые являются провоспалительными, адипонектин проявляет противовоспалительные свойства, действуя через свои клеточные рецепторы на различные типы клеток, включая макрофаги, клетки-киллеры, Т- и В-лимфоциты, и ослабляя воспалительное действие таких цитокинов, как ФНО α и ИЛ-6. Благодаря своим противовоспалительным эффектам

адипонектин играет важную роль в регулировании воспалительных реакций при различных клинических состояниях [148].

Противовоспалительная функция адипонектина может оказывать положительное влияние на человека через подавление атерогенных явлений посредством воздействия на макрофаги, молекулы адгезии и другие клетки, участвующие в атерогенном процессе. Также адипонектин может играть важную роль в регуляции воспалительных реакций и, следовательно, процесса заболевания при различных воспалительных состояниях таких как РА [348]. По данным Madhavan Н, у пациентов с РА уровень адипонектина в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В то время как большинство адипоцитов являются провоспалительными, адипонектин имеет преимущественно противовоспалительную природу. Однако сообщалось также, что адипонектин проявляет провоспалительное действие. Несмотря на то что результаты более ранних исследований позволяют предположить, что адипонектин вносит вклад в патофизиологию ревматоидного артрита за счет своего провоспалительного действия и, таким образом, коррелирует с тяжестью воспаления, в настоящем исследовании оказалось, что повышенный уровень адипонектина отражает основной воспалительный процесс в синовиальной оболочке сустава [269]. Все выше изложенное показывает целесообразность оценить значимость ПВЖТ. При РА отмечается хроническое «low grade» воспаление, которое оказывает влияние регуляцию тонуса сосудов, в том числе за счет действия адипокинов (адипонектин и оментин), которые также обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, ингибируя передачу сигналов ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и активность никотиамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NADPH-оксидазы) [20;41]. При патофизиологических состояниях ПВЖТ подвергается структурным и функциональным изменениям теряет свои антиконтрактильные свойства за счет увеличения окислительного стресса. Дальнейшее развитие патологических процессов приводит к эндотелиальной дисфункции и апоптозу адипоцитов с последующей инфильтрацией сосудистой стенки воспалительными клетками и

дальнейшему фиброзу [41; 67]. Благодаря своей близости к коронарным сосудам ПВЖТ является важным инструментом для исследований. В настоящее время известно, что секреция адипокинов и цитокинов в ПВЖТ локально модифицирует стенку сосудов. Открытие двунаправленного взаимодействия между сосудистой стенкой и ее ПВЖТ выявило новые пути, имеющие важное значение для сердечно-сосудистой диагностики и терапии. В настоящее время появляются различные методы измерения толщины и объема ПВЖТ, которые призваны улучшить стратификацию риска развития ССЗ. Кроме того, с помощью адекватной методики можно оценить влияние проводимой терапии на состояние ПВЖТ [41].

1.9.2 Метод определения ПВЖТ при ССЗ

Перикоронарный FAI, новый метод оценки коронарного воспаления путем анализа рутинного МСКТ ангиографии, фиксирует изменения в составе ПВЖТ, вызванные воспалительными сигналами, поступающими из воспаленной коронарной артерии, путем анализа 3D-градиентов ослабления периваскулярной ткани с последующей корректировкой на технические, анатомические и биологические факторы. Поскольку общепринятое значения индекса затухания жировой ткани при компьютерной томографии (КТ) колеблется от -190 до -30 единиц Хаунсфилда (HU), FAI воспаленных коронарных артерий смещается от более отрицательных (около -190 HU) к менее отрицательным (ближе к -30 HU) значениям. Последние исследования показали, что более высокий перикоронарный FAI, определенный с помощью МСКТ связан с воспалением сосудов и повышенным риском сердечной смертности [53; 235]. Периваскулярная FAI определялась как средневзвешенное ослабление всех пикселей, содержащих жировую ткань (от -190 до -30 HU), лежащих на радиальном расстоянии от наружной стенки сосуда, равном диаметру соответствующего сосуда вокруг коронарных сосудов. Чтобы избежать влияния стенки аорты, в большинстве исследований был исключен самый проксимальный 10 мм сегмент, а также

проксимальные 10–50 мм коронарного сосуда. Проксимальный 40 мм сегмент левой передней нисходящей коронарной артерии, левой огибающей коронарной артерии (LCx) и правой коронарной артерии (RCA) прослеживался вручную. Сегменты ПКА были использованы для данного мета-анализа, поскольку в предыдущих исследованиях они были связаны с субклиническим атеросклерозом и коронарным воспалением.

Неинвазивное обнаружение коронарного воспаления с помощью FAI_{ПВЖТ} у людей с низким и промежуточным риском может помочь в раннем выявлении ИБС, особенно среди лиц с высоким риском, не имеющих видимых коронарных поражений, которые не обнаруживаются с помощью традиционной КТ-ангиографии. У пациентов с установленным диагнозом ИБС FAI_{ПВЖТ} может помочь оценить воспалительную нагрузку и выявить лиц с более высоким риском возникновения острого коронарного события [335]. Воспаление является одним из основных патофизиологических механизмов формирования коронарных АСБ в предыдущих исследованиях [134; 161]. Перикоронарный FAI может служить чувствительным и специфическим показателем сосудистого воспаления вокруг основных эпикардальных коронарных артерий [41]. В оригинальном исследовании, в котором FAI был утвержден в качестве биомаркера сосудистого воспаления, было отмечено, что значения FAI вокруг ПКА были ниже у здоровых пациентов без коронарного атеросклероза (n = 117) по сравнению с пациентами с коронарным атеросклерозом (n = 149) [50;67].

Результаты исследования РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах) подтверждают [10], что большинство пациентов с ранним РА еще до начала терапии базисным противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами (ГК) имеют высокий риск ССО, что обусловлено высокой частотой таких традиционных ФР, как дислипидемия (ДЛП, 84 %), АГ (62 %) и ожирение (55 %), субклинических и клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы [10; 32].

Заключение по обзору литературы

При РА риск сердечно-сосудистых событий и смертности примерно в 1,5 раза выше, чем у населения в целом и сопоставима с таковой при СД, хотя он не так хорошо распознается или не контролируется [76]. По данным наблюдательных исследований, риск ИМ у людей с РА по сравнению с общей популяцией увеличивается на 70 % без каких-либо различий в ОР для мужчин и женщин [76]. Увеличение риска ИБС, происходит на ранних стадиях течения РА или, согласно некоторым исследованиям, даже до того, как РА становится диагностируемым [228]. Пациенты с РА чаще встречаются безболевыми формами ИБС и нераспознанный ИМ и внезапная сердечная смерть, чем в общей популяции, что, вероятно, определяется высокой частотой уязвимых АСБ. Более того развитие ССО сопровождается более худшими их исходами [235]. В настоящее время в литературе обсуждается проблема управления традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальное давление, липиды, сахарный диабет и факторы риска, связанные с образом жизни, а также влияние воспаления и использования противоревматических препаратов на риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА. Основная цель — предоставить дорожную карту управления и профилактики атеросклеротического риска сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с РА. Таким образом, лучшее управление риском развития ССО при РА с формированием более четких клинико-диагностических последовательностей является актуальной задачей [296].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Методология и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России в Москве на базе отдела ангиологии с 2013 по 2023 гг.

Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательских работ: «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза», номер государственной регистрации 01201351479 в период 2013–2016 гг., и «Разработка методов диагностики заболеваний, связанных с атеросклерозом для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите», регистрационный номер № НИОКТР 121031300105-3 в период 2021–2023 гг.

Клиническое исследование выполнялось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice» государственный стандарт Р52379-2005. Одобрение независимого этического комитета Министерства Здравоохранения Российской Федерации было получено для проведения научно-исследовательской работы «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза» номер государственной регистрации 01201351479 и для научно-исследовательской работы «Разработка методов диагностики заболеваний, связанных с атеросклерозом для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите» 2021 г., регистрационный номер НИОКТР 121031300105-3, и для утверждения для темы диссертационной работы, номер протокола от 05.12.2022 № 285, независимым Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России. Все

пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, глава «Приложение».

Настоящее исследование является когортным, проспективным, сравнительным, с наличием прогностической части, для чего пациенты госпитализировались в отделение ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России за период с января 2013 по декабрь 2023 г.

2.2 Материал исследования

В исследование включено 300 больных, из которых 200 больных ревматоидным артритом (РА), прошедших полное обследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, с установленным диагнозом «Ревматоидный артрит», согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR / EULAR) 2010 года [61], и 100 больных с ИБС, установленным согласно критериям Европейским методическим рекомендациям 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца, и по клиническим рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [14; 37; 53], без системных заболеваний. Все больные были госпитализированы в отдел ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России за период с января 2013 по декабрь 2023 г.

Предмет обследования

Больные РА (основная группа) — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет длительностью заболевания более 5 лет, с двумя и более традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, низкой и умеренной степени активности заболевания, находящихся на адекватной противоревматической терапии (n = 200).

Больные ИБС: (группа сравнения) — пациенты с подтвержденным диагнозом стабильной ИБС и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (КА) по данным коронароангиографии (КАГ), не имеющие ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой (n = 100).

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 до 65 лет
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Больные с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит» согласно критериям EULAR 2010 г. с двумя и более традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, низкой и умеренной степени активности (индекс DAS-28 2,0–5,2), находящихся на адекватной противоревматической терапии.
4. Больные с верифицированным диагнозом «стабильная ишемическая болезнь сердца» без ревматических заболеваний сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Критерии не включения в исследование:

1. ОКС, ИМ, ОНМК, ТЭЛА предшествующие 6 месяцев до включения в исследование.
2. Состояния, препятствующие проведению нагрузочных тестов:
 - а) желудочковые нарушения ритма высоких градаций;
 - б) флотирующие тромбы в полостях сердца;
 - в) другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, ограничивающие проведение нагрузочных тестов.
3. Почечная и печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) менее 30 мл/мин/1,73 м²).
4. Беременность.
5. Онкологический заболевание.

2.3 Методы обследования

1. Клинико-физикальное обследование включало в себя объективный осмотр пациента, с оценкой индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение АД (мм/рт. ст.), ЧСС (уд. в 1 мин.).

2. Изучение медицинской документации.

3. Оценка традиционных ФР как АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ, сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП), определена скорость клубочковой фильтрации (СКФ), по формуле СКД-ЕРІ $\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$.

4. Оценка факторов, связанных с ревматоидным артритом (длительность РА, серопозитивность по РФ и АЦЦП, активность заболевания (индекс DAS-28).

Инструментальные методы обследования включали в себя:

1. ЭКГ в 12 отведениях в покое.

2. ЭхоКГ.

3. Ультразвуковое исследование сонных и бедренных артерий.

4. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование сонных артерий.

5. Однофотонная эмиссионная томография миокарда с радиофармпрепаратом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ с нагрузкой и в покое.

6. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий, с определением плотности периваскулярной жировой ткани.

7. Коронарная ангиография, по показаниям.

Лабораторные методы обследования были следующими:

1. Общий анализ крови.

2. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, КФК, общий белок, глюкоза, креатинин, мочевины, ОХС, триглицериды, ХС ЛВП, ХС ЛНП.

3. Иммуновоспалительные маркеры: вчСРБ, цитокины: ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-10, ФНО α .

Дизайн исследования

Визит 0 — визит скрининга. Проходит амбулаторно. На визите просматриваются результаты предварительных обследований больных РА, выполненных в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, давностью не более трех месяцев, осуществляется физикальный осмотр, оценивается проводимая терапия, выполняется УЗИ сонных артерий для верификации поражения, локализации АСБ и оценивается возможность проведения исследования с контрастированием и возможность выполнения нагрузочных ЭКГ тестов, для верификации ишемии миокарда. Визит 1 — стационарный, где выполнялись все запланированные протоколом исследования.

Работа состоит из пяти этапов:

Этап 1 — определение взаимосвязи традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах при ревматоидном артрите (пациенты РА, n = 200).

Этап 2 — определение структуры АСБ периферических артерий у больных РА (n = 157) и ИБС (n = 57) методом УЗИ и контраст-усиленным УЗИ сонных артерий при РА (пациенты РА, n = 21).

Этап 3 — оценка влияния ФР ССО, иммуновоспалительных и липидных параметров, гиполипидемической, противоревматической терапии на динамику атеросклеротического процесса различной локализации у больных РА, по данным трехлетнего наблюдения (пациенты РА, n = 124).

Этап 4 — определение клинико-диагностических особенностей ИБС при РА и параметров перфузии миокарда в зависимости от состояния коронарного русла у пациентов с РА и ИБС (РА, n = 157, ИБС, n = 57).

Этап 5 — определение параметров плотности периваскулярной жировой ткани коронарных артерий методом МСКТ у больных РА (n = 49) и больных с ИБС (n = 23).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1 (рисунок 2.1).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

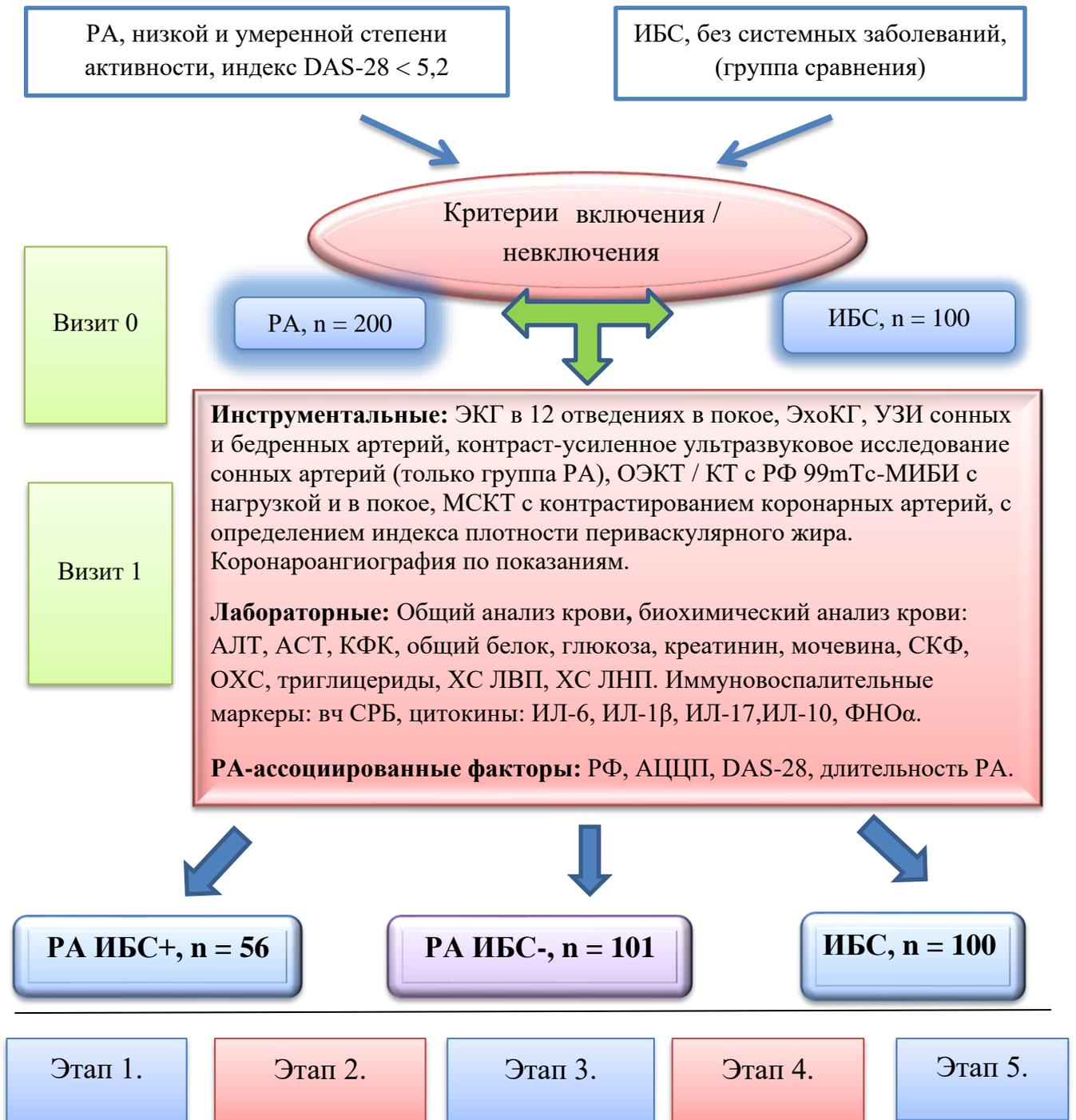


Рисунок 2.1 — Дизайн исследования

Методы обследования, включенных в исследование больных

1. ЭКГ регистрировалась 12-канальная ЭКГ на портативном электрокардиографе Schiller CARDIOVIT AT-2 (Швейцария). Оценивались следующие параметры: ритм, нарушение проведения по системе Гиса-Пуркинье, продолжительность интервала QRS T.

2. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с использованием аппаратуры «Астрокард» ЗАО «Медитек» (Россия) по протоколу, принятому в Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России.

3. Трансторакальная эхокардиография проводилась в одномерном и двухмерном режимах по стандартному методу с использованием импульсной и непрерывноволновой доплеркардиографии и цветного доплеровского картирования. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Norway) с использованием ультразвукового датчика M5 S. По данным ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: переднезадний размер ЛП, максимальный объем ЛП, конечно-диастолический и конечно-систолический (КДР и КСР) размеры, переднезадний и базальный размеры ПЖ, площадь правого предсердия, КДО и КСО с определением ФВ ЛЖ, среднее давление в легочной артерии (СДЛА), степень регургитации митрального и трикуспидального клапанов [5]. ФВ ЛЖ рассчитывалась в В-режиме из апикальной четырех- и двухкамерной позиций по методу дисков (модифицированный метод Симпсона).

4. Ультразвуковое исследование сонных и бедренных артерий проводилось в отделе ультразвуковых методов исследований ФГБУ «НМИЦК имени ак. Е. И. Чазова» Минздрава России. Всем больным было проведено ультразвуковое исследование сонных артерий (УЗИ СА), на УЗ-системе экспертного уровня Philips EPIQ 5 с линейным датчиком Philips IU 22 3–9 МГц (Philips, Нидерланды) по стандартной методике для определения наличия, степени выраженности атеросклеротического процесса. АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм, или 50 %, по сравнению с величиной толщины комплекса

«интима — медиа» прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция — медиа до границы раздела интима — просвет сосуда [322]. Выраженность стенозирования СА определяли в соответствии с критериями ECST (European Carotid Surgery Trial) — отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета артерии в месте стеноза, выраженное в процентах. Неровная поверхность определялась как наличие углублений на поверхности бляшки более или равно 0,4 мм, включая кратерообразные углубления более или равно 2,0 мм (изъязвления поверхности бляшки) [194].

Выявление локального кальциноза в виде небольших гиперэхогенных участков в теле бляшки с ультразвуковой тенью и наличие преимущественно кальцинированной АСБ. Слоистую структуру бляшки определяли как наличие дополнительных гиперэхогенных отражений линейной формы в изображении тела бляшки, параллельных границе раздела медиа — адвентиция стенки сосуда [30]. Показателями АСН в исследовании явились: количество АСБ, максимальный стеноз АСБ (%) и суммарный стеноз АСБ (%). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в шести сегментах: на протяжении обеих общих сонных артерий (ОСА), бифуркаций ОСА и проксимальной трети обеих внутренних СА (максимальное количество АСБ — 6). Максимальный стеноз определяли как максимальное значение из значений стенозов, полученных в шести сегментах у каждого пациента. Суммарный стеноз определялся как сумма стенозов всех АСБ на шести сегментах [290]. Для определения АСН бедренных артерий (БА) применялась аналогичная методика. Были обследованы 4 сегмента: ОБА и проксимальная треть ПБА на протяжении 1,5 см справа и слева. Количество АСБ определялось как суммарное количество всех АСБ в четырех сегментах. Максимальный % стеноза бедренных артерий, определялся как максимальный показатель из значений стенозов, полученных в четырех сегментах у каждого пациента. Суммарный % стеноза определялся как сумма стенозов в исследуемых четырех сегментах БА, выраженных в %.

5. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование сонных артерий проводили на ультразвуковой системе Philips IU 22 (Philips, Нидерланды) с линейным датчиком с частотой 3–9 МГц при использовании специального режима для контрастных исследований с низким значением механического индекса. Для введения контрастного препарата пациенту устанавливали катетер в периферическую вену. Внутривенно вводили от 1,2 до 2,4 мл контрастного препарата «Соновью» (SonoVue®, производитель Bracco Group), представляющий собой серы гексофторид, растворенный в 5 мл физиологического раствора, с последующим введением 10 мл физиологического раствора. Запись видеоролика в формате DICOM начинали от момента введения препарата на протяжении 120 сек., пока контрастный препарат находится в зоне интереса. При анализе контрастного УЗИ оценивали наличие, степень выраженности, локализацию, однородность накопления контрастного препарата в АСБ, состояние поверхности АСБ. Неоваскуляризацию (НВ) АСБ определялась как наличие подвижных ярких точек в проекции АСБ. Степень НВ бляшки оценивали по следующим градациям F. Shah et al [301]: 0 — отсутствие НВ бляшки, 1 — слабая НВ, 2 — выраженная НВ, 3 — при наличии пульсирующего сосуда (формирование устойчивой линейной структуры из движущихся микропузырьков) в изображении бляшки. Временем начала исследования считали момент болюсного введения ультразвукового контрастного препарата в периферическую вену. Промежуток между введениями контрастного препарата при необходимости исследования двух зон интереса составил 10 минут, максимальная суммарная доза препарата у одного пациента составила 3,6 мл. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением (2011, 2017) и инструкцией производителя [47; 304]. В течение 30 минут после исследования пациент наблюдался в кабинете УЗИ до перехода в палату.

6. Однофотонная эмиссионная ЭКГ-синхронизированная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ в покое и с нагрузочными пробами, с

коррекцией поглощения излучения выполнялась исходно и после проведения нагрузочной пробы велоэргометр) на гибридном аппарате 58 BrightView ХСТ (Philips Medical Systems, США), который представляет собой комбинированную систему, оснащенную гамма-камерой и рентгеновским компьютерным томографом [3]. Оценка выполнения нагрузочного ЭКГ теста (велоэргометр) пациентом проводилась и оценивалась специалистами по функциональной диагностике согласно рекомендациям РКО [14; 37] Перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ выполнялась на двухдетекторных ротационной гамма-камере Philips SkyLight с LEHR-коллиматором. Параметры сбора данных соответствуют стандартному протоколу перфузионной ОЭКТ миокарда:

- конфигурация детекторов: 90° ;
- режим: эллиптическая контурная томография;
- угол вращения: 180° ($2 \times 90^\circ$), детектор 1 — от ППК до ЛПК, детектор 2 — от ЛПК до ЛЗК);
- количество проекций (кадров): 2×32 (всего — 64, на 180°);
- разрешение: 64×64 пикселей;
- время записи одной проекции: 30–40 с;
- энергия: соответствует ^{99m}Tc (фотопик 140кэВ, ширина окна 20 %).

Стандартный протокол включал два этапа – в покое и после нагрузочной пробы, которые, как правило, проводились по одно или двухдневному протоколу [3]. В покое пациенту в/в вводился радиофармпрепарат (РФП) Технеций [^{99m}Tc] сестамибиактивностью 10 мКи (РФП ^{99m}Tc -МИБИ), 370 МБк), визуализация на томографе — через 45–60 минут после введения. В другой день пациент выполнял стандартный протокол на велоэргометре, который выполнялся и оценивался согласно рекомендациям РКО [3; 37]. РФП той же активности вводился на пике нагрузки при достижении критериев прекращения пробы. По инструкции исследование проводилось через 40–50 минут после введения РФП. Общая эффективная доза не превышала 6–7 мЗв. РФП ^{99m}Tc -МИБИ вводили внутривенно, исследование начинали через 30–45 мин после инъекции. Реконструкция и математическая обработка полученных проекций проводилась в

программах AutoSPECT, QPS/QGS AutoQUANT (Cedar Sinai Medical Centre, ADAC Laboratories, Milpitas, CA) [139; 140], с использованием итеративного алгоритма Philips Astonish (число проходов алгоритма — 4, число субнаборов — 8). При этом получали перфузионные данные в покое, после нагрузочной пробы, и разностные изображения (визуализация преходящей ишемии), в виде томограмм и полярных карт [3;140] (рисунок 2.2).

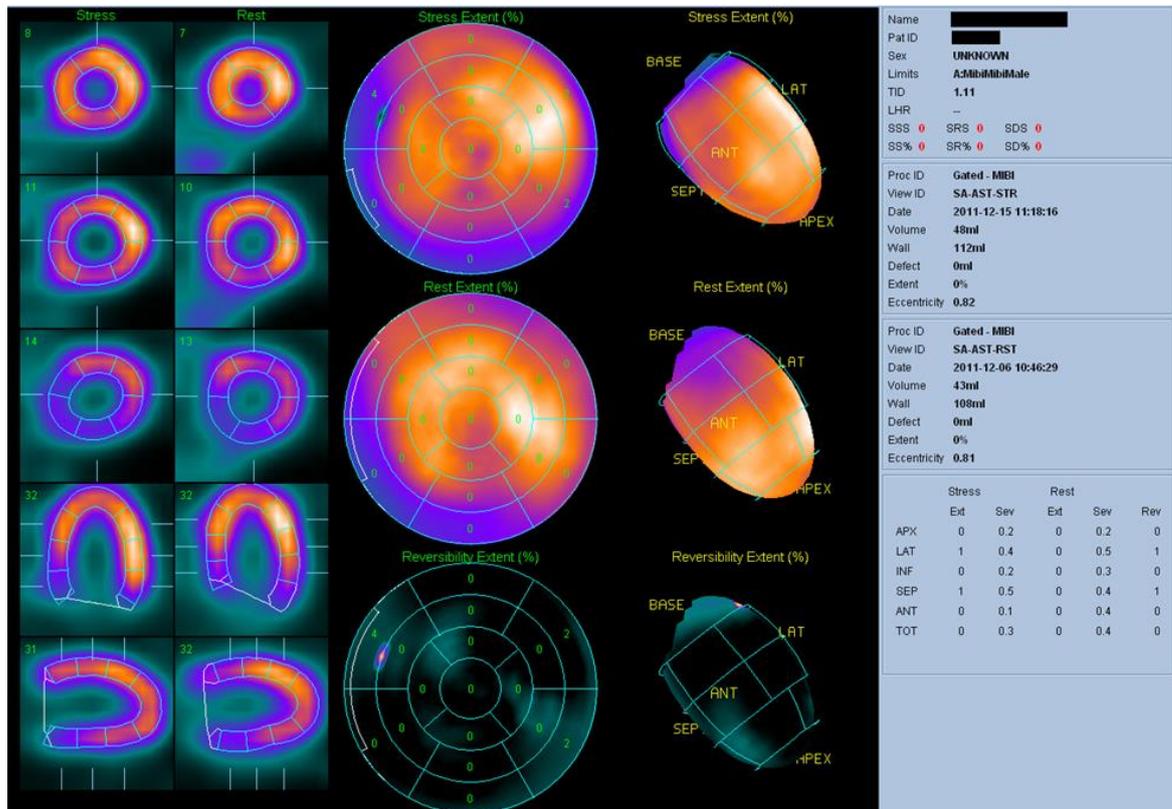


Рисунок 2.2 — Перфузионные изображения ОЭКТ в покое и после нагрузочной пробы, с оценкой локализации, площади и глубины стабильных и преходящих нарушений перфузии миокарда, по сегментной схеме или предполагаемым бассейнам КА, получением параметров SSS, SRS, SDS, Extent

Для количественной оценки перфузии использовались следующие параметры: локализация зоны нарушения перфузии ЛЖ — по стандартной 17-сегментной схеме, а также с топографическим соответствием с бассейном КА (рисунок 2.3) [91].

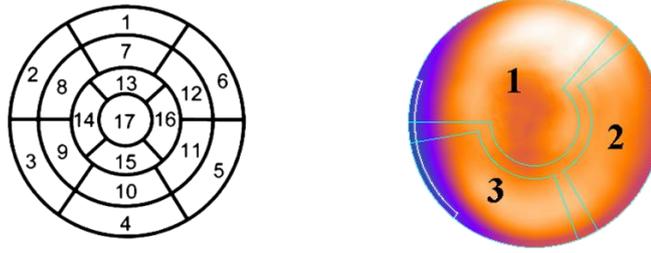


Рисунок 2.3 — Сегментация миокарда ЛЖ в режиме полярной карты: А — стандартная 17-сегментная схема. Обозначение сегментов: 1–6 — базальные сегменты, 7–12 — средние сегменты (1 и 7 — передние, 2 и 8 — передне-перегородочные, 3 и 9 — ниже-перегородочные, 4 и 10 — нижние, 5 и 11 — ниже-боковые, 6 и 12 — передне-боковые), 13–17 — верхушечные сегменты (13 — передне-верхушечный, 14 — верхушечно-перегородочный, 15 — ниже-верхушечный, 16 — верхушечно-боковой, 17 — верхушечный). Б — наиболее распространенный вариант бассейнов коронарных артерий. 1 и 2 — левая коронарная артерия (ЛКА), в том числе: 1 — передне-нисходящая артерия (ПНА), 2 — огибающая артерия (ОА). 3 — правая коронарная артерия (ПКА)

7. Площадь (распространенность, extent) дефектов перфузии в покое (RE, Rest Extent) и после нагрузочной пробы (SE, Stress Extent). Дефект перфузии определяется программно с использованием разработанных производителем нормализованных карт («баз нормы») в том случае, если относительная перфузия в данной зоне снижена по отношению к нормальной на 2,5 среднеквадратичных отклонения [3;155; 244].

8. Интегральные показатели тяжести поражения миокарда — SRS, SSS и SDS. Данные показатели рассчитываются автоматически следующим образом. Значения относительной перфузии в каждом сегменте выражаются как доля в процентах от пиксела с максимальной интенсивностью сигнала (принятого за 100 %). Эти значения относительной перфузии в каждом сегменте автоматически градуируются по балльной шкале от 0 (нормальная перфузия) до 4 (отсутствие перфузии) в соответствии с «базой нормы» [3]. Сумма полученных баллов по всем 17 сегментам для исследования в покое определяется как SRS (Summed Rest Score), после нагрузки — как SSS (Summed Stress Score). Таким образом, SSS является показателем, суммирующим в себе стабильные и преходящие нарушения перфузии. SDS (Summed Difference Score) вычисляется как разность между SSS и SRS, и является интегральным показателем преходящей ишемии миокарда [3;172;

202]. Референсные значения для SSS и SDS приведены в таблице 2.1 согласно рекомендациям разработчиков данного пакета программ [3;156].

Таблица 2.1 — Референсные значения SSS и SDS

Значение SSS	Трактовка	Значение SDS	Трактовка
0–3	Норма	0–1	Нет ишемии
4–8	Начальные нарушения	2–4	Начальная ишемия
9–13	Умеренные нарушения	5–8	Умеренная ишемия
> 13	Выраженные нарушения	> 8	Выраженная ишемия

9. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий, с определением плотности периваскулярной жировой ткани.

Всем, включенным в исследование больным, выполнялась КТ-коронарография на объемном 320-срезовом компьютерном томографе Aquilion One (Canon) с ЭКГ-синхронизацией, с внутривенным контрастированием 100 мл неионного йодсодержащего рентгенконтрастного препарата Йопромид в концентрации 370 мг йода/1 мл, толщина среза 0,5 мм [39].

Обработку изображений МСКТ проводили на рабочей станции Vitrea Workstation с помощью программного пакета Vitrea Advanced. У каждого пациента МСКТ оценивалось состояние коронарных артерий на предмет наличия АСБ КА, определения их типов, степени стенозирования просвета коронарных артерий, оценки проходимости стентов, если таковые установлены в КА. Методика определения периваскулярного жира, разработанная специалистами лаборатории РКТ ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, заключается в следующем: из аксиальных срезов на уровне КА производилась мультипланарная реконструкция через просвет ПКА. Используя программное обеспечение для анализа состава атеросклеротической бляшки, имеющийся на рабочей станции для обработки КТ-изображений, в проксимальном сегменте ПКА выделяют участок на протяжении 20 мм (рисунок 2.4).

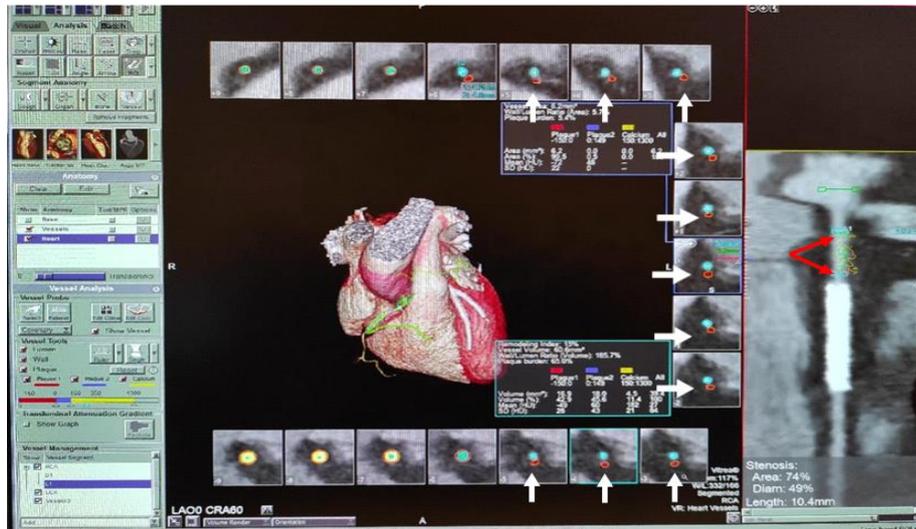


Рисунок 2.4 — Панель рабочей станции Vitrea Workstation. Мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА). Пример определения плотности периваскулярной жировой ткани в проксимальном сегменте ПКА с использованием программного обеспечения для анализа состава атеросклеротической бляшки. В проксимальном сегменте ПКА выделяют участок на протяжении 20 мм (красные стрелки), затем корректируют область определения плотности, для чего по латеральной стенке ПКА обводят круглый участок жировой клетчатки диаметром 3–4 мм (белые стрелки), соответствующий наружному диаметру коронарной артерии

Затем корректируют область определения плотности, для чего по латеральной стенке ПКА обводят круглый участок жировой клетчатки диаметром 3–4 мм, соответствующий наружному диаметру коронарной артерии (рисунок 2.5).

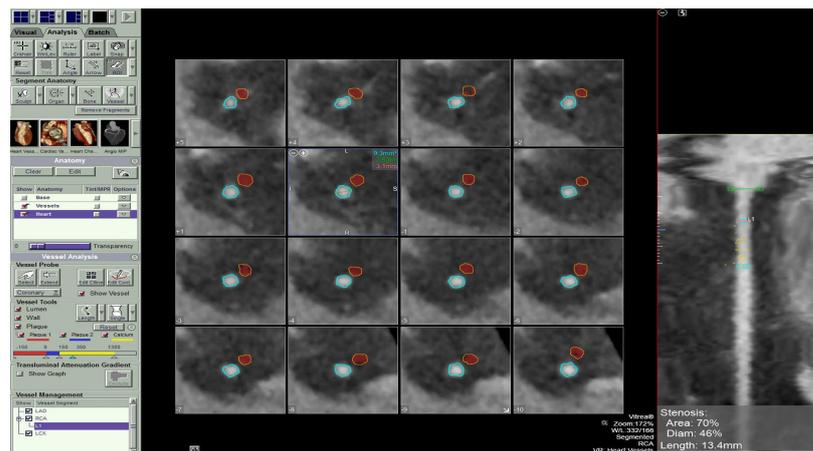


Рисунок 2.5 — Панель рабочей станции Vitrea Workstation, программное обеспечение для анализа состава бляшки. Мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА) (голубой контур). Фрагмент корректировки области определения плотности жировой клетчатки по латеральной стенке ПКА (красные окружности)

В выделенной зоне жировой клетчатки определяют объем и плотность периваскулярной жировой ткани в выделенном объеме. ИПвЖ определяли, как среднюю плотность периваскулярной жировой ткани в выделенном объеме, измеряется в единицах рентгеновской плотности Хаунсфильда (HU). ИПвЖ представляли в виде среднего и стандартного отклонения (рисунок 2.6).

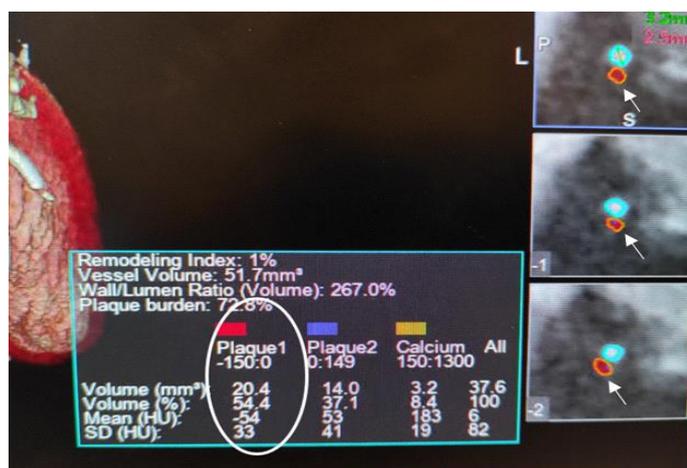


Рисунок 2.6 — Панель рабочей станции Vitrea Workstation, программное обеспечение для анализа состава бляшки. Мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА) (голубой контур). Таблица для анализа состава бляшки. В графе жирового состава (выделено белым овалом) определяется плотность выделенной области жировой клетчатки по латеральной стенке ПКА (белые стрелки)

10. Коронароангиография (КАГ) проводилась, включенным в исследование пациентам по показаниям, согласно рекомендациям РКО 2013, 2020 гг. [14; 37] (исследование выполнено на аппарате Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды, BICOR (Siemens, Германия) с последующей обработкой и записью на жесткий диск системы NICOR (Siemens, Германия), по методике Judkins через феморальный, радиальный либо ульнарный доступ, по стандартному протоколу. В исследование включались больные без аллергии на препараты йода. Во всех случаях использовались неионные контрастные препараты йоверсол («Оптирей», фирма Туко Healthcare, Канада) и йопромид («Ультравист» фирма Bayer Schering Pharma AG, Германия). Все ангиограммы интерпретировались консилиумом из кардиологов и специалистов по интервенционной диагностике. Прогрессирование атеросклероза оценивал тот же консилиум специалистов, сравнивая исходные ангиограммы с полученными при повторном исследовании.

Лабораторные методы обследования

Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории клинической биохимии обмена липидов (руководитель — к. м. н. Н. В. Гомыранова) и в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований (руководитель — проф. В. П. Масенко) Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России. В клиническом анализе крови определяли уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, гематокрита, тромбоцитов, СОЭ. Исследование СОЭ проводилось методом Вестергрена с помощью автоматического анализатора Ves-matic (Diesse, Италия). В биохимическом анализе крови определяли уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), глюкозы, креатинина. Уровень общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛВП сыворотки крови определяли ферментативным способом на биохимическом анализаторе ARCHITECT фирмы Abbott (США). Результаты выражали в ммоль/л.] Согласно клиническим рекомендациям по АГ у взрослых МЗ РФ расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин/1,73м² производился по формуле) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology (СКД-ЕPI) [19; 233] в специальных калькуляторах.

Образцы крови для исследования были получены венопункцией с использованием вакуумных систем типа Vacuete. 10 мл крови помещались в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчета 2 мг/мл крови). Пробирка центрифугировалась в течение 10 минут со скоростью 3500 об/мин при температуре +4° С. Полученный образец крови распределялся в отдельные пробирки типа Ерrendorf объемом 0,5 мл. Аликвоты замораживались и хранились при температуре -70° С.

Определение концентрации вчСРБ в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческого набора вчСРБ-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) нефелометрическим способом согласно протоколу производителя. Результат измерения сравнивался со стандартом с известной концентрацией вчСРБ, полученной с использованием международного референсного препарата ECR

CRM 470. Измерение проводилось на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN Pro Spec (Dade-Behring Marburg GmbH, Германия). Концентрацию вчСРБ выражали в мг/л, в работе использовались численные значения. Все исследования проводились на сертифицированном оборудовании отделов клинической биохимии и отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России.

Всем больным РА в клиничко-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой» (руководитель — д. м. н. А. С. Авдеева) проводилось определение специфических антител – ревматоидного фактора (РФ) IgM нефелометрическим методом и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения с использованием коммерческого набора реагентов Anti-CCP (Axis-Shield, Великобритания). Иммунологические параметры определяли во временной период с 2014–2017 гг. следующими методами: концентрацию цитокинов определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β 5-250 пг/мл, ФНО α 0-250 пг/мл, ИЛ-6 5,6–300 пг/мл, ИЛ-17 0–1000 пг/мл, ИНФ- α 0-500 пг/мл. Кровь для анализов брали в утренние часы (с 8 до 10 часов). Регистрацию результатов ИФА осуществляли на планшетном фотометре Stat-Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США). В период с 2021–2023 гг. уровни про и противовоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-10, ФНО α производили методом мультиплексного анализа с технологией xMAP на анализаторе Bio-Plex200 с использованием набора реагентов Bio-Plex Pro™ Human Cytokine27-plex Assay (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка результатов

Ввод данных производился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен в среде R 4.2.3 с открытым исходным кодом. Дискретные показатели представлены в виде абсолютных значений и их долей. Непрерывные показатели описаны медианой (Me) и интерквартильным размахом

([Q25; Q75]). Если распределение непрерывных показателей было близко к нормальному, то данные представлялись в виде средних (M) и стандартного отклонения (\pm SD). Сравнение распределений непрерывных показателей в двух группах проводилось при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Гипотезы о связи между дискретными показателями в таблице сопряженности 2×2 проверялись с помощью точного двустороннего теста Фишера. При сравнении нескольких групп для учета множественности сравнений использовалась поправка Холма-Бонферрони. Для выявления линейной связи между отдельными показателями в зависимости от их типа распределения вычислялся параметрический коэффициент корреляции Пирсона или его непараметрический аналог — коэффициент корреляции Спирмена. Ассоциация изучаемых показателей с наличием ИБС у больных РА оценивалась с помощью многофакторной модели логистической регрессии. Для каждого из показателей представлены ОШ и ДИ в моделях логистической регрессии. При проверке всех статистических гипотез различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Этап 1. Определение взаимосвязи традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах при ревматоидном артрите

Для выполнения данного этапа работы в исследование включены больные РА, у которых оценены традиционные факторы риска развития атеросклероза и факторы, связанные с болезнью (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, индекс DAS-28, длительность РА), иммуновоспалительные параметры (вчСРБ, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО). Полученные данные ранжированы по частоте встречаемости, и сопоставлены с наличием атеросклеротического поражения сосудов, степенью выраженности и наличием ССО, связанных с атеросклерозом у пациентов РА.

В ,
исследование. Все больные соответствовали критериям включения /
невключения в исследование.

При включении в исследование в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России всем больным РА проведено клинико-инструментальное обследование согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013, 2020 гг.), включая МСКТ ангиографию и КАГ по показаниям.

Всем пациентам с РА и в группе сравнения проведена оценка следующих ФР:

1. Традиционные: АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная по ССЗ наследственность, сахарный диабет, дислипидемия, СКФ.

2. РА-ассоциированные ФР: индекс активности заболевания DAS-28, параметры серопозитивности РФ и АЦЦП.

3. Липидные показатели: ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ.

4. Воспалительные показатели: вчСРБ, СОЭ.

5. Иммунологические показатели: провоспалительные цитокины: ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 и противовоспалительный цитокин ИЛ-10.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 — Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Больные РА, основная группа, n = 200	Больные ИБС, группа сравнения, n = 100	р-значение
Возраст, лет	60 [54–64]	57 [52–64]	0,142
Мужчины (n, %)	65 (32,5 %)	65 (64,9 %)	0,001
Женщины (n, %)	135 (67,5 %)	35 (35,1 %)	
АГ (n, %)	164 (82,2 %)	90 (89,5 %)	0,289
СД n (%)	17 (8,5 %)	21 (21,8 %)	0,001
Наследственность по ССЗ, n (%)	116 (57,9 %)	70 (70,2 %)	0,115
Перенесенный ИМ (n, %)	18 (9 %)	32 (32,1 %)	0,001
Среднее значение САД при поступлении	130 [120–140]	130 [120–140]	0,649
Среднее значение ДАД при поступлении	80 [70–80]	80 [70–82]	0,203
Курение (n %)	82 (40,8 %)	55 (56,1 %)	0,062
Среднее значение СКФ мл/мин	91,339 [80,128–107,084]	93,804 [75,385–109,477]	0,872
Медиана ИМТ	27 [24–31]	29 [26–33]	0,006
ОХС, ммоль/л	5,31 [4,53–6,26]	4,14 [3,53–4,85]	0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,33 [1,17–1,71]	1,08 [0,92–1,32]	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,24 [2,425–3,970]	2,19 [1,663–2,905]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,33 [0,995–1,778]	1,34 [0,97–1,88]	0,614
Медиана индекс DAS-28, баллы	4,19 [3,21–5,30]	—	—
Медиана Длительность РА, годы	10 [6–17]	—	—
Позитивность по РФ n (%)	172 (85,9 %)	—	—
Позитивность по АЦЦП, n (%)	141 (70,7 %)	—	—
СОЭ, мм/час	20,0 [11,0–40,0]	10,0 [4,5–16,5]	0,001
вч-СРБ, мг/л	1,00 [0,39–4,06]	0,47 [0,17–1,23]	0,003
ФНО α пг/мл	8,300 [2,30–90,555]	8,00 [1,20–28,48]	0,518
ИЛ-1 β пг/мл	1,16 [0,183–3,780]	0,13 [0,004–2,394]	0,002
ИЛ-6 пг/мл	3,84 [0,963–8,461]	2,34 [1,20–3,99]	0,002
ИЛ-17 пг/мл	7,098 [4,82–13,24]	2,568 [1,06–6,41]	0,001
ИЛ-10 пг/мл	32,43 [19,93–41,55]	12,50 [7,51–23,74]	0,001
Кол-во больных принимающих статины на момент поступления (n %)	109 (54,5 %)	86 (85,9 %)	0,014
Доза статинов средняя (мг)	10 [0–20]	20 [10–20]	0,001

Показатели	Больные РА, основная группа, n = 200	Больные ИБС, группа сравнения, n = 100	p-значение
Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [Q25; Q75] и абсолютных и относительных частот — n (%). Бинарные показатели выражены в долях и процентах, статистическая значимость различий оценивается тестом Фишера. Непрерывные показатели выражены в медианах и интерквартильных размахах, статистическая значимость различий оценивается тестом Манна-Уитни.			
Сокращения в таблице: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; оХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудитые заболевания; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. DAS-28 (Disease Activity Score) — шкала активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов.			

Как видно из таблицы 3.1, группы больных были сопоставимы по возрасту, наличию АГ, при этом в группе РА преобладал женский пол [n = 135 против n = 35], реже отмечалось наличие перенесенного ИМ [n = 18 (9 %) против n = 32 (32 %)], СД [17 (8,5 %) против 21 (21,8 %)] и ИМТ был так же ниже [27 против 29]. По другим оцениваемым факторам ССР таким как курение, отягощенная наследственность по ССЗ, показатель СКФ достоверных отличий получено не было.

При анализе липидных показателей отмечено преобладание кол-ва больных РА с исходным уровнем ОХС более 5 ммоль/л (57,9 % против 33,3 %). Уровень ОХС был выше у больных РА по сравнению с больными ИБС (5,31 ммоль/л [4,53–6,26] против 4,14 [3,53–4,85]), показатель ХС ЛНП 3,24 ммоль/л ([2,425–3,970] против 2,19 [1,663–2,905]), так же как и уровень ХС ЛВП (1,33 [1,17–1,71] против 1,08 [0,92–1,32]) ммоль/л были выше у больных в группе больных РА. Отличий по уровню ТГ между группами не было.

При анализе иммуновоспалительных параметров СОЭ мм/час, вчСРБ мг/л были достоверно выше у больных РА (20,0 [11,0–40,0], 1,00 [0,39–4,06] против 10,0 [4,5–16,5], 0,47 [0,17–1,23]). Параметры провоспалительных цитокинов таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, так же как и показатели противовоспалительного цитокина ИЛ-10 были выше у больных РА, за исключением провоспалительного цитокина ИЛ ФНО α , по которому достоверных отличий получено не было.

По характеристикам РА отмечено, что длительность заболевания составляет 10 лет [6–17], позитивность по РФ и АЦЦП была выявлена у 85,9 % и 70,7 % пациентов соответственно. Значение индекса активности DAS-28 составило 4,19 [3,21–5,30], что соответствует умеренной степени активности заболевания. Следует отметить, что количество больных, принимающих статины на момент госпитализации было выше в группе ИБС (85,9 % против 54,5 %), доза которых была так же выше у больных этой группы 20 мг/сут против 10 мг/сут больных РА.

Все пациенты РА на момент включения получали противоревматическую терапию, данные о которой представлены на рисунке 3.3.

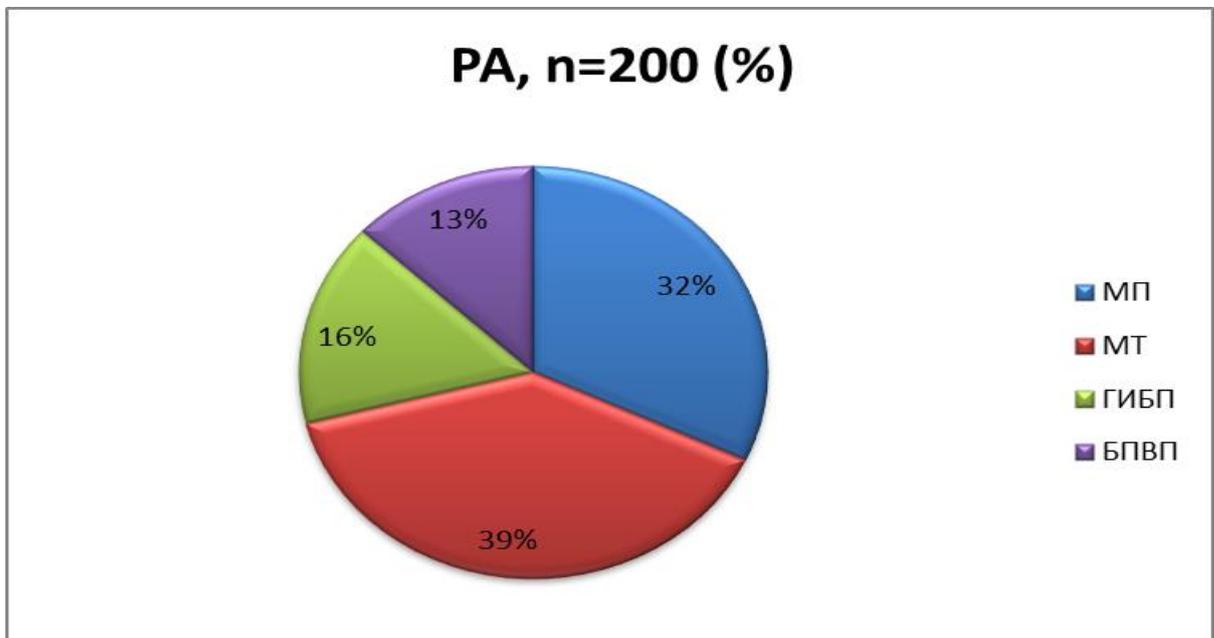


Рисунок 3.1 — Противоревматическая и гиполипидемическая терапия, включенных в исследование больных РА

Примечание: МП-метипред, МТ-метатрексат, ГИБП-генноинженерные биологические препараты, БПВП-базисные противовоспалительные препараты.

Больные РА в 39 % случае принимали МТ, в 32 % — МП, при этом средняя доза глюкокортикоидов составила 2,4 мг/сут, 16 % пациентов принимали ГИБП (генно-инженерные биологические препараты) и 13 % пациентов находились на терапии БПВП (базисные противовоспалительные препараты). В 50 % случаев противовоспалительная терапия была комбинированной: МП + МТ — 21 %;

МТ + ГИБП — 9 %, МП + ГИБП — 6 %, МТ + БПВП — 3 %, МП + БПВП — 7 %, БПВП + МТ + МП — 4 %.

Всем больным РА был проведен корреляционный анализ с факторами риска развития ССО: традиционными, РА-ассоциированными, липидными и иммуновоспалительными параметрами. Результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 — Данные корреляционного анализа факторов ССР у больных РА

	ИМТ	ОХС	ХСЛНП	ХСЛВП	ТГ	Курение (%)	АГ (%)	СД (%)
DAS-28	Sp = 0,11 p = 0,909	Sp = 0,22 p = 0,008	Sp = 0,30 p < 0,001	Sp = -0,09 p = 0,286	Sp = -0,05 p = 0,594	p = 0,811	p = 0,852	p = 0,749
Длит. РА	Sp = -0,02 p = 0,800	Sp = 0,03 p = 0,668	Sp = 0,01 p = 0,915	Sp = 0,11 p = 0,176	Sp = -0,08 p = 0,303	p = 0,008	p = 0,159	p = 0,839
СОЭ	Sp = 0,03 p = 0,680	Sp = -0,12 p = 0,135	Sp = -0,02 p = 0,792	Sp = -0,12 p = 0,139	Sp = -0,17 p = 0,035	p = 0,763	p = 0,695	p = 0,930
СРБ	Sp = 0,07 p = 0,394	Sp = -0,04 p = 0,634	Sp = 0,03 p = 0,724	Sp = -0,11 p = 0,205	Sp = -0,08 p = 0,355	p = 0,687	p = 0,980	p = 0,782
ИЛ-1β	Sp = 0,09 p = 0,371	Sp = 0,11 p = 0,313	Sp = 0,16 p = 0,131	Sp = -0,14 p = 0,171	Sp = 0,13 p = 0,218	p = 0,811	p = 0,468	p = 0,537
ИЛ-6	Sp = 0,17 p = 0,055	Sp = -0,03 p = 0,741	Sp = -0,01 p = 0,907	Sp = 0,03 p = 0,750	Sp = -0,12 p = 0,177	p = 0,114	p = 0,212	p = 0,046
ИЛ-10	Sp = 0,33 p = 0,024	Sp = -0,01 p = 0,951	Sp = 0,04 p = 0,793	Sp = -0,11 p = 0,450	Sp = -0,06 p = 0,708	p = 0,934	p = 0,019	p = 0,955
ИЛ-17	Sp = 0,26 p = 0,076	Sp = -0,09 p = 0,522	Sp = -0,03 p = 0,814	Sp = -0,28 p = 0,058	Sp = 0,14 p = 0,354	p = 0,869	p = 0,585	p = 0,867
ФНОα	Sp = -0,03 p = 0,774	Sp = -0,21 p = 0,024	Sp = -0,18 p = 0,058	Sp = -0,05 p = 0,579	Sp = -0,004 p = 0,968	p = 0,189	p = 0,009	p = 0,368
РФ (%)	p = 0,840	p = 0,438	p = 0,298	p = 0,986	p = 0,283	p = 1,000	p = 0,128	p = 0,716

Продолжение табл. 3.2

	ИМТ	ОХС	ХСЛНП	ХСЛВП	ТГ	Курение (%)	АГ (%)	СД (%)
АЦЦП (%)	p = 0,376	p = 0,547	p = 0,451	p = 0,955	p = 0,077	p = 0,295	p = 0,499	p = 0,417
Атеросклероз СА (%)	p = 0,513	p = 0,722	p = 0,613	p = 0,209	p = 0,447	p = 0,409	p = 0,470	p = 1,000
Атеросклероз артерий ПБС (%)	p = 0,597	p = 0,590	p = 0,546	p = 0,486	p = 0,508	p = 0,293	p = 1,000	p = 0,389

Примечание: Коэффициенты корреляции Спирмена для связи непрерывных переменных. Для связи бинарных показателей с непрерывными — U-критерий Манна-Уитни. Для связи двух бинарных показателей — точный тест Фишера. Уровень значимости принят $p < 0,05$.

Сокращения в таблице: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудитые заболевания; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. DAS-28 (Disease Activity Score) — шкала активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов, ПБС-подвздошно-бедренный сегмент артерии.

По результатам представленного анализа были выявлены следующие взаимосвязи: показатель активности заболевания при РА положительно коррелировал с показателями липидного обмена ОХС и ХС ЛНП, слабая достоверная корреляция. Длительность заболевания РА была ассоциирована с курением $p = 0,008$, показатель воспаления СОЭ показал слабую отрицательную корреляцию с уровнем ТГ. Провоспалительные цитокины показали следующие ассоциации: ИЛ-6 достоверно коррелировал с наличием СД, ФНО α показал отрицательную слабую корреляцию с уровнем оХС и достоверно был взаимосвязан с наличием АГ. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 достоверно положительно был связан с ИМТ и АГ.

В остальных взаимосвязях между ФР достоверных корреляций отмечено не было, включая и наличие атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах.

Таким образом, в ходе проведенного корреляционного анализа известных факторов ССР у больных РА были отмечены положительные связи между длительностью заболевания РА, наличием АГ, курением и отрицательные взаимосвязи противовоспалительных цитокинов и липидных параметров. Наличие

СД 2-го типа, ИМТ и АГ показали положительную корреляцию с уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Следует отметить, что показатели серопозитивности, воспалительные параметры не показали достоверных взаимосвязей и данной когорты пациентов.

Клинико-лабораторная характеристика больных РА, в зависимости от наличия / отсутствия ИБС и больных ИБС, без системных заболеваний.
Результаты обследования представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 — Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик, включенных в исследование больных

Показатели	РА ИБС- n = 101 (группа 1)	РА ИБС+ n = 56 (группа 2)	ИБС n = 57 (группа 3)	P 1–2	P 1–3	P 2–3
Возраст, лет	60 [52;64]	61 [57;66]	57 [52;64]	0,043	0,672	0,021
Мужчины (n, %)	23 (22,8 %)	28 (50 %)	37 (64,9 %)	0,001	< 0,001	0,129
Женщины (n, %)	78 (77,2 %)	28 (50 %)	20 (35,1 %)			
Среднее значение АД систолическое	130 [120; 140]	130,0 [120,0; 136,5]	130 [120; 140]	1,000	1,000	1,000
Среднее значение АД диастолическое	80 [70; 80]	80,00 [73,75; 80,00]	80 [70; 82]	0,652	0,635	0,566
АГ, да/нет (n, %)	82 (81,2 %)	47 (83,9 %)	51 (89,5 %)	0,839	0,768	0,839
Перенесенный ИМ (n, %)	0 (0 %)	18 (32,1 %)	32 (56,1 %)	< 0,001	< 0,001	0,014
СД n (%)	11 (10,9 %)	6 (10,7 %)	21 (36,8 %)	1,000	< 0,001	0,003
Отягощенная наследственность по ССЗ), n (%)	55 (54,5 %)	36 (64,3 %)	40 (70,2 %)	0,486	0,189	0,552
Курение, n (%)	35 (34,7 %)	29 (51,8 %)	32 (56,1 %)	0,086	0,035	0,707
Среднее значение СКФ мл/мин	92,830 [81,994; 107,779]	89,316 [75,632; 104,748]	93,804 [75,385; 109,477]	0,352	1,000	1,000
ИМТ	27 [25; 31]	27 [24; 30]	29 [26; 33]	0,238	0,065	0,010
Дислипидемия, с оХС более 5,0 ммоль/л, n (%)	58 (57,4 %)	33 (58,9 %)	13 (22,8 %)	0,868	< 0,001	< 0,001
оХС, ммоль/л	5,31 [4,52; 6,15]	5,39 [4,65; 6,30]	4,14 [3,53; 4,85]	0,696	< 0,001	< 0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,44 [1,21; 1,78]	1,240 [1,085; 1,490]	1,08 [0,92; 1,32]	0,001	< 0,001	0,023
ХС ЛНП, ммоль/л	3,150 [2,383; 3,925]	3,370 [2,885; 4,140]	2,185 [1,663; 2,905]	0,096	< 0,001	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,31 [0,96; 1,83]	1,35 [1,07; 1,69]	1,34 [0,97; 1,88]	1,000	1,000	1,000

Показатели	РА ИБС- n = 101 (группа 1)	РА ИБС+ n = 56 (группа 2)	ИБС n = 57 (группа 3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Медиана индекс DAS-28, баллы	4,185 [3,200; 5,300]	4,20 [3,40; 5,21]	—	0,565	—	—
Медиана Длительность РА, годы	11 [6;17]	9,00 [6,00;16,25]	—	0,587	—	—
Позитивность по РФ n (%)	89 (88,1 %)	46 (82,1 %)	—	0,793	—	—
Позитивность по АЦЦП n (%)	71 (70,3 %)	40 (71,4 %)	—	0,654	—	—
Медиана СОЭ мм/час	19 [12; 38]	21,50 [10,75; 42,75]	10,0 [4,5; 16,5]	0,563	< 0,001	< 0,001
Медиана вч-СРБ мг/л	0,83 [0,39; 3,30]	1,50 [0,50; 5,70]	0,47 [0,17; 1,23]	0,153	0,049	0,003
Медиана ФНОα пг/мл	8,00 [0,13;54,96]	9,40 [2,30;93,77]	8,00 [1,20;28,48]	0,431	0,966	0,431
Медиана ИЛ-1b пг/мл	0,368 [0,172; 3,560]	1,832 [0,236; 3,920]	0,130 [0,004; 2,394]	0,232	0,025	0,006
Медиана ИЛ-6 пг/мл	2,953 [0,920; 6,080]	5,81 [3,35; 11,10]	2,34 [1,20; 3,99]	0,001	0,114	< 0,001
Медиана ИЛ-17 пг/мл	6,819 [5,232; 11,6719]	10,368 [4,552; 15,127]	2,568 [1,062; 6,408]	0,608	0,002	0,002
Медиана ИЛ-10 пг/мл	33,385 [20,385; 41,111]	31,027 [18,428; 46,442]	12,504 [7,505; 23,743]	0,722	0,009	0,009
Кол-во больных принимающих статины на момент поступления (n %)	62 (61,4 %)	47 (83,9 %)	49 (85,9 %)	0,007	0,003	0,798
Доза статинов мг средняя	10 [0; 20]	20 [10; 20]	20 [10; 20]	0,003	< 0,001	0,198
Атеросклероз СА n (%) есть / нет	88 (87,1 %)	54 (96,4 %)	46 (80,7 %)	1,000	1,000	1,000
Поражение КА, 3 сосуда и более	1 [0; 1]	2 [2; 4]	3 [3; 4]	< 0,001	< 0,001	0,015
Поражение сосудов ног, ПБС, n (%)	24 (23,8 %)	26 (46,4 %)	23 (40,4 %)	0,357	0,128	0,495
БПВП n (%)	33 (32,7 %)	17 (30,4 %)	—	1,000	—	—
Метипред (n %) Доза метипреда средняя, мг	46 (45,5 %) 0 [0; 4]	30 (53,6 %) 2 [0; 4]	— —	0,244 0,283	—	—
Метотрексат (n) Доза метотрексата средняя	71 (70,3 %) 15 [0;15]	29 (51,8 %) 7,5 [0,0;15,0]	— —	0,052 0,125	—	—
ГИБП (n %)	26 (25,7 %)	13 (23,2 %)	—	0,849	—	—

Показатели	РА ИБС- n = 101 (группа 1)	РА ИБС+ n = 56 (группа 2)	ИБС n = 57 (группа 3)	P 1–2	P 1–3	P 2–3
Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [25 %; 75 %] и абсолютных и относительных частот — n (%). * — p < 0,05. Бинарные показатели выражены в долях и процентах, статистическая значимость различий оценивается тестом Фишера. Непрерывные показатели выражены в медианах и интерквартильных размахах, статистическая значимость различий оценивается тестом Манна-Уитни. Все p-значения приведены с учетом поправки на множественные сравнения Холма-Бонферрони. Уровень статистической значимости принят p < 0,05.						
Сокращения в таблице: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СА-сонные артерии, СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудитые заболевания; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. DAS-28 (Disease Activity Score) — шкала активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов.						

Как представлено в таблице, больные обеих групп РА были сравнимы по возрасту, основным факторам риска: АГ, курению, отягощенной наследственности по ССЗ, ИМТ. В группе больных РА ИБС- было больше женщин. В группе больных РА ИБС+ женщин и мужчин было поровну. Перенесенный ИМ отмечен у 32 % больных РА ИБС+. Как представлено в таблице, достоверных отличий в показателях серопозитивности, уровнях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов не получено у больных РА ИБС- / ИБС+. За исключением повышенного уровня ИЛ-6, который был выше у больных РА ИБС+. Также не было получено достоверных различий по получаемой противоревматической терапии, за исключением более частого применения метатрексата у больных РА ИБС+, но различия погранично достоверны.

Таким образом, из включенных в исследование пациентов РА низкой и умеренной степени активности ИБС выявлена у 56 пациентов РА, что составило 36 % из всех, включенных в исследование больных РА. Больные РА ИБС+ ИМ в анамнезе имели 18 больных (32 %).

Пациентам обеих групп был также проведен анализ взаимосвязей ранее определенных факторов ССР (таблица 3.4).

Таблица 3.4 — Корреляционный анализ факторов риска в группе РА ИБС+

Параметры	ИМТ	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	куре ние	АГ	СД
DAS-28	corr = -0,29, p = 0,251	corr = -0,12, p = 0,64	corr = -0,12, p = 0,626	corr = -0,33, p = 0,176	corr = 0,14, p = 0,59	p = 0,868	p = 0,219	p = 0,685
длит.РА	corr = -0,17, p = 0,446	corr = -0,14, p = 0,53	corr = -0,19, p = 0,402	corr = 0,01, p = 0,974	corr = -0,12, p = 0,601	corr = 0,43 p = 0,029	corr = 0,42 p = 0,003	p = 0,728
СОЭ	corr = 0,12, p = 0,6	corr = 0,12, p = 0,589	corr = 0,28, p = 0,202	corr = -0,27, p = 0,222	corr = 0,09, p = 0,695	p = 0,348	p = 0,063	p = 0,796
вчСРБ	corr = 0,25, p = 0,28	corr = -0,18, p = 0,459	corr = -0,02, p = 0,935	corr = -0,36, p = 0,117	corr = -0,13, p = 0,595	p = 0,453	0,55	p = 0,316
ИЛ-1b	corr = 0,17, p = 0,458	corr = 0,02, p = 0,945	corr = - 0,08, p = 0,714	corr = - 0,09, p = 0,676	corr = 0,07, p = 0,76	p = 0,278	p = 0,935	p = 0,624
ИЛ-6	corr = 0,13, p = 0,554	corr = - 0,09, p = 0,702	corr = 0,03, p = 0,886	corr = - 0,03, p = 0,889	corr = -0,16, p = 0,474	p = 0,76	p = 0,762	corr = 0,42 p = 0,04
ИЛ-10	corr = 0,34, p = 0,123	corr = -0,49, p = 0,02	corr = -0,37, p = 0,09	corr = -0,12, p = 0,588	corr = -0,21, p = 0,342	-p = 0,789	p = 0,177	p = 0,177
ИЛ-17	corr = 0,08, p = 0,715	corr = -0,38, p = 0,082	corr = -0,24, p = 0,277	corr = -0,17, p = 0,436	corr = -0,05, p = 0,83	p = 0,564	p = 0,64	p = 0,233
ФНОα	corr = -0,08, p = 0,709	corr = -0,21, p = 0,354	corr = -0,17, p = 0,457	corr = -0,12, p = 0,604	corr = 0, p = 0,986	p = 0,105	corr = 0,380 p = 0,03	p = 0,516
РФ	p = 0,207	p = 0,936	p = 0,973	p = 0,522	p = 0,202	p = 0,582	p = 1	p = 1
АЦП	p = 0,809	p = 0,959	p = 0,933	p = 0,08	p = 0,622	p = 0,477	p = 1	p = 1
Атеросклероз СА	—	—	—	—	—	—	—	—
Атеросклероз артерий.ПБС	p = 0,349	p = 0,465	p = 0,378	p = 0,057	p = 0,059	p = 1	p = 1	p = 1

Примечание: Коэффициенты корреляции Спирмена для связи непрерывных переменных. Для связи бинарных показателей с непрерывными — U-критерий Манна-Уитни. Для связи двух бинарных показателей — точный тест Фишера. Уровень значимости принят $p < 0,05$.

Параметры	ИМТ	ХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	куре ние	АГ	СД
Сокращения в таблице: ФНО α — фактор некроза опухоли альфа, ИЛ — интерлейкин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. в процентах, ТГ — триглицериды, АГ — артериальная гипертензия, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, DAS-28 — индекс активности заболевания. СД — сахарный диабет, ИМТ-индекс массы тела. ПБС — подвздошно-бедренный сегмент артерии, СА — сонные артерии.								

Как видно из таблицы, были получены следующие достоверные корреляционные зависимости: длительность РА положительно связана с АГ и курением, уровень ИЛ-6 положительно коррелирует с наличием СД, ФНО α положительно связан с АГ, а противовоспалительный ИЛ-10 отрицательно связан с уровнем ОХС. Таким образом, при корреляционном анализе ФР сохранились те же значимые взаимосвязи, как на общей группе больных РА низкой и умеренной степени активности.

При анализе пациентов РА без ИБС получены следующие корреляционные зависимости, результаты которых представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 — Корреляционный анализ по факторам ССР у больных РА ИБС-

Параметры	ИМТ	ХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	куре ние	АГ	СД
DAS-28	corr = -0,07, p = 0,743	corr = - 0,17, p = 0,417	corr = -0,1, p = 0,655	corr = - 0,52, p = 0,009	corr = 0,39, p = 0,057	p = 0,245	p = 0,033	p = 0,395
длит., РА	corr = -0,31, p = 0,12	corr = 0,01, p = 0,978	corr = -0,06, p = 0,771	corr = 0,27, p = 0,172	corr = - 0,07, p = 0,724	p = 0,29	p = 0,875	p = 0,535
СОЭ	corr = -0,12, p = 0,536	corr = 0, p = 0,998	corr = -0,03, p = 0,887	corr = 0,33, p = 0,09	corr = - 0,29, p = 0,139	p = 0,215	p = 0,911	p = 0,584
вчСРБ	corr = -0,06, p = 0,765	corr = 0,07, p = 0,711	corr = 0,05, p = 0,822	corr = - 0,02, p = 0,921	corr = - 0,06, p = 0,754	p = 0,654	p = 0,248	p = 0,169
ИЛ-1b	corr = 0,19, p = 0,354	corr = -0,02, p = 0,934	corr = -0,08, p = 0,695	corr = 0,03, p = 0,877	corr = 0,04, p = 0,848	p = 0,329	p = 0,103	p = 0,002
ИЛ-6	corr = 0,12, p = 0,565	corr = 0,16, p = 0,424	corr = 0,28, p = 0,161	corr = -0,3, p = 0,125	corr = - 0,06, p = 0,749	p = 0,233	p = 0,466	p = 0,326

Параметры	ИМТ	ХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	куре ние	АГ	СД
ИЛ-10	corr = 0,13, p = 0,532	corr = 0,09, p = 0,641	corr = 0,15, p = 0,445	corr = 0,01, p = 0,973	corr = - 0,05, p = 0,787	p = 0,281	p = 0,05	p = 0,842
ИЛ-17	corr = 0,12, p = 0,554	corr = -0,19, p = 0,348	corr = -0,11, p = 0,584	corr = - 0,11, p = 0,571	corr = -0,12, p = 0,562	p = 0,364	p = 0,275	p = 0,797
ФНОα	corr = 0,14, p = 0,499	corr = 0,29, p = 0,149	corr = 0,19, p = 0,334	corr = 0,09, p = 0,646	corr = 0,04, p = 0,857	p = 0,178	p = 0,489	p = 0,719
РФ	p = 0,237	p = 0,936	p = 0,703	p = 0,712	p = 0,685	p = 0,106	p = 0,395	p = 0,395
АЦЦП	p = 0,545	p = 0,973	p = 0,769	p = 0,888	p = 0,413	p = 0,236	p = 0,201	p = 1
Атеросклероз СА	p = 0,633	p = 0,569	p = 0,43	p = 0,998	p = 0,595	p = 1	p = 0,474	p = 1
Атеросклероз ПБС	p = 0,595	p = 0,102	p = 0,118	p = 0,765	p = 0,812	p = 1	p = 0,529	p = 1
Примечание: Коэффициенты корреляции Спирмена для связи непрерывных переменных. Для связи бинарных показателей с непрерывными — U-критерий Манна-Уитни. Для связи двух бинарных показателей — точный тест Фишера. Уровень значимости принят $p < 0,05$.								
Сокращения в таблице: ФНО α — фактор некроза опухоли альфа, ИЛ — интерлейкин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. в процентах, ТГ-триглицериды, АГ — артериальная гипертензия, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, DAS-28 — индекс активности заболевания. СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела. ПБС — подвздошно-бедренный сегмент артерии, СА — сонные артерии.								

У больных РА в отсутствии ИБС отмечена отрицательная корреляция средней силы между активностью заболевания индексом DAS-28 и уровнем ХС ЛВП и достоверная корреляция с АГ. Провоспалительный цитокин 1β достоверно взаимосвязан с АГ. Остальной достоверных связей между изучаемыми параметрами у больных этой группы получено не было.

Как видно из таблицы 3.1, больные группы сравнения с ИБС без системных заболеваний не были сопоставимы по возрасту с основной группой больных РА, в которой преобладали мужчины, чаще определялся перенесенный ИМ, СД, ИМТ был также выше. Липидные параметры были ниже у больных группы сравнения, за счет наличия гиполипидемической терапии, частота выявления

дислипидемии также ниже. Иммуно-воспалительные параметры были ниже у больных этой группы. При этом у больных этой группы достоверно чаще определялось значимое трехсосудистое поражение КА. Корреляционный анализ в этой группе пациентов не проводился.

Данные однофакторного / многофакторного анализа у больных РА

Для определения прогностического значения определяемых воспалительных, липидных и иммунологических показателей у больных РА в развитии ИБС был проведен анализ с помощью бинарной логистической регрессии исследуемых параметров. Для проверки одновременного влияния на это, в качестве независимых переменных в логистической регрессии берутся: возраст, пол, ИЛ-1 β , СОЭ, ХС ЛНП, которые были отобраны во избежание корреляций. Результаты представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 — Коэффициенты логистической регрессии иммуновоспалительных показателей для расчета вероятности развития ИБС у больных РА по данным однофакторного анализа

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	P-значение
СОЭ	1,004 (0,991–1,018)	0,467
вчСРБ	1,015 (0,991–1,047)	0,257
ИЛ-1Б	1,141 (0,954–1,376)	0,154
ИЛ-6	1,011 (0,992–1,032)	0,254
ИЛ-10	1,015 (0,989–1,045)	0,269
ИЛ-17	1,051 (0,971–1,155)	0,245
ФНОα	1,003 (0,999–1,007)	0,083
Примечание: уровень значимости $p < 0,05$.		

Как видно из таблицы 3.6, предложенные показатели не оказывают существенного влияния на развитие ИБС у больных РА. Также был проведен однофакторный анализ исследуемых липидных параметров. Все остатки моделей удовлетворяют условию гомоскедастичности. Уровень значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 — Коэффициенты логистической регрессии липидных параметров для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным однофакторного анализа

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
ОХС	1,039 (0,804–1,339)	0,767
ХС ЛНП	1,288 (0,954–1,762)	0,102
ХС ЛВП	0,170 (0,057–0,463)	0,001
ТГ	1,141 (0,754–1,713)	0,521
Примечание: уровень значимости $p < 0,05$.		

Таким образом, по отдельности иммунологические, воспалительные и липидные факторы не оказывают влияния на наличие или отсутствие ИБС у больных РА, за исключением ХС ЛВП. В связи с чем был проведен многофакторный анализ по параметрам воспаления без поправок на пол и возраст. При проведении многофакторного анализа из модели были исключены показатели СОЭ, ИЛ-10, ФНО α и ИЛ-17 в силу их корреляций с другими предикторами. Таким образом, в модели остались вчСРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6. Результаты представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 — Коэффициенты логистической регрессии иммуновоспалительных параметров для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным многофакторного анализа

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
вчСРБ	1,002 (0,971–1,030)	0,888
ИЛ-1 β	1,189 (0,987–1,452)	0,075
ИЛ-6	0,997 (0,970–1,020)	0,794
Примечание: уровень значимости $p < 0,05$.		

Как видно из таблицы 3.8, ни один из параметров модели не влияет значимо на наличие или отсутствие ИБС у больных РА.

Аналогично был проведен многофакторный анализ для липидных параметров. Все остатки моделей удовлетворяют условию гомоскедастичности. Уровень значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9а — Коэффициенты логистической регрессии липидных параметров для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным многофакторного анализа

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
ХС ЛНП	1,335 (0,977–1,861)	0,075
ХС ЛВП	0,166 (0,055–0,458)	0,001
Примечание: уровень значимости $p < 0,05$.		

Как видно из таблиц 3.9, показатель ХС ЛВП сохраняет свою значимость в качестве предиктора наличия / отсутствия ИБС при РА без поправок на возраст и пол.

При определении возможного влияния гендерных различий на исследуемые липидные параметры был проведен многофакторный анализ отдельно для женщин и мужчин. Данные представлены в таблице 3.9а.

Таблица 3.9б — Коэффициенты многофакторной логистической регрессии липидных параметров для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным многофакторного анализа у мужчин

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
Возраст	1,082 (0,977–1,216)	0,150
ХС ЛВП	0,402 (0,028–5,048)	0,477

Таблица 3.9в — Коэффициенты многофакторной логистической регрессии липидных параметров для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным многофакторного анализа для женщин

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
Возраст	1,002 (0,921–1,096)	0,967
ХС ЛВП	0,455 (0,070–2,602)	0,386

Как видно из таблиц 3.9 б и в, показатель ХС ЛВП утрачивает свое значение при поправке на пол и возраст.

При проведении многофакторного анализа из параметров липидных показателей в модели остаются ХС ЛВП и ХС ЛНП в связи с корреляциями

других двух показателей. Остатки модели удовлетворяют условию гомоскедастичности. Результаты представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 — ОШ в модели логистической регрессии для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным однофакторного анализа для ХС ЛВП

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	P-значение
ХС ЛВП	0,167 (0,041–0,594)	0,001

Как видно из таблицы 3.10, из липидных показателей на наличие или отсутствие ИБС у больных РА оказывает влияние только показатель ХС ЛВП (рисунок 3.2), который имеет статистически значимую очень сильную обратную связь с наличием / отсутствием ИБС у больных РА.

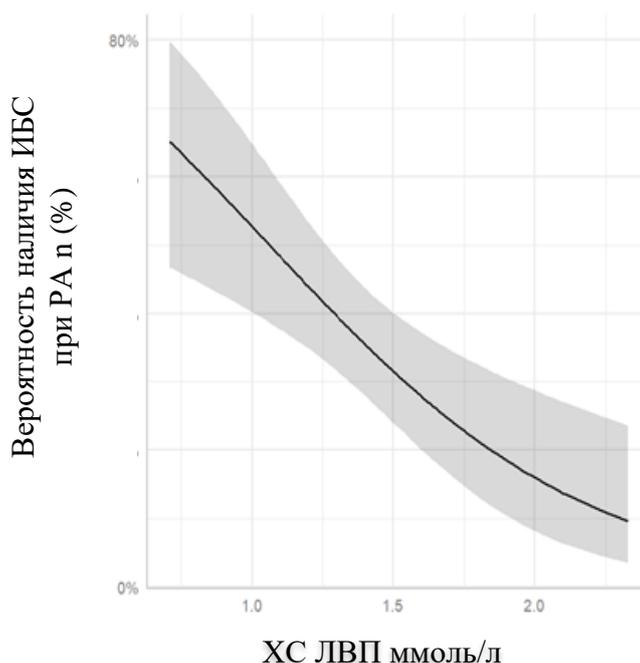


Рисунок 3.2 — Влияние ХС ЛВП на развитие ИБС у больных РА, по данным однофакторного / многофакторного анализа

Как видно из полученной модели ХС ЛВП статистически значимо влияет на наличие / отсутствие ИБС у больных РА низкой и умеренной степени активности, при этом связь является обратной, по данным как однофакторного, так и многофакторного анализа $p = 0,001$.

Заключение подраздела

Таким образом, при анализе включенных в исследование больных РА низкой и умеренной степени активности отмечено превалирование женщин $n = 106$ против $n = 57$ в группе сравнения, дислипидемии, с более высокими значениями липидных показателей. Все исследуемые воспалительные показатели (СОЭ и вчСРБ) были выше у больных РА. Иммунные параметры, про и противовоспалительные цитокины были так же выше у больных РА (таблица 3.1). Атеросклеротическое поражение периферических сосудистых бассейнов при больными группы ИБС. Так же, как и более выраженное атеросклеротическое поражение КА (три и более сосуда) определялось у больных группы сравнения. При разделении больных РА на группы в зависимости отсутствия / наличия ИБС отличий между исследуемыми параметрами не получено.

По данным корреляционного анализа, между факторами ССР, РА ассоциированными факторами и иммуновоспалительными нарушениями у больных РА отмечена положительная взаимосвязь длительности основного заболевания (> 10 лет) с курением ($p = 0.008$), индекса активности заболевания DAS-28 с ОХС и ХС ЛНП ($Sr 0,22$, $p = 0,008/Sr 0,33p > 0,001$) соответственно. ИМТ показал слабую положительную зависимость от ИЛ-6 и ИЛ-10 ($Sr 0,17/0,33$, $p = 0,55/0.024$) соответственно.

У больных РА ИБС+ длительность РА была положительно взаимосвязана с АГ и курением ($Sr 0,42/0,43$, $p = 0,029/0,03$) соответственно. Противовоспалительный цитокин ИЛ10 отрицательно зависел от ОХС ($Sr = -0,49$, $p = 0,02$), а наличие АГ было положительно связано с провоспалительным цитокином ФНО α ($Sr = 0,380$, $p = 0,02$).

У больных РА ИБС- индекс DAS-28 положительно коррелировал с наличием АГ ($p = 0,03$) и отрицательно — с ОХС ($Sr = -0,52$, $p = 0,009$). И наличие СД прямо коррелировало с уровнем ИЛ-1 β ($p = 0,02$).

В целом по группе больных РА и при разделении по наличию / отсутствию ИБС взаимосвязи с СРБ и СОЭ получено не было.

Вместе с тем при проведении одно и много факторного анализа иммуновоспалительных, липидных показателей, факторов ССР и факторов, связанных с самой болезнью при РА, достоверного прогностического значения какого-либо фактора или их комплекса на развитие ИБС не получено. При проведении подобного анализа изучаемых липидных параметров показана обратная зависимость между уровнем ХС ЛВП в развитии ИБС при РА ($p = 0,001$).

Таким образом, в результате исследования отмечена взаимосвязь между липидными, РА ассоциированными и иммунологическими параметрами у больных РА низкой и умеренной степени активности с факторами ССР, а значение ХС ЛВП может является предиктором развития ИБС у больных РА без гендерных различий, с двумя и более факторами ССР низкой и умеренной степени активности.

3.2 Этап 2. Определение структуры атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий у больных ревматоидным артритом методом дуплексного сканирования артериальной стенки, и контраст усиленным ультразвуковым исследованием сонных артерий

Целью данного этапа работы явилось определение значения параметров атеросклеротической нагруженности (АСН) по данным ультразвукового обследования периферических артерий у больных РА низкой и умеренной степени активности заболевания в сопоставлении с состоянием коронарных артерий [43].

Этап работы выполнен в отделе ультразвуковых методов исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, в лаборатории исследования сосудов, руководитель — профессор Т. В. Балахонова. Всем больным было проведено ультразвуковое исследование сонных артерий (УЗИ СА), на уз-системе экспертного уровня Philips EPIQ 5 с линейным датчиком Philips IU 22 3–9 МГц (Philips, Нидерланды) по стандартной методике для определения наличия, степени выраженности атеросклеротического процесса.

Для выполнения этого этапа работы в исследование включено 157 больных с РА и 57 больных — с ИБС. Больным однократно проводилось УЗИ сонных. Данные УЗИ сонных артерий у включенных в исследование больных, представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 — Данные УЗИ сонных артерий у больных РА и ИБС

Параметры / группы	РА ИБС- (Группа 1) n = 101	РА ИБС+ (Группа 2) n = 56	ИБС (Группа 3) n = 57	P 1–2	P 1–3	P 2–3
АСБ, n (%)	88 (87,1 %)	54 (96,4 %)	46 (80,7 %)	1,000	1,000	1,000
Кол-во пораженных сосудов						
0, n (%)	5 (4,9 %)	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)	0,4	1,000	1,000
1, n (%)	22 (21,8 %)	3 (5,4 %)	2 (3,5 %)	0,002	0,002	0,03
2, n (%)	62 (61,4 %)	48(85,7 %)	41 (71,9 %)	0,012	0,002	1,000
Степень стеноза <50 % (включая интактные (0)), n (%)	86 (85,1 %)	46(82,1 %)	35 (61,4 %)	0,005	0,0004	0,001
Степень стеноза ≥ 50 %, n (%)	7 (6,9 %)	9 (16,1 %)	12 (21,1 %)	0,1	0,007	0,2
Примечание: АСБ-атеросклеротическая бляшка, сравнение групп РА ИБС-, РА ИБС+, ИБС по АСБ. Сравнения проведены с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения Холма-Бонферрони. Уровень значимости $p < 0,05$.						

При сравнительном анализе групп больных РА ИБС+, РА ИБС- и ИБС по количеству АСБ достоверных отличий получено не было. Однако при количественном анализе пораженных сосудов каротидного бассейна поражение двух и более сосудов чаще выявлялось у больных РА с ИБС по сравнению с больными РА ИБС- и ИБС (86 % против 61 % и 72 % соответственно). У больных РА без ИБС чаще обнаруживалось поражение 1 сосуда (21,1 % против 5,4 % и 3,5 % у больных РА ИБС+ и ИБС соответственно). Вместе с тем число больных, у которых были выявлены АСБ > 50 % было выше у больных группы ИБС, по сравнению с больными в группах РА ИБС+ и РА ИБС- (21 % против 16 % и 6,9 % соответственно).

Параметры АСН, включающие количество АСБ, % суммарного стеноза, % максимального стеноза СА были определены 64 больным (РА, n = 43, ИБС, n = 21) в сонных артериях. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3.12.

Таблица 3.12 — Клиническая характеристика больных РА и ИБС (группа сравнения)

Показатели	Все больные РА, n = 43	Группа сравнения, n = 21
Возраст, лет	62 [61; 64]	62,5[61; 66]
Мужчины/женщины, n (%)	8/35 (18/81 %)	11/10 (52/48)*
АГ, n (%)	33 (77 %)	16 (78 %)
Перенесенный ИМ	3 (7 %)	8 (38 %)*
СД (n)	4 (9 %)	7(33 %)*
Общий ХС ммоль/л	4,59 [3,9; 5,1]	4,58 [3,9; 6,2]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,3]	1,31 [0,9; 1,7]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,35 [1,8; 3,14}	2,34 [2,26; 4,0]
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,67]	1,35[1,4; 1,7]
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	33 (77 %)	9(43 %)*
Курение, n (%)	8 (18 %)	10 (48 %)*
Индекс DAS-28, баллы	3,8 [3,8; 4,2]	NA
ИМТ, кг /м ²	28[26; 32]	30 [28; 34]
Длительность РА, годы	12,5[6; 13]	NA
Позитивность по РФ, n (%)	34 (79 %)	NA
Позитивность по АЦЦП, n (%)	31 (72 %)	NA
СОЭ, мм/час	12,0 [8; 20]	2,0 [2; 15]*
вчСРБ, мг/л	2,7 [0,4; 4,8]	2,2 [0,5; 2,1]
СКФ мл/мин	89 [60; 91]	81,5 [67; 101]
Доза ГКС мг/сут	2,4 ± 1,4	NA
ГИБП (n)	8 (18 %)	NA
БПВП (n)	31 (72 %)	NA
Статины (n)	24 (56 %)	21 (100 %)*
Доза (мг)	19,3 ± 1,56	28,5 ± 1,86*

Примечание: *p < 0,05, **p < 0,001. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как M ± SD и как Me [Q25; Q75].

Как видно из таблицы 3.12, группы больных были сопоставимы по возрасту, наличию АГ. В группе РА преобладал женский пол, отягощенная наследственность по ССЗ. В группе сравнения чаще отмечалось наличие перенесенного ИМ, СД и курения. По лабораторным параметрам у больных РА уровень СОЭ был выше. Гиполипидемическую терапию (статины) больные группы сравнения принимали в два раза чаще, чем больные РА. По остальным, параметрам достоверных отличий не получено. Результаты УЗИ оценки параметров АСН СА, представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 — УЗИ оценка параметров АСН СА у больных РА и ИБС

Признак / группы	РА N = 43	ИБС n = 21
Кол-во АСБ (0–6)	3,5 [2,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]*
Максимальный стеноз (%)	35,0 [30,0; 40,0]	40,0 [30,0; 46,2]
Суммарный стеноз СА (%)	110,0 [68,8; 146,2]	155,0 [117,5; 180,0]*
Примечание: *p < 0,05. *p < 0,05. Данные представлены как Me[25Q; 75Q].		

По данным сравнительного анализа, отмечено, что значения количества АСБ и % суммарного стеноза СА в группе РА были ниже, чем в группе ИБС [43].

Всем больным РА с ИБС и подозрением на ИБС проводилась верификация ишемии миокарда согласно национальным клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г. [37]. По результатам проведенного обследования были выделены две группы пациентов РА: РА ИБС+ n = 19, и РА ИБС- n = 24. При проведении сравнительного анализа отмечено превалирование мужского пола и дозы ГК у больных РА ИБС+. По остальным параметрам, представленным в таблице 3.12, достоверных отличий не получено.

При сравнительном анализе параметров каротидной АСН были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 — Показатели атеросклеротической нагруженности СА у больных РА ИБС+ и РА ИБС-

Признак / группы	РА ИБС+ n = 19	РА ИБС- n = 24
Кол-во АСБ (0–6)	4,0 [4,0; 5,0]	2,0 [1,0; 3,5]**
Максимальный стеноз (%)	35,0 [35,0; 45,0]	30,0 [25,0; 35,0]*
Суммарный стеноз СА (%)	120,0 [110,0; 152,5]	85,0 [40,0; 110,0]*
Примечание: *p < 0,05. **p < 0,001 Данные представлены как Me[25Q; 75Q].		

Так, больные группы РА ИБС+ достоверно превосходили больных РА ИБС- по всем исследуемым параметрам АСН [43].

По данным УЗИ-обследования каротидного бассейна у больных РА, выявлено, что АСБ СА выявлялись в 100 % случаев у больных РА ИБС+, что сочеталось со значимым атеросклеротическим поражением КА. У пациентов группы РА ИБС- сочетание наличия АСБ СА и значимого поражения КА

отмечено лишь у трех больных (13,6 %). Отличий по указанным параметрам между группами РА ИБС+ и ИБС не отмечено. Результаты представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 — Данные УЗИ СА и ангиографии КА у больных РА ИБС+, РА ИБС-, ИБС

Локализация АСБ	РА ИБС-	РА ИБС+	ИБС
Всего (пациентов) n	24	19	21
Сонные артерии (n)	19 / 24 (79,2 %)	19 / 19 (100 %)	20 / 21 (95,2 %)
Коронарные артерии (n) (КА _≥ 50 %)	4 / 22 (18,2 %)*	16 / 16 (100 %)**	15 / 21 (81,4 %)
Сонные + Коронарные (n)	3 / 22 (13,6 %)*	16 / 16 (100 %)**	15 / 21 (71,4 %)
Примечание: * p < 0,05, **p < 0,001. Данные описаны относительными частотами в процентах. Статистически значимые отличия получены при сравнении групп РА ИБС- и РА ИБС+.			

При сопоставлении параметров АСН каротидного бассейна по количеству АСБ от 0–3 / < 3 и выраженностью поражения КА (более / менее 50 %) получены следующие результаты, которые представлены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 — Параметры АСН СА в зависимости от поражения КА у больных РА

Признак N = 38	Поражение КА < 50 % n = 18	Поражение КА > 50 % n = 20
Количество АСБ (0–3 и более 3)	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]*
Максимальный стеноз СА (%)	30,0 [25,0; 35,0]	40,0 [35,0; 45,0]*
Суммарный стеноз СА (%)	80,0 [30,0; 110,0]	120,0 [110,0; 160,0]*
Примечание: : *p < 0,05, **p < 0,001. Данные представлены как Me[Q25; Q75].		

Как видно из таблицы 3.16, количество АСБ СА > 3 [2,0 против 4,0], процент максимального стеноза АСБ СА [30,0 против 40,0] и процент суммарного стеноза [80,0 против 120,0] были выше у больных РА со значимым атеросклеротическим поражением КА.

Таким образом, значимое поражение КА при РА сочетается более высокой каротидной АСН и большим количеством АСБ СА (> 3 АСБ).

Исследование бедренных артерий (БА) было проведено только больным РА n = 43, были получены следующие результаты, представленные в таблице 3.17 [43].

Таблица 3.17 — Результаты обследования БА у больных РА

Показатель (пациенты)	РА ИБС- (n = 24)	РА ИБС+ (n = 19)	Все РА (n = 43)
Количество АСБ БА	1,0 [0,0; 2,0]	2,0 [0,2; 3,8]	1,0 [0,0; 2,0]
Максимальный стеноз БА, %	30,0 [25,0; 33,8]	30,0 [27,5; 42,5]	30,0 [25,0; 40,0]
% Суммарный стеноз БА	50,0 [25,0; 62,5]	100,0 [52,5; 117,5]	55,0 [31,2; 100,0]
Примечание: *p < 0,05. Данные представлены как Ме[Q25; Q75].			

При сравнительном анализе поражения БА у больных РА в зависимости от наличия / отсутствия ИБС отмечено увеличение % суммарного стеноза БА в группе РА ИБС+ (100,0 против 50,0) без достижения критериев достоверности.

Сравнительная оценка поражения различных сосудистых бассейнов у больных РА ИБС +, РА ИБС- представлена на рисунке 3.3.

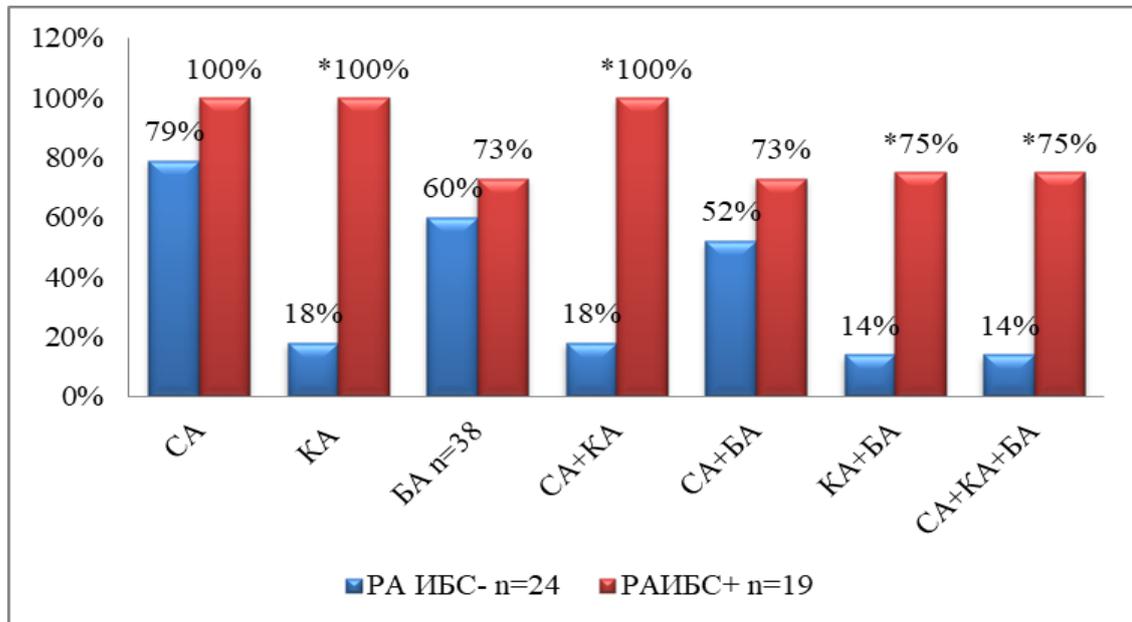


Рисунок 3.3 — *p < 0,05, Сравнительный анализ поражения различных сосудистых бассейнов у больных РА

Как представлено на рисунке 3.3, у больных РА ИБС+ поражение КА сочетается с наличием АСБ в СА и БА в 75 % случаев [43].

3.2.1 Контраст усиленное ультразвуковое исследование сонных артерий больных РА

УЗИ с контрастным усилением является простым в исполнении, неинвазивным и высоко информативным методом исследования АСБ для определения нового ультразвукового признака нестабильной атеромы — неовасуляризации (НВ) бляшки [101]. Наличие НВ, по данным контрастного УЗИ, отражает воспаление в бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности [111; 302], что особенно важно у больных РА для определения эффективности противовоспалительной и липидснижающей терапии с целью профилактики развития ССО.

Исследование было одномоментным, обследован 21 больной РА, с достоверным диагнозом РА, из них 7 мужчин, 14 женщин в возрасте от 48 до 75 лет, медиана 61 [74; 81] лет, длительность заболевания от 1 до 19 лет, медиана 7 [5; 22] лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.18.

Таблица 3.18 — Клиническая характеристика больных РА

Показатели	РА (n = 21)
Возраст, лет	61 (58; 65)
Пол (мужчины), n (%)	7 (33,3)
АГ, n (%)	18 (85,7)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	9 (45)
Дислипидемия, n (%)	21 (100)
Курение, n (%)	9 (45)
Наличие атеросклероза КА, n (%)	7 (38,9)
ХС, ммоль/л	5,17 [4,66; 6,36]
ТГ, ммоль/л	1,32 [1,02; 1,59]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,99 [2,23; 3,97]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,42 [1,09; 1,76]
вчСРБ, мг/л	5,7 [0,8; 19,4]
СОЭ, мм/ч	24 [12; 35]
Индекс DAS-28, баллы	3,98 [3,2; 4,8]
Длительность РА, годы	7 [3; 16]
Позитивность по РФ IgM, n (%)	16 (80)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	13 (65)
Статины, n (%)	13 (61,9)
Примечание. Данные в таблице представлены как медиана (25; 75 перцентиль), n (%).	

При анализе структуры и параметров АСБ у больных РА были получены следующие результаты, представленные в таблице 3.19. Так, преобладание АСБ, имеющих гомогенную структуру (59,1 %), АСБ с гетерогенной структурой составили 40,9 %. Количество АСБ с наличием кальциноза 34,6 %, с наличием гипоэхогенного компонента составило 9 %, АСБ с неровной поверхностью (включая изъязвления поверхности более 2,0 мм) — 13,6 %. Наличие дополнительных ультразвуковых критериев структуры бляшки в серой шкале, таких как наличие мурального роста (или положительного ремоделирования) и слоистой структуры бляшки составило 13,6 % .

Таблица 3.19 — Ультразвуковые признаки морфологической структуры бляшки в В-режиме у пациентов с РА

Показатели	РА (n = 22 АСБ)
Гетерогенная структура АСБ	40,9 % (9 из 22)
Гомогенная структура АСБ	59,1 % (13 из 22)
Г гипоэхогенный компонент	9 % (2 из 22)
Неровная поверхность (включая кратеры > 2,0 мм)	13,6 % (3 из 22)
Изъязвленная поверхность (кратеры > 2,0 мм)	4,5 % (1 из 22)
Кальциноз	34,6 % (8 из 22)
Слоистая структура АСБ	13,6 % (3 из 22)
Примечание: данные представлены в виде относительных частот — n (%).	

По данным УЗИ СА, среднее количество АСБ в сонных артериях составило 4,0 (2; 5) (от 2 до 6), максимальный стеноз составил 40 % (35; 50), изменялся от 25 до 100 (у одного больного выявлена окклюзия ВСА), суммарный стеноз 120 % (90; 155) (от 45 до 205). У пациентов с РА преобладали стенозы менее 50 %, у двоих больных были выявлены стенозы более 70 % (таблица 3.20).

Таблица 3.20 — Показатели АСН у больных РА

Показатели	РА (n = 21 чел.)
Среднее количество АСБ (по 6 сегментам)	4 (3; 5) от 2 до 6
Максимальный стеноз, %	40 (35; 50) от 25 до 100
Суммарный стеноз, %	120 (90; 155) (от 45 до 205)
Стенозы > 50 %	28,6 (6 из 21)
Стенозы > 70 %	9,5 (2 из 21)
Примечание: данные представлены в виде относительных частот — n (%).	

Таким образом, наиболее частая локализация АСБ СА у обследованных больных была двусторонняя, с суммарным стенозом более 100 %, большинство больных имели гемодинамически незначимое поражение.

Контраст усиленное УЗИ СА было выполнено 21 пациенту, всего было исследовано 22 АСБ (у одного пациента исследованы две СА). В одном случае данные о НВ бляшки были недостоверны из-за плохой визуализации, в анализ были включены результаты исследования 21 АСБ. На 13-й [12; 15] секунде после введения контрастного препарата отмечалось контрастирование просвета сосуда с четкой визуализацией границы раздела внутренняя стенка — просвет сосуда. Начиная с 20-й [15; 23] секунды наблюдалось появление и прогрессивное увеличение количества подвижных ярких точек, диффузно расположенных в АСБ и сосудистой стенке. У всех больных с РА была выявлена НВ бляшки исследуемого сегмента СА, при этом слабая степень НВ 1 была выявлена у 7 больных, что составило 33,3 % (рисунок 3.4), выраженная степень НВ 2 — у 14 больных, что составило 66,7 % (рисунок 3.5).

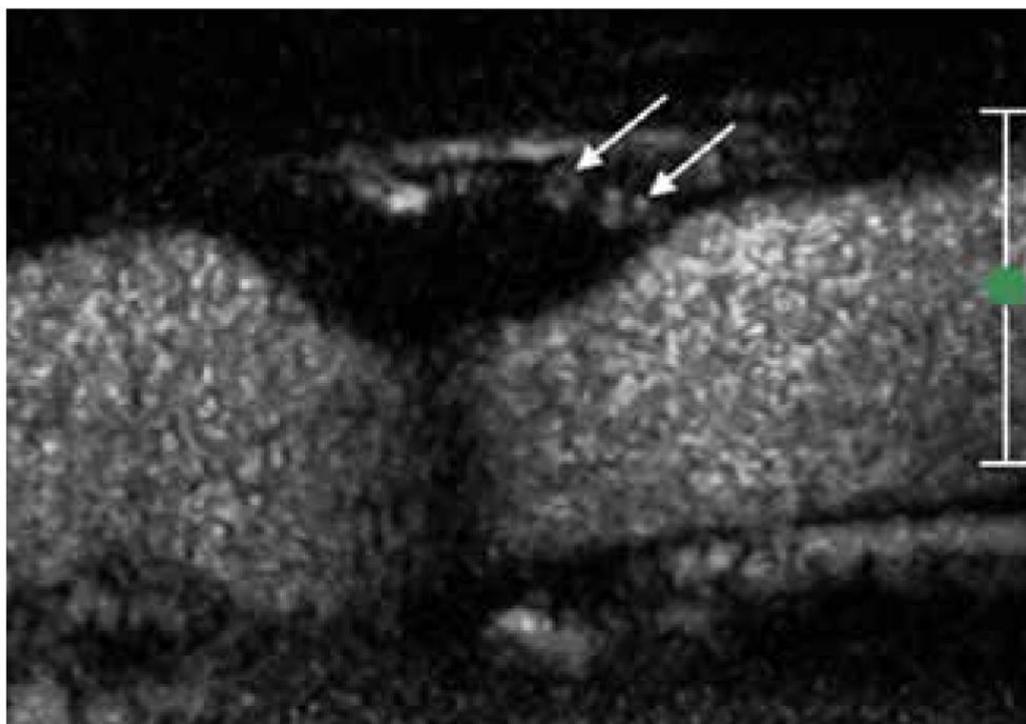


Рисунок 3.4 — Гетерогенная АСБ преимущественно низкой эхогенности с единичным кальцинозом в области бифуркации левой общей сонной артерии в режиме контрастного усиления. Отмечается выраженная неоваскуляризация восходящего плеча АСБ и отсутствие неоваскуляризации в средней части и нисходящем плече АСБ, указана стрелками (степень неоваскуляризации 1)

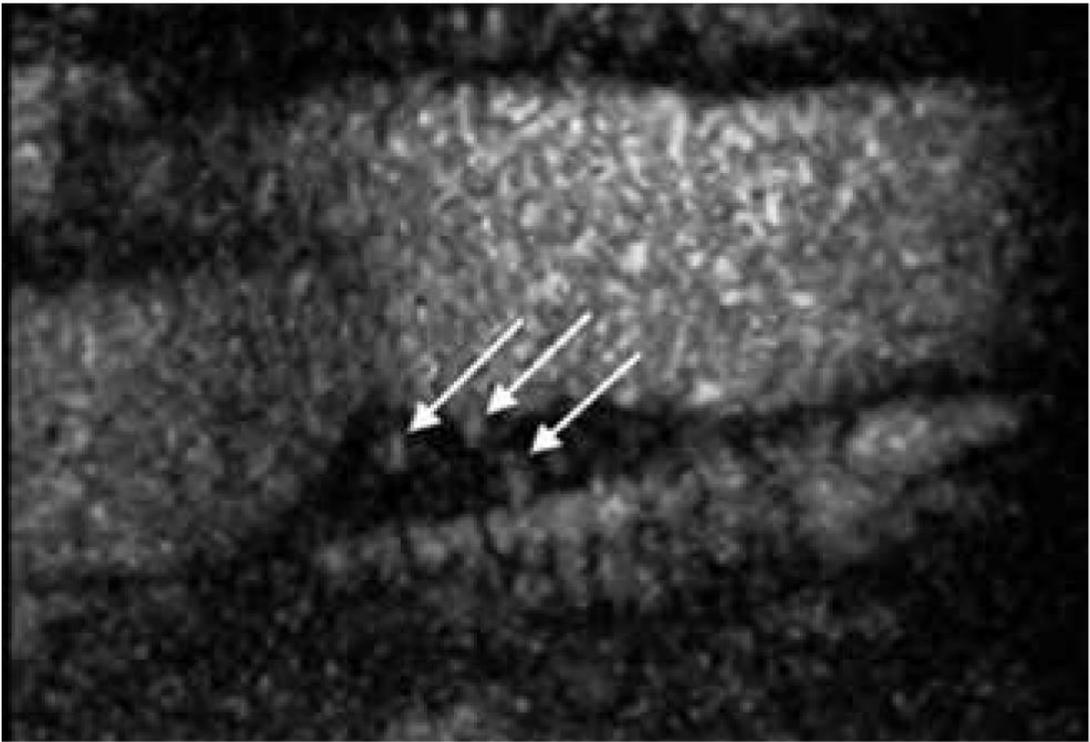


Рисунок 3.5 — Гомогенная средней эхогенности АСБ в области бифуркации правой общей СА в режиме контрастного усиления. Отмечается выраженная неоваскуляризация в пределах всей АСБ, указана стрелками (степень неоваскуляризации 2)

Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Анализ состояния поверхности АСБ в режиме контрастного усиления показал увеличение размеров кратеров АСБ в двух случаях и выявление новых двух случаев неровной поверхности бляшки глубиной 1,1–1,3 мм и 1,0–1,1 мм, не визуализируемых при стандартном УЗИ (рис. 3). Частота выявления признака неровной поверхности АСБ, таким образом, увеличилась с 13,6 % до 22,7 % случаев ($p = \text{нд}$). Данные представлены на рисунке 3.6.

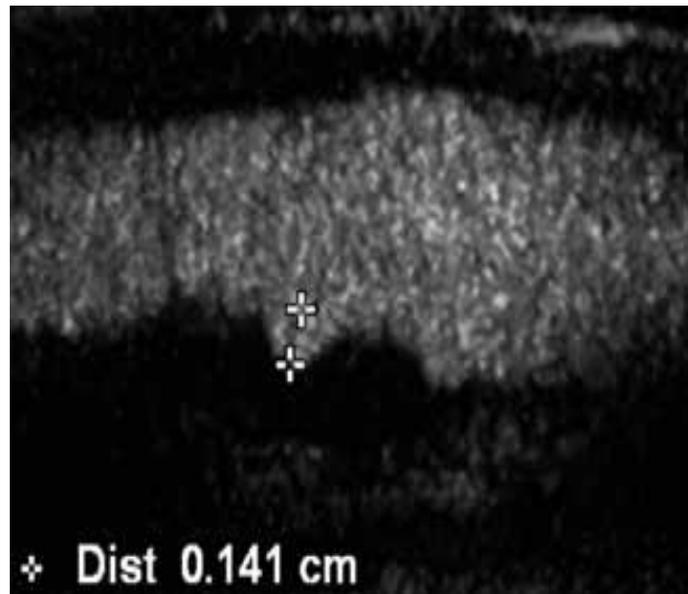


Рисунок 3.6 — Гетерогенная атеросклеротическая бляшка в области бифуркации левой общей сонной артерии с наличием неровной поверхности в режиме контрастного усиления (наличие кратера глубиной 1,4 мм)

При анализе распределения больных РА по степени неоваскуляризации было выявлено, что более высокая степень НВ отмечалась у больных РА в 67 % случаев. Данные частоты выявления различных степеней неоваскуляризации у больных РА представлены на рисунке 3.7.

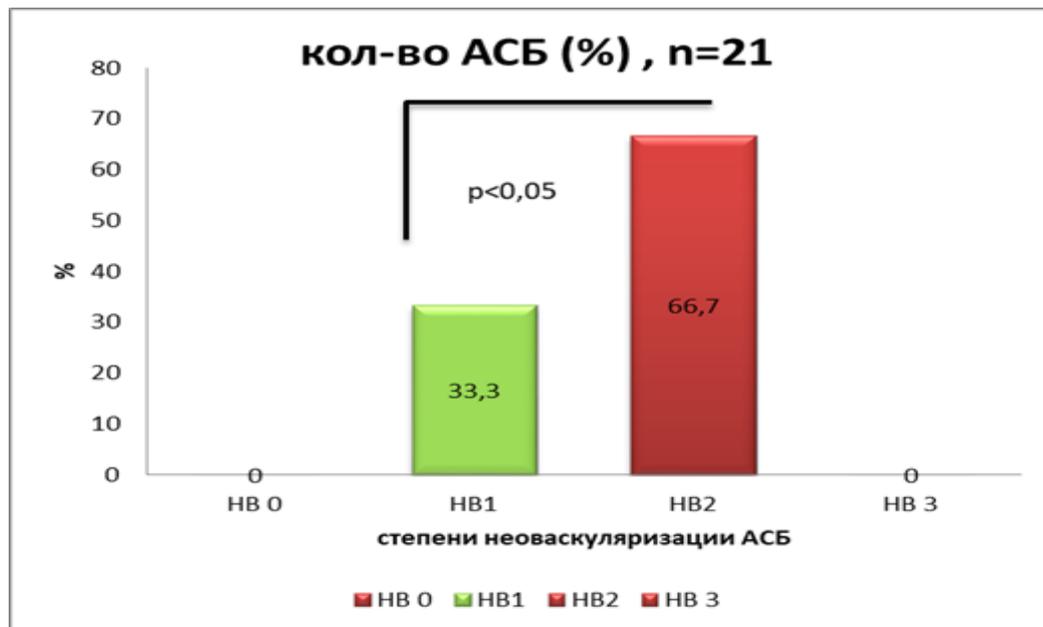


Рисунок 3.7 — Данные частоты выявления различных степеней неовыскуляризации у больных РА. Критерий Фишера, $p < 0,05$

При сравнении подгрупп больных со слабой и выраженной степенью НВ были получены статистически значимые различия значений ХС ЛНП, ТГ и ХС ЛВП, показателем серопозитивности АЦЦП и длительностью РА, данные представлены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 — Сравнительный анализ больных РА со степенью неоваскуляризации 1 и 2

Показатели / группы	Степень НВ1 (n = 7)	Степень НВ2 (n = 14)	P
Возраст	61 (58; 73)	62 (61; 65)	0,9
Длительность РА, лет	3 (3; 10)	12 (7; 20)	0,05
DAS-28	4,68 (3,2; 5,05)	3,98 (3,3; 4,8)	0,7
ОХС, ммоль/л	4,77 (4,2; 5,69)	5,46 (4,66; 6,41)	0,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,89 (1,29; 2,11)	1,17 (1,07; 1,47)	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	2,23 (2; 2,98)	3,62 (2,73; 4,1)	0,04
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,77; 1,11)	1,5 (1,23; 1,62)	0,02
СОЭ, мм/час	24 (12; 35)	27 (17; 35)	0,6
вчСРБ, мг/л	5,75 (4,1; 6,8)	5,7 (0,8; 19,4)	0,7
АЦЦП - n (%)	5 (71,4)	2 (28,6)	0,02
АЦЦП + n (%)	2 (14,3)	12 (85,7)	0,02
Примечание: Данные в таблице представлены как медиана (25;75 перцентиль). Анализ сопряженности признака проводили с помощью точного критерия Фишера.			

Как видно из таблицы 3.21, у больных РА со степенью НВ 2 уровни липидов плазмы крови, длительность заболевания были выше, а уровень ХС ЛВП был ниже по сравнению с больными РА с более низкой степенью НВ1.

При проведении корреляционного анализа этих групп пациентов были получены следующие зависимости, представленные в таблице 3.22. У больных РА липидные параметры и РА-ассоциированные факторы были положительно связаны с НВ 2-й степени, также выявлена отрицательная зависимость между уровнями ХС ЛВП и степенью НВ1 ($r = 0,57$, $p = 0,020$), что объясняется более низким уровнем воспаления на фоне низкой активности заболевания у данной группы больных. Как видно из таблицы, указанные показатели между которыми найдена зависимость положительно превалировали у больных с более высокой степенью неоваскуляризации. Отрицательная зависимость между уровнями ХС ЛВП и низкой степенью НВ также объясняется более низкой степенью активности заболевания.

Таблица 3.22 — Корреляционные взаимосвязи между факторами ССР и степенью НВ у больных РА

Показатель / степень НВ	НВ 2 степени	P
ХС ЛНП	$r = 0,46$	0,010
ТГ	$r = 0,56$	0,010
Длительность РА	$r = 0,43$	0,050
АЦЦП +	$r = 0,57$	0,010
Примечание: корреляционный анализ проведен с применением коэффициента корреляции Спирмена. Отличия достоверны, $p < 0,05$.		

Вместе с тем отличий у больных с разными степенями НВ АСБ в сонных артериях у больных ревматоидным артритом по воспалительным параметрам обнаружено не было [47].

Заключение подраздела

При количественном анализе пораженных сосудов каротидного бассейна поражение более двух сосудов чаще выявлялось у больных РА с ИБС и было сопоставимо с больными ИБС по этому параметру. У больных РА без ИБС количество пораженных сосудов было значимо меньше. Вместе с тем число больных, у которых были выявлены АСБ $> 50 \%$, было также выше у больных с ИБС, по сравнению с пациентами РА ИБС+ и РА ИБС-.

При РА с низкой и умеренной степенью активности количество АСБ в каротидном бассейне превышает таковую у больных группы сравнения. По структуре АСБ отмечено превалирование гетерогенной структуры АСБ при РА, без гемодинамически значимого стенозирования,

Определение параметров АСН периферических артерий имеет преимущества в определении значимого коронарного атеросклероза при РА.

Контраст-усиленное УЗИ сонных артерий с определением НВ помогает дополнительно обнаружить «уязвимые» каротидные АСБ на 9,1 % (с 13,6 % до 22,7 % случаев). Степень НВ2 превалирует у больных РА, определяется на 50 % чаще, сочетается с выраженными липидными нарушениями, более длительным течением РА, серопозитивностью. Ассоциаций между воспалительными параметрами и другими факторами ССР не получено.

При РА наличие АСБ каротидном и феморальном бассейнах ассоциируется со значимым поражением КА в 75 %. Поэтому проведение УЗИ и КУУЗИ указанных сосудистых бассейнов может использоваться для снижения ССР при РА.

3.3 Этап 3. Оценка влияния факторов сердечно-сосудистого риска, иммуно-воспалительных параметров, гиполипидемической, противоревматической терапии на динамику атеросклеротического процесса различной локализации у больных ревматоидным артритом, по данным трехлетнего наблюдения

Целью настоящего этапа работы было определить в проспективном наблюдении факторы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов каротидного и коронарного бассейнов у больных РА.

Для чего в проспективное исследование включены 124 пациента с РА и подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также 30 пациентов с ИБС без системных заболеваний (группа сравнения), средний возраст составил 58 [54; 65] лет. При включении в исследование и через три года наблюдения всем больным РА проведено клинико-инструментальное обследование, запланированное протоколом, согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013, 2020 гг.), включая коронарографию по показаниям [50].

Через три года (37,5 месяцев) больным РА с ранее выявленным поражением указанных сосудистых бассейнов было проведено ультразвуковое исследование сонных артерий, ОЭКТ миокарда в покое и при нагрузке, контрастное исследование коронарного русла (МСКТ ангиография, инвазивная коронарная ангиография (по показаниям)).

При включении в исследование чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) были проведены 21 больному РА. Коронарное шунтирование выполнено в четырех случаях. За этот период три пациента, которые имели многососудистое поражение КА и отказались от предложенного оперативного лечения, умерли от

ССО. За период наблюдения ЧКВ выполнено еще четырем пациентам, ранее не подвергавшимся вмешательству. В одном случае установлен искусственный водитель ритма, у 12 больных отмечено ухудшение состояния вследствие РА. От повторного визита и обследования отказались 11 пациентов, за период наблюдения ССО у них не было, с семью больными потеряна связь. Таким образом, повторно через три года были обследованы 90 (73 %) больных РА [50].

В группу сравнения включены 30 пациентов с ИБС без РА. Исследование выполнено в период с 2017 по 2020 г., средний период наблюдения составил 37,5 месяцев. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование исходно, представлена в таблице 3.23.

Таблица 3.23 — Клиническая характеристика и распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у больных РА и больных группы сравнения (n = 154)

Показатели	Больные РА, n = 124	Группа сравнения n = 30	p
Возраст, лет	58 [52; 63]	56 [50; 59]	0,238
Мужской пол	41/ (33 % / 67)	6 (20 %)	0,694
Индекс массы тела, кг/м ²	27 [24; 31],	29 [26; 31];	0,329
Индекс DAS-28, баллы	3,8 [2,2; 5,0]	NA	—
Длительность РА, годы,	11 [6; 18]	NA	—
Позитивность по РФ, n (%)	113 (91 %)	NA	—
Позитивность по АЦЦП, n (%)	105 (85 %)	NA	—
СОЭ, мм/ час	15 [7,3; 36]	11,5	0,033
вч СРБ, мг/л	0,75 [0,2; 1,7]	0,16 [0,11;0,27]	0,001
ИБС	44 (35 %)	30 (100 %)	0,001
Перенесенный ИМ	20 (16 %)	16 (53 %)	0,322
АГ	96 (77 %)	24 (80 %)	0,394
Дислипидемия	51 (41 %)	7 (23 %)	0,072
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,2]	4,3 [4,0; 5,5]	0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,4]	0,027
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,4; 4,0]	2,5 [2,1; 2,9]	0,006
ТГ, ммоль/л	1,37 [0,96; 1,89]	1,57 [1,0; 2,7]	0,436
СД	16 (13 %)	7 (23 %)	0,605
Отягощенная наследственность по ССЗ	45 (36 %)	13 (43 %)	0,017
Курение	31 (25 %)	14 (47 %)	0,040
Принимали статины (исходно)	84 (68 %)	30 (100 %)	0,005
Примечание: Данные представлены в виде Me [Q25; Q75] и в виде n (%). Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Выделены параметры с p < 0,05. АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. РА — ревматоидный артрит, DAS-28 (Disease Activity Score) — индекс активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.			

Как представлено в таблице 3.23, группы были сопоставимы по полу и возрасту, ФР развития ССЗ встречались с одинаковой частотой у пациентов с РА и в группе сравнения. В то же время дислипидемия (за счет повышения уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП) исходно чаще выявлялась при РА. Терапия статинами проводилась у 84 (68 %) пациентов с РА, несмотря на то что все относились к группе высокого (35 %) или очень высокого (65 %) риска развития ССЗ. В группе сравнения все пациенты получали статины. ИМ в этой группе выявлялся чаще. Целевой уровень ХС ЛНП ($< 1,4$ ммоль/л) был достигнут только у трех (10 %) больных группы сравнения и 10 (8 %) больных основной группы [50].

Медиана длительности РА до включения в исследование составляла 11 лет, индекса DAS-28 — 3,8 баллов, что соответствовало умеренной активности. В группе больных РА отмечались более высокие уровни вчСРБ по сравнению с больными ИБС (0,75 мг/дл против 0,16 мг/дл) и СОЭ (15 мм/ч против 11,5 мм/ч, $p < 0,05$, во всех случаях). При сравнении больных РА и ИБС частота таких ФР ССЗ, как курения и отягощенной наследственности по ССЗ, была выше у больных РА ($p = 0,04$). Вместе с тем больные с РА имели исходно высокий уровень показателей липидного спектра ОХС (5,4 против 4,3 ммоль/л, ХС ЛНП (3,4 против 2,5 ммоль/л), ХС ЛВП (1,3 против 1,1 ммоль/л). Следует отметить, что именно больные с РА реже принимали статины. Также уровень вчСРБ у больных РА был низким, но выше, чем в группе сравнения. [50]. Большинство пациентов получали комбинированную терапию РА, чаще всего базисные и глюкокортикоидные или базисные и генноинженерные биологические препараты. Состояние пациентов на протяжении трех лет оставалось стабильным, сохранялась низкая и умеренная степень активности, необходимости в смене лекарственной терапии не было [50]. Характеристика получаемой противоревматической терапии представлена в таблице 3.24.

Таблица 3.24 — Характеристика терапии РА различными группами противоревматических препаратов (n = 124)

Группа препаратов	Число больных, n (%)
БПВП, в том числе:	110 (89 %)
- метотрексат	78 (63 %)
- сульфасалазин	9 (7 %)
- гидроксихлорохин	6 (5 %)
ГИБП	32 (26 %)
ГК (метилпреднизолон)	63 (51 %)
НПВС	124 (100 %)

Примечание: ГК — глюкокортикостероиды, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ГИБП генноинженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты. Данные представлены в виде относительных частот — n (%).

Как представлено в таблице 3,24, больные получали БПВП (чаще всего метотрексат) и / или ГК (метилпреднизолон). Все больные РА, включенные в исследование, при усилении болей в суставах периодически принимали НПВП [50].

При включении больных РА в обследование, АСБ со стенозом сонных артерий 20 % и более были выявлены у 94 больных РА (77 %), из них у 10 больных стеноз артерий превышал 50 % [50]. Включенным в исследование больным было проведено УЗИ обследование сонных артерий (см. гл. «Материалы и методы»). АСБ со стенозом сосудов 20 % и более были выявлены у 94 больных РА (77 %), из них у 10 больных стеноз артерий превышал 50 %. Данные исследования представлены в таблице 3.25.

Таблица 3.25 — Результаты УЗИ СА у больных РА

Результат УЗИ СА (n = 124)	Число больных, n (%)
Стеноз артерии 20 % и более, из них	94 (76 %)
стеноз артерии > 50 %	10 (8 %)
стеноз артерии 20–50 %	84 (69 %)
Увеличение ТИМ без стеноза СА	8 (6 %)
Без поражения СА	8 (6 %)

Примечание: Данные представлены в виде относительных частот — n (%).

Следует отметить, что начальные проявления атеросклероза и его отсутствие было выявлено у 16 больных РА (12 %). Данные УЗИ сонных артерий у больных группы сравнения не анализировались, что явилось ограничением исследования [50].

В ходе обследования 83 больным РА с подозрением на ИБС была проведена КГ, основанием для которой, помимо клинической картины заболевания, были результаты нагрузочного теста. Тест был выполнен 101 (81 %) пациенту с РА. Результат теста был положительным у 16 (16 %) пациентов с РА, сомнительным — у 17 (17 %) больных с типичной клинической картиной стенокардии. У 36 (36 %) пациентов с типичной и атипичной клинической картиной загрудинных болей нагрузочный тест не был доведен до критериев ишемии. Результат нагрузочного теста был отрицательным у 32 (32 %) больных [50].

По данным КАГ, у больных РА часто выявлялись неизменные или малоизмененные КА, а гемодинамически значимое многососудистое атеросклеротическое поражение КА встречалось реже, чем в группе сравнения. Результаты представлены в таблице 3.26 [50].

Таблица 3.26 — Результаты КАГ больных РА при включении в исследование

Результат КАГ / группы больных	РА n = 83	ИБС n = 30
Неизменные или малоизмененные артерии	39 (47 %)	(0 %)
Стеноз КА от 50 % до 75 %	9 (11 %)	5 (17 %)
Однососудистое поражение > 75 %	18 (22 %)	5 (17 %)
Двухсосудистое поражение > 75 %	6 (7 %)	17 (57 %)*
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, n (%). * — $p < 0,001$. КАГ — коронарография; РА — ревматоидный артрит. Данные представлены в виде относительных частот — n (%). * — $p < 0,05$. Бинарные показатели выражены в долях и процентах, статистическая значимость различий оценивается тестом Фишера.		

Результаты проспективного этапа работы

При включении в исследование чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) были проведены 21 больному РА. Коронарное шунтирование выполнено в четырех случаях. За этот период три пациента, которые имели многососудистое поражение КА и отказались от предложенного оперативного лечения, умерли от ССО. За период наблюдения ЧКВ выполнено еще четырем пациентам, ранее не подвергавшимся вмешательству. В одном случае установлен искусственный водитель ритма, у 12 больных отмечено ухудшение состояния вследствие РА. От повторного визита и обследования отказались 11 пациентов, за период

наблюдения у них ССО не было, с семьей больными потеряна связь. Таким образом, повторно через три года были обследованы 90 (73 %) больных РА, что составило 73 % от всех включенных больных РА (таблица 3.27).

Таблица 3.27 — Характеристика больных, исключенных больных из проспективного этапа исследования

Причина	Кол-во больных 124 п (%)
Установка ЭКС	1 (1 %)
Обострение РА	12 (10 %)
Отсутствие контакта	7 (6 %)
Смерть от СС причин	3 (2 %)
Всего	23 (19 %)
Примечание: Данные представлены в виде относительных частот — n (%).	

Всем 90 больным РА выполнены повторно все запланированные протоколом обследования. По данным УЗИ СА, у 14 (16 %) выявлено прогрессирование атеросклероза. Под понятием «прогрессирование атеросклероза артерий», по данным инвазивного и неинвазивного обследования, понимали возникновение в исходно непораженном сегменте стенозирования СА и / или КА не менее чем до 20 % просвета артерии, или имевшийся ранее стеноз артерии увеличивался на 10 процентных пунктов или более, или стенозирование артерии переходило в окклюзию [86].

Повторное обследование КА было проведено 67-ми (81 %) больным из 83, имевших ангиографическое обследование КА исходно, по показаниям была повторно проведена КАГ [50]. У пяти из 67 (7,5 %) больных выявлена атерома в изначально непораженной коронарной артерии, у двух (3,0 %) больных с первоначальным стенозом 40 % и 30 % стенозирование коронарной артерии перешло в окклюзию. По данным повторной КАГ, прогрессирование атеросклероза в бассейне коронарных артерий было выявлено у семи больных (10,5 %) РА [50].

Таким образом, по результатам обследования, прогрессирование атеросклероза через 37,5 месяца наблюдения выявлено у 21 больного РА: у 12-ти (13 %) больных РА только прогрессирование атеросклероза сонных артерий, у

семи (8 %) — только прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, у двух (2 %) — одновременное прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий. Этот 21 (23 %) пациент РА и составили группу прогрессирования атеросклероза в одно- или в двухсосудистых бассейнах (КА и / или СА). Данные о формировании групп больных представлены на рисунке 3.8.

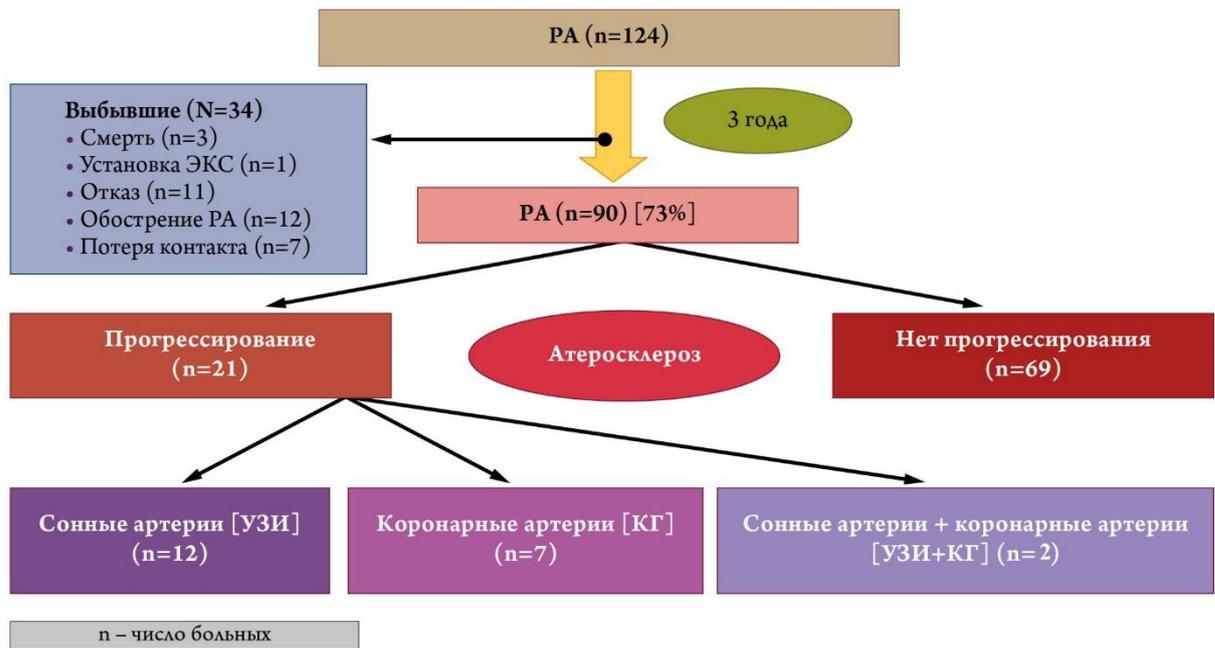


Рисунок 3.8 — Формирование групп больных РА

Результаты обследования пациентов РА с прогрессированием атеросклероза в сонных и коронарных артериях представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28 — Данные динамики атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных РА исходно и через три года наблюдения

Больной	Пол	Возраст, годы	Данные УЗИ		Данные КАГ		Прогрессирование
			исходно	через 3 года	исходно, %	через 3 года	
С.	Жен.	55	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Без изменений	Стеноз > 75 % ОА	Окклюзия	КА

Больн ой	Пол	Возрас т, годы	Данные УЗИ		Данные КАГ		Прогресс ирование
			исходно	через 3 года	исходно, %	через 3 года	
2. П.	Муж.	48	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Без изменений	Стеноз > 75 % ОА	Окклюзия	КА
3. Н.	Муж.	56	АСБ = 2, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз 60 %	Стеноз ПНА 50–75 %	Без изменений	СА
4. М.	Муж.	65	АСБ = 2, стеноз < 50 %	АСБ = 3, стеноз < 50 %	Не проводилась	Не проводилась	СА
5. Л.	Муж.	64	АСБ = 2, стеноз < 50 %	АСБ = 3, стеноз < 50 %	Поражения не было	АТК стеноз > 50 %	КА, СА
6. З.	Муж.	61	АСБ = 2, стеноз > 50 %	Без изменений	Поражения не было	АТК стеноз < 75 %	КА
7. Зи.	Жен.	57	АСБ = 2, стеноз > 50 %	Без изменений	Поражения не было	Стеноз ПНА > 60 %	КА
8. Д.	Муж.	56	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Без изменений	Стеноз ПКА < 50 %	Стеноз ПКА 60–75 %	КА
9. Г.	Жен.	48	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА
10. В.	Жен.	58	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Стеноз ПКА > 75 %	Без изменений	СА
11. Ю.	Муж.	49	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА
12. Т.	Жен.	63	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА
13. Р.	Жен.	54	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА
14. Пр.	Жен.	44	Поражения не было	АСБ = 1, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА
15. Про.	Жен.	65	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Без изменений	Поражения не было	ПКА, ДА стеноз 50–60 %	КА
16. Пе.	Муж.	65	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Без изменений	Поражения не было	ОА, АТК стеноз 50–60 %	КА
17. Н.	Жен.	51	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА

Больной	Пол	Возраст, годы	Данные УЗИ		Данные КАГ		Прогрессирование
			исходно	через 3 года	исходно, %	через 3 года	
18. М.	Жен.	64	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 3, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА
19. М.	Жен.	65	АСБ = 2, стеноз > 50 %	АСБ = 3, стеноз < 60 %	Поражения не было	ПКА, ДА стеноз до 50 %	КА, СА
20. Н.	Жен.	46	АСБ = 1, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 50 %	Поражения не было	Без изменений	СА
21. Р.	Жен.	55	АСБ = 2, стеноз < 50 %	АСБ = 2, стеноз < 60 %	Поражения не было	Без изменений	СА

Примечание: РА — ревматоидный артрит; УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов; КГ — коронарография; АСБ — атеросклеротическая бляшка; СА — сонные артерии; АСБ = 1 — атеросклеротическая бляшка в 1 сосуде; АСБ = 2 — атеросклеротическая бляшка в 2 сосудах и более; АСБ = 3 — появление новой АСБ; КА — коронарная артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия; ОА — огибающая артерия; ДА — диагональная артерия; АТК — артерия тупого края; ПКА — правая коронарная артерия.

Для уточнения влияния ФР развития ССЗ на развитие атеросклероза СА и / или КА сформированы две группы пациентов с РА: 1-я — больные РА (n=21) с прогрессированием атеросклероза, 2-я (n = 69) — без прогрессирования атеросклероза [50].

В зависимости от наличия / отсутствия прогрессирования атеросклероза, каждая группа включенных в исследование больных РА была проанализирована по наличию ФР развития ССО. Мужской пол, курение и отягощенная наследственность были чаще представлены в группе больных с прогрессированием атеросклероза [50]. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей больных по группам представлен в таблице 3.29.

Таблица 3.29 — Факторы риска развития ССЗ у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза

Показатели	Больные с прогрессированием атеросклероза (n = 21)	Больные без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	p
Возраст, лет	57 [51; 64]	58 [52; 63]	0,871
Мужской пол	8 (38 %)	23 (33 %)	0,008
АГ	18 (86 %)	52 (75 %)	0,318

Показатели	Больные с прогрессированием атеросклероза (n = 21)	Больные без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	p
ИМТ кг/м ² > 25 (n)	10	7	0,001
ОХС ммоль/л	4,6 [3,97; 5,51]	5,5 [4,60; 6,52]	0,120
ХС ЛНП ммоль/л	2,5 [2,09; 3,30]	3,1 [2,79; 4,16]	0,364
ХС ЛВП ммоль/л	1,4 [1,02; 1,54]	1,3 [1,16; 1,63]	0,826
ТГ ммоль/л	1,5 [1,4; 1,6]	1,5 [1,4; 1,6]	0,784
Курение	12 (57 %)	21 (30 %)	0,026
Отягощенная наследственность по ССЗ	11 (52 %)	17 (25 %)	0,033
Гиполипидемическая терапия, статины (n%)	21 (100 %)	69 (100 %)	1,0
ФНО α	8,08 [2,3; 8,44]	1,22 [0,13; 8,00]	0,004
ИЛ-1	3,97 [3,56; 4,10]	3,52 [0,30; 4,53]	0,037
ИЛ-6	3,50 [2,92; 5,76]	2,52 [0,92; 4,36]	0,050
Примечание: Данные представлены в виде Me [Q25; Q75] и в виде n (%). Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Выделены параметры с p < 0,05. АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. РА — ревматоидный артрит, DAS-28 (Disease Activity Score) — индекс активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.			

Как представлено в таблице 3.29, ФР развития / прогрессирования атеросклероза у больных РА были курение и отягощенная наследственность по ССЗ, мужской пол, повышение ИМТ. По уровню изучаемых липидных параметров отличий у больных РА с и без прогрессирования атеросклероза не получено [50].

С учетом оценки дислипидемии как ФР развития ССО мы оценивали процент больных РА, у которых ХС ЛНП был выше 3,0 ммоль/л, так как у данных больных, несмотря на лечение статинами, часто не достигался целевой уровень ХС ЛНП (< 2,0 ммоль/л) и не у всех больных был выставлен диагноз ИБС. При сравнении числа больных РА с ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л была выявлена связь данного параметра с прогрессированием атеросклероза. Критерий χ -квадрат составил 4,922, коэффициент сопряженности Пирсона 0,228, что говорит о связи средней силы. Сравнение распространенности дислипидемии по подгруппам показано в таблице 3.30.

Таблица 3.30 — Сравнение распространенности дислипидемии у больных, в зависимости от прогрессирования атеросклероза СА и / или КА

Дислипидемия	Прогрессирование атеросклероза (n = 21)	Без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	p
ХС ЛНП > 3,0 (n = 41)	14 (67 %)	27 (39 %)	0,03
ХС ЛНП < 3,0 (n = 49)	7 (33 %)	42 (61 %)	0,03

Примечание: Данные представлены в виде n (%). Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Выделены параметры с $p < 0,05$.

Несмотря на то что через три года наблюдения статины получали 100 % пациентов РА, при сравнении уровней липидных показателей у больных РА по подгруппам было показано, что при ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л, при недостижении целевых значений, прогрессирование атеросклероза в указанных сосудистых бассейнах происходит чаще у 67 % против 39 %. Различий в динамике липидных параметров не было выявлено как исходно, так и за три года наблюдения.

Характеристика РА-ассоциированных факторов представлена в таблице 3.31, из которой видно, что больные с прогрессированием атеросклероза отличались большим количеством АЦЦП-позитивных больных (71 %). Большинство больных обеих групп были серопозитивны по РФ. На фоне противоревматической терапии уровень СОЭ был выше у больных без прогрессирования атеросклероза ($p = 0,033$), вЧСРБ составлял 0,64 мг/дл у больных РА с прогрессированием атеросклероза и 0,99 мг/дл без прогрессирования атеросклероза ($p = 0,214$), индекс DAS-28 также не показывал достоверных различий [50].

Таблица 3.31 — РА-связанные факторы и противоревматическая терапия у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза

Параметр	Прогрессирование атеросклероза (n = 21)	Без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	p
Длительность РА, годы, М [квартили]	13 [10; 18]	12 [6; 18]	0,490
DAS-28, баллы, М [квартили]	4,49 [3,30; 5,78]	5,16 [3,33; 6,99]	0,936
Позитивность по РФ, n (%)	18 (86 %)	60 (87 %)	0,8
Позитивность по АЦЦП, n (%)	15 (71 %)	41 (59 %)	0,005
СОЭ, мм/ч, М [квартили]	11,5 [5; 26]	20 [12; 45]	0,033
вЧСРБ, мг/л, М [квартили]	0,64 [0,19; 1,26]	0,99 [0,40; 3,04]	0,214

Параметр	Прогрессирование атеросклероза (n = 21)	Без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	P
Базисная противовоспалительная терапия, n %	19 (91 %)	61 (89 %)	0,788
Метилпреднизолон, n %	10 (48 %)	41 (59 %)	0,786
Генно-инженерная биологическая терапия, n %	13 (62 %)	18 (26 %)	0,001

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [25 %; 75 %]. *— $p < 0,05$; РА — ревматоидный артрит; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; альфа-ФНО — альфа-фактор некроза опухоли; ИЛ — интерлейкин.

При анализе отличий в получаемой противоревматической терапии у больных с и без прогрессирования атеросклероза показано превалирование применения ГИБП у больных с признаками прогрессирования атеросклероза (таблица 3.31). Результаты, сравнительного анализа уровня противовоспалительных цитокинов у больных РА с и без прогрессирования атеросклероза, представлены в таблице 3.32.

Таблица 3.32 — Показатели уровня цитокинов у больных РА с и без прогрессирования атеросклероза

Параметр, М [квартили]	Больные с прогрессированием атеросклероза (n = 21)	Больные без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	p
ФНО, пг/мл	8,08 [2,3; 8,44]	1,22 [0,13; 8,00]	0,004
ИЛ-1, пг/мл	3,97 [3,56; 4,10]	3,52 [0,30; 4,53]	0,037
ИЛ-6, пг/мл	3,50 [2,92; 5,76]	2,52 [0,92; 4,36]	0,050

Примечание: Данные представлены в виде медианы [25–75 %]. Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Выделены параметры с $p < 0,05$.

Результаты показали превалирование уровня провоспалительных цитокинов в группе больных с признаками прогрессирования атеросклероза [50].

Заключение подраздела

Таким образом, в результате проспективного исследования периода наблюдения 37,5 месяца показано, что прогрессирование атеросклероза при РА в СА и КА сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на

фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Прогрессирование атеросклероза при РА определяется следующими факторами ССР: мужским полом, повышением ИМТ > 25 , курением и отягощенной наследственностью по ССЗ. РА-ассоциированными факторами — серопозитивность по АЦЦП, липидными нарушениями (наличием ХС ЛНП $> 3,0$), увеличением показателя СОЭ (более 11,0 мм/час) и иммунологическими нарушениями, увеличением уровня противовоспалительных цитокинов (ФНО α более 8пг/мл, ИЛ-6 более 3,5 пг/мл, ИЛ-1 β 3,97 пг/мл) на фоне терапии ГИБП [50]. Однако в своей работе мы не обнаружили связи между активностью заболевания исходно и при прогрессировании атеросклероза у больных РА. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов нашей когорты исходно имелась низкая или умеренная активность РА на фоне адекватной противоревматической терапии.

3.4 Этап 4. Клинико-диагностические особенности ИБС при ревматоидном артрите. Параметры перфузии миокарда в зависимости от состояния коронарного русла у пациентов с ревматоидным артритом и ИБС

Для выполнения данного этапа работы в исследование включено 157 больных РА с подозрением на наличие ИБС и / или с ИБС и 57 пациентов ИБС без ревматических заболеваний. Больные РА обследованы на предмет выявления ишемии миокарда согласно рекомендациям РКО по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013, 2020 гг. [36; 37]. По результатам обследования выделены группы больных РА с ИБС (РА ИБС+) и без ИБС (РА ИБС-). Определено значение традиционных факторов ССР, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных маркеров в развитии ИБС при РА. Проанализированы особенности перфузии миокарда больных РА по сравнению с больными ИБС без ревматических заболеваний, в зависимости от поражения коронарного русла.

Результаты

Всего включено 213 пациентов, из которых 157 больных с РА и 56 пациентов с ИБС без РА (группа сравнения). Согласно рекомендациям по лечению стабильной ИБС 2013, 2020 гг. первым шагом в диагностике ИБС является оценка предтестовой вероятности (ПТВ) с оценкой болевого синдрома за грудиной [14; 37]. В нашем исследовании средний возраст больных РА составил 58 лет, преимущественно женщины (67 %), с наличием АГ и дислипидемии.

Болевой синдром за грудиной имелся у 139 больных из 157 (88 %) пациентов с РА, который расценен как типичная стенокардия у 49 больных РА (31 %), почти в равной степени отмечалось наличие и нетипичной стенокардии у 35 % больных (n = 55), наличие одышки отмечено у 22 % (n = 35), а отсутствие болевого синдрома отмечено у 11 % (n = 18) больных РА (рисунок 3.9).

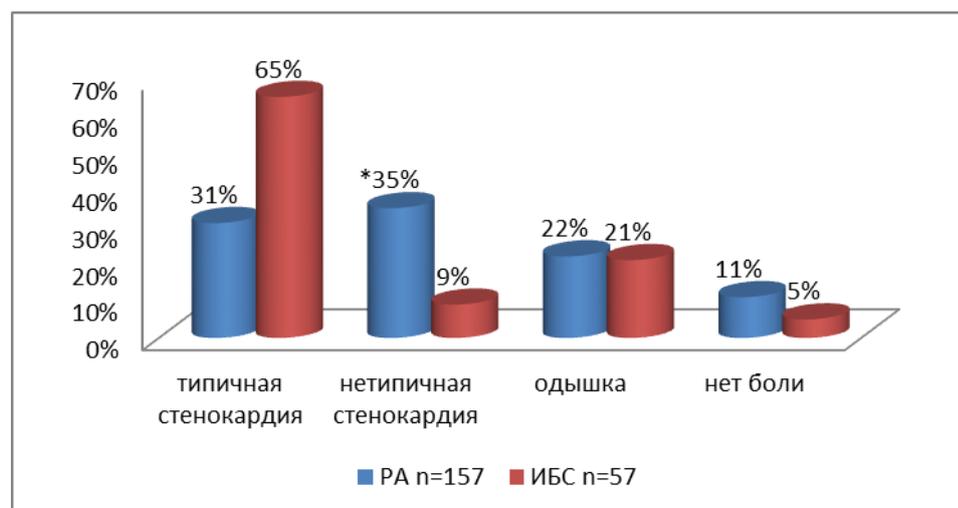


Рисунок 3.9 — Характеристика болевого синдрома за грудиной у больных РА и ИБС

Примечание: * $p < 0,05$.

В группе сравнения, у больных со стабильной ИБС без системных заболеваний и находящихся на адекватной терапии болевой синдром за грудиной имелся у 95 % больных (n = 54). Из которых типичная клиника стенокардии отмечалась в подавляющем большинстве случаев и составила 64 % (n = 37) пациентов, нетипичная клиника болевого синдрома, отсутствие боли и / или

наличие одышки отмечалось в 9, 5 и 21 % случаев ($n = 5/3/12$) соответственно (рисунок 3.9).

У включенных в исследование больных РА чаще встречались нетипичная формы 35%, 22 % одышка и в 11 % случаев, что согласно рекомендациям [37] определяло наличие ПТВ 34 % для мужчин и 12 % для женщин в соответствующем возрастном диапазоне и требовало проведения дальнейшей диагностики ИБС. При анализе полученных данных получены следующие диагностические диапазоны ПТВ (таблица 3.33).

Таблица 3.33 — Данные ПТВ для больных РА

Значение ПТВ	ПТВ \leq 5 %	5% < ПТВ \leq 15 %	ПТВ > 15 %
n кол-во больных, n = 139	11 (7,9 %)	72 (51,8 %)	56 (40,3 %)

Особенности верификации ишемии миокарда у больных РА

Для верификации ишемии миокарда как причины болевого синдрома за грудиной согласно клиническим рекомендациям РКО [37] является проведение нагрузочного ЭКГ теста, который был выполнен 154 (98 %) больным РА и 49 (100 %) больным группы сравнения. Клиническая характеристика включенных больных представлена в таблице 3.34.

Таблица 3.34 — Клиническая характеристика больных РА и ИБС

Показатели	Больные РА, n = 154	Группа сравнения, n = 49
Возраст, лет	58 [52; 64]	56 [50; 59]
Мужчины/женщины, n (%)	50/104 (33/67 %)	35/14 (71/28 %)*
АГ, n (%)	112 (78 %)	42 (78 %)
Перенесенный ИМ	23 (16 %)	26 (54 %)*
Дислипидемия, n (%)	107 (75 %)	7 (35 %)*
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,2]	4,3 [3,5; 4,8]*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,3]*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3 [2,4; 3,4]	2,3 [1,6; 2,6]*
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,0; 1,8]	1,6 [1,6; 2,0]
СД, n (%)	18 (13 %)	15 (31 %)*
СКФ (мл/мин)	91,339 [80,128–107,084]	92,704 [73,385–106,477]
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	61 (42 %)	27 (26 %)
Курение, n (%)	40 (27 %)	23 (48 %)*
Индекс DAS-28, баллы	4,7 [3,2; 5,4]	—

Показатели	Больные РА, n = 154	Группа сравнения, n = 49
Длительность РА, годы	13,3 [5,8; 17]	—
Позитивность по РФ, n (%)	88 (79 %)	—
Позитивность по АЦЦП, n (%)	121 (90 %)	—
СОЭ, мм/час	26,6 [9,5; 39]	14,5 [3,0; 9,0]*
вчСРБ, мг/л	4,3[0,4; 3,3]	1,0 [0,1; 1,2]*
Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [25 %; 75 %] и абсолютных и относительных частот — n (%). * — $p < 0,05$.		
Сокращения в таблице: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудитые заболевания; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. DAS-28 (Disease Activity Score) — шкала активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов.		

При анализе частоты встречаемости традиционных факторов риска АГ отмечена в 78 %, дислипидемия в 75 % больных РА. Отягощенная наследственность по ССЗ выявлена в 61 % у больных основной группы. Частота курения, СД была выше у больных РА, чем в группе сравнения. Перенесенный ИМ чаще отмечался у больных группы сравнения. Медиана длительности РА составила 13 лет, индекс DAS-28 — 4,7 баллов, что соответствует умеренной степени активности заболевания. Показатели липидов плазмы крови (ОХС 5,4 ммоль/л против 4,3 ммоль/л, ХС ЛНП 3,3 ммоль/л против 2,3 ммоль/л, ХС ЛВП 1,4 ммоль/л против 1,1 ммоль/л), параметры воспаления (вчСРБ 4,3 против 1,0 мг/дл, СОЭ 26,6 против 14,5 мм/час) были выше у больных РА.

Как видно из рисунка 3.10, сомнительный результат ЭКГнагрузочного теста на наличие ишемии миокарда выявлялся чаще у больных РА (38 %) по сравнению с больными группы сравнения.

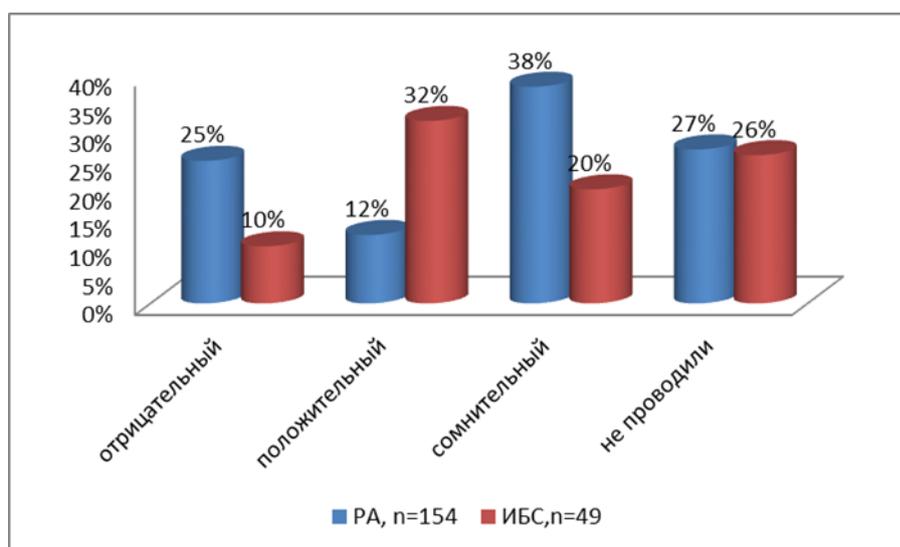


Рисунок 3.10 — Результаты нагрузочного ЭКГ теста у больных РА и группы сравнения

По данным нагрузочного ЭКГ теста и/или на основании клинической картины, 88 больным РА (76 %), имевшим положительный, сомнительный результат ЭКГ нагрузочного теста (n = 77), и 11 больным, которые имели ограничения в его проведении, выполнено инвазивное ангиографическое исследование сосудов сердца. Данные представлены в таблице 3.35.

Таблица 3.35 — Результаты коронароангиографии больных РА

Результат КАГ	Больные РА N = 88
Неизмененные или малоизмененные артерии	39 (47 %)
Стеноз артерий от 50 % до 75 %	9 (11 %)
Однососудистое поражение > 75 %	18 (22 %)
Двухсосудистое поражение > 75 %	6 (7 %)
Трехсосудистое поражение > 75 %	11 (13 %)
Примечание: Данные представлены в виде n (%). Значимый стеноз КА > 50 % сужения АСБ от диаметра сосуда, гемодинамический значимый стеноз ≥ 75 % сужения от диаметра сосуда согласно рекомендациям РКО [29].	

В дальнейшем, данные коронарографии (КАГ) были сопоставлены с данными ЭКГ нагрузочного теста у 82 больных РА (52 %) и 39 больных сравнения (80 %) (таблица 3.36).

Таблица 3.36 — Сопоставление результатов нагрузочного ЭКГ теста и данных КАГ больных РА и группы сравнения

Поражение КА / результат	отрицательный		положительный		сомнительный	
	n = РА	n = ИБС	n = РА	n = ИБС	РА	ИБС
Значимое поражение	7 (28 %)	5 (50 %)	6 (32 %)	14 (93 %)*	15 (40 %)*	7 (90 %)
Без значимого поражения	18 (72 %)	5 (50 %)	12 (67 %)*	1 (6 %)	24 (60 %)*	1 (10 %)
Всего (n)	25	10	18	15	39	8

Примечание: ИБС — группа сравнения. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%). * — $p < 0,05$.

Как представлено в таблице 3,38 у 67 % пациентов с РА положительный результат нагрузки не сопровождался поражением коронарного русла. У больных ИБС, напротив, положительный результат нагрузки почти полностью (93 %) определял наличие значимого поражения КА.

По полученным данным была определена чувствительность, специфичность и точность ЭКГ нагрузочного теста у больных РА (таблица 3.37).

Таблица 3.37 — Данные чувствительности, специфичности и точности ЭКГ нагрузочного тестирования, без дополнительной визуализации у больных РА [323]

Статистика	Ценить	95% доверительный интервал
Чувствительность	46,15%	19,22% до 74,87%
Специфичность	60,00%	40,60% до 77,34%
Положительный коэффициент правдоподобия	1,15	0,55 - 2,40
Отрицательное отношение правдоподобия	0,90	0,50 - 1,61
Распространенность заболевания (*)	67,00%	
Положительная прогностическая ценность (*)	70,08%	52,96% - 82,98%
Отрицательная прогностическая ценность (*)	35,44%	23,47% до 49,55%
Точность (*)	50,72%	35,05% до 66,29%

В группе РА сомнительный результат ЭКГ нагрузочного теста определял значимое поражение КА в 40 % случаев, незначимое поражение КА в 60 % случаев соответственно. В группе сравнения (ИБС) сомнительный результат ЭКГ нагрузочного теста в 90 % случаев ассоциировался с гемодинамически значимым поражением КА (таблица 3.38).

Таким образом, при РА положительный результат ЭКГ нагрузочного теста на наличие ишемии миокарда ассоциирован со значимым поражением КА в 32 % случаев. Сомнительный результат теста определяет наличие значимого поражения КА в 40 % случаев. Следует отметить, что снижение сегмента ST на ЭКГ при нагрузке ≤ 1 мм как диагностический критерий ишемии миокарда выявлен у больных РА в 13 %, а менее 1 мм в 86 % случаев, что в реальной клинической практике затрудняет верификацию ишемии миокарда у данной категории пациентов (таблица 3.38).

Таблица 3.38 — Изменения ST при нагрузочной ЭКГ

Сегмент ST	РА n = 115	ИБС n = 35
≥ 1 мм	15(13 %)	8 (22 %)
≤ 1 мм	100 (86 %)*	27 (77 %)
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%). * — $p < 0,05$.		

Основные причины прекращения нагрузочного тестирования, которые определяли результаты нагрузочного теста у больных РА, представлены в таблице 3.39.

Таблица 3.39 — Причины прекращения нагрузочного ЭКГ теста

Результат / причина группы	отрицательный		положительный		сомнительный	
	РА	ИБС	РА	ИБС	РА	ИБС
n — кол-во больных	38	9	18	16	59	10
Мощность (Вт)	87,9 [75; 150]	94,9 [75; 125]	83,3 [50; 100]	93,3 [75; 125]	79,2 [50; 150]	113 [75; 138]
Достижение ЧСС	37 (97 %)	8 (89 %)	5 (28 %)	4 (25 %)	14 (24 %)	1 (10 %)*
Повышение АД	0	0	1 (6 %)	0	10 (17 %)	0
НРС	0	1 (11 %)	1 (6 %)	0	2 (3 %)	1 (10 %)
Болевой синдром	1 (3 %)	0	3 (17 %)	2 (13 %)	4 (7 %)	0

Результат / причина группы	отрицательный		положительный		сомнительный	
	РА	ИБС	РА	ИБС	РА	ИБС
ЭКГ изменения	0	0	5 (28 %)	8(50 %)	1 (2 %)	3(30 %)*
Усталость	0	0	3 (28 %)	2 (50 %)	28 (46 %)	5 (50 %)*
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%). * — $p < 0,05$.						

Как видно из таблицы 3.39, у больных РА отмечен средний уровень толерантности к физической нагрузке. При отрицательном результате нагрузки 97 % больных РА достигали предустановленной ЧСС, что совпадало с результатами больных ИБС группы сравнения. При положительном результате теста количество больных, достигших субмаксимальной ЧСС в обеих группах было практически одинаковым (28/24 %, соответственно). При этом повышение АД, развитие нарушений ритма сердца, развитие болевого синдрома за грудиной как исходно, так и при нагрузке не ограничивало проведение нагрузочных тестов в обеих группах больных. Таким образом, неинвазивная диагностика ишемии миокарда с использованием нагрузочных ЭКГ тестов возможна для пациентов РА, при этом переносимость тестов и критерии прекращения сопоставимы с больными с ИБС без воспалительных заболеваний.

Согласно рекомендациям [14; 37] подобные результаты несоответствия результатов нагрузочной ЭКГ изменений поражению КА при РА делали необходимым использование тестов с дополнительной визуализацией для верификации ишемии при РА.

Результаты ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ с нагрузочными пробами

В рамках нашего исследования мы применяли нагрузочный ЭКГ тест с дополнительной визуализацией ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ с КТ-коррекцией поглощения в сочетании с нагрузочными пробами покое и нагрузке. Метод основан на оценке включения радиофармпрепарата (РФП), тропного неповрежденному миокарду, который распределяется пропорционально коронарному кровотоку. В клинической практике метод используется для выявления стабильных и преходящих дефектов перфузии и оценки

жизнеспособности миокарда. Исследование выполнялось и оценивалось в соответствии с рекомендациями РКО (7) и было проведено 154 больным РА и 49 больным группы сравнения. Результаты представлены в таблице 3.40.

Таблица 3.40 — Данные ОЭКТ с изотопом ^{99m}Tc -МИБИ миокарда у пациентов РА ИБС+, РА ИБС- и ИБС

Параметры	РА ИБС- N = 98 (группа 1)	РА ИБС+ N = 56 (группа 2)	ИБС N = 49 (группа 3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
SSS	6,0 [4,0; 7,0]	7,0 [4,75; 12,0]	8,0 [6,0; 16,0]	0,040*	0,018*	0,284
SRS	2,0 [0,75; 4,25]	4,0 [2,0; 6,0]	8,0 [2,0; 15,5]	0,022*	0,003*	0,051
SDS	3,0 [1,0; 5,0]	4,0 [2,0; 6,0]	2,0 [0,0; 4,0]	0,230	0,230	0,069

Примечание: Данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов. P-значения рассчитаны при помощи U-критерия Манна-Уитни с учетом поправки на множественные сравнения Холма-Бонферрони. * $p < 0,05$.

По представленным данным, показатели нарушения перфузии миокарда SSS, SRS были выше у больных РА ИБС+ по сравнению с больными РА без ИБС и не отличались от таковых у больных с ИБС. Результаты исследования в зависимости от наличия / отсутствия значимого коронарного атеросклероза представлены в таблице 3.41. Для проведения сравнения групп РА ИБС+ и ИБС с подразделением на степень стеноза КА более / менее 65 % предварительно из анализа были исключены пациенты с ранее перенесенным ИМ. В качестве степени стеноза рассматривали максимум из всех бассейнов.

Таблица 3.41 — Данные ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ миокарда у пациентов РА, в зависимости от поражения коронарного русла и группы сравнения

Параметры	РА ИБС+ (поражение КА < 65 %) n = 14	РА ИБС+ (поражение КА ≥ 65 %) n = 18	ИБС (поражение КА < 65 %) n = 6	ИБС (поражение КА ≥ 65 %) n = 16	P 1-3	P 2-4	P 1-2	P 3-4
SSS	6,50 [4,00; 8,75]	7,0 [4,0; 14,0]	6,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 12,0]	1,00	1,00	1,00	1,00
SRS	3,5 [2,0; 6,0]	4,00 [2,75; 6,25]	6,0 [5,00; 6,75]	8,0 [2,0; 8,0]	1,00	1,00	1,00	1,00
SDS	2,0 [1,0; 4,0]	3,00 [2,75; 6,25]	1,0 [0,0; 3,0]	4,0 [2,0; 4,0]	1,00	1,00	1,00	1,00

Примечание: SSS дефект перфузии при нагрузке; SRS дефект перфузии в покое; SDS разница дефекта перфузии в покое и при нагрузке. Данные представлены в виде медианы 1-й и 3-й квартили, значения приводятся для критерия Манна-Уитни. Сравнения проводятся с помощью U-критерия Манна-Уитни с учетом поправки на множественные сравнения Холма-Бонферрони.

При разделении пациентов РА в зависимости от значимости поражения КА статистически значимых отличий в индексных значениях перфузии миокарда не было. Однако индексный показатель нарушения перфузии SSS был выше у больных РА с поражением КА > 65 % по сравнению с больными РА со стенозом КА менее 65 %, без достоверных различий. Оцениваемые показатели дефекта перфузии при нагрузке, в покое и их разница были выше у больных РА ИБС+, связанной с значимым атеросклерозом КА, чем у пациентов РА без поражения коронарного русла, без достижения критериев достоверности.

В группе больных РА были выделены пациенты с гемодинамически значимым поражением КА > 75 % сужения просвета сосуда. Данные перфузии миокарда приведены в таблице 3.42.

Таблица 3.42 — Показатели перфузии у больных РА и ИБС с гемодинамически значимыми стенозом КА

Поражение КА Показатели перфузии	РА с поражением КА $\geq 75\%$ n = 10	ИБС с поражением КА $\geq 75\%$ n = 15	P
SSS	8,7 [3,75; 11,5]	10,0 [7,0; 16,5]	0,155
SRS	5,18 [3; 7,5]	8,5 [3,0; 16,5]	0,06
SDS	8,7 [6,5; 11,5]	2,0 [0,2; 4,0]	0,01

Примечание: SSS дефект перфузии при нагрузке; SRS дефект перфузии в покое; SDS разница дефекта перфузии в покое и при нагрузке. Данные представлены в виде медианы 1-й и 3-й квартили, значения приводятся для критерия Манна-Уитни.

По представленным данным, отличий по параметру SSS, SRS между пациентами РА с гемодинамически значимым поражением КА и больными ИБС с таким же поражением не получено, что указывает на сопоставимость результатов по этому параметру. Таким образом, на этапе неинвазивной диагностики ИБС при РА низкой и умеренной степени активности применение метода ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ обладает дополнительной ценностью для выявления значимого поражения КА, результаты которого сопоставимы с результатами больных ИБС без системных заболеваний.

Клинические примеры верификации ИБС у больных РА:

1. Больной П, 58 лет. Жалобы на одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице на 4–5 этаж в умеренном темпе), на давящие боли за грудиной с

иррадиацией в левую лопатку при психоэмоциональных нагрузках. При нагрузке (ВЭМ — 100 Вт, проба отрицательная) отмечено усугубление (около 10 %) перфузии по верхушечно-передне-перегородочным сегментам ЛЖ. КАГ: ПНА в среднем сегменте 40–50 %, ДА в устье 50–60 %, в остальных — неровности контуров. Томосцинтиграммы представлены на рисунке А.

2. Больная С, 49 лет. Жалобы: на одышку при усиленной физической нагрузке, на редкие эпизоды давящих болей за грудиной с иррадиацией в межлопаточную область без четкой связи с физической нагрузкой. При нагрузке (ВЭМ — 100 Вт, проба сомнительная) ухудшение перфузии в среднем и верхушечном сегментах: переходящая ишемия миокарда ЛЖ площадью 10 %. КАГ: интактные коронарные артерии (рисунок 3.11 (а, б)).

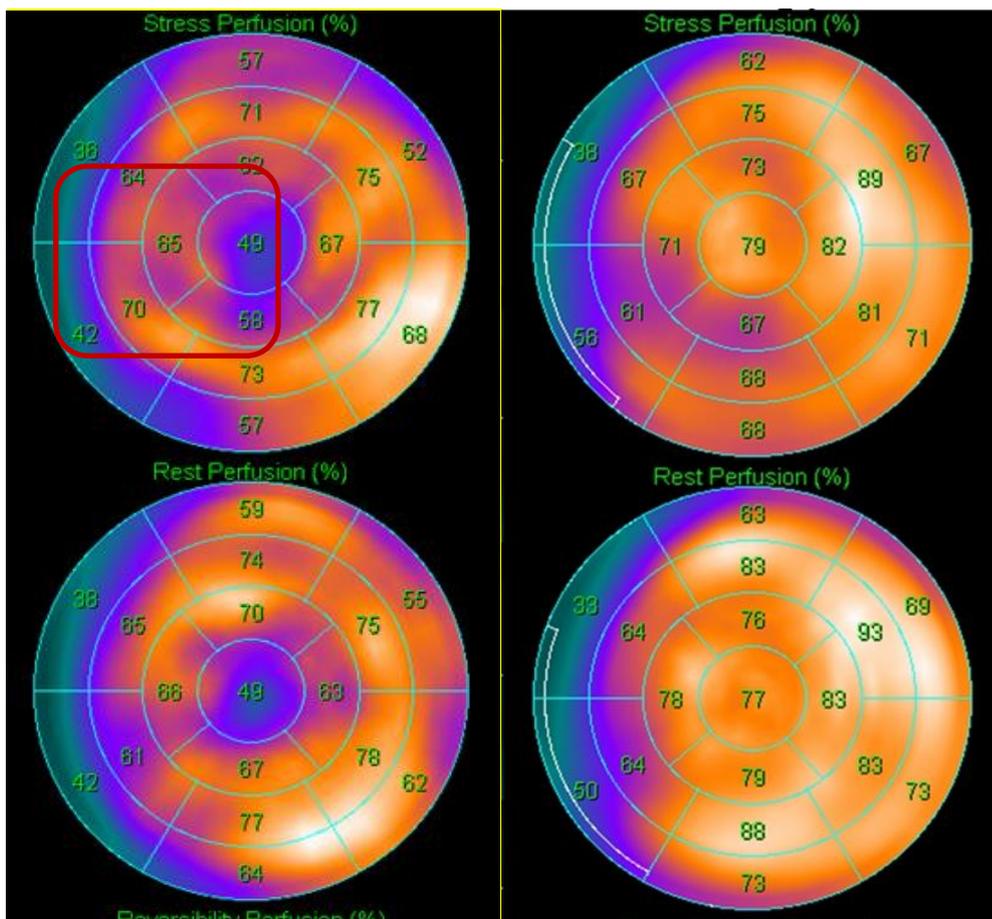


Рисунок 3.11а — Больной П, 58 лет. На томосцинтиграммах представлена расширение зоны дефекта перфузии при нагрузке, сегменты 28, 65, 49, 67, 62 полярных карт, по сравнению с покоем (томосцинтиграмма внизу)

Рисунок 3.11б — Больная С, 49 лет. На томосцинтиграммах представлено диффузное поражение миокарда с появлением признаков нарушения перфузии в сегментах 71, 67 полярных карт по сравнению с покоем (томосцинтиграмма внизу)

Наличие диффузной неоднородности перфузии миокарда (рис. 3.11б) является патогномичным признаком для больных РА. Диффузная неоднородность определяется визуально и является проявлением нарушения кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции вследствие воспалительных нарушений.

В нашей работе были определены параметры перфузии миокарда вне атеросклеротической коронарной болезни. Для чего были проанализированы параметры перфузии миокарда у больных РА ИБС- по сравнению с больными без ИБС, но с факторами ССР. Для этого в исследование было включено 11 больных сопоставимых с основной группой по полу, возрасту, АД, без ИБС, которым был выполнен ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ с нагрузочными пробами. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3.43.

Таблица 3.43 — Клиническая характеристика больных РА ИБС- и больных без ИБС

Показатели	Больные РА ИБС- n = 101	Больные без ИБС N = 56
Возраст, лет	56 [42; 58]	52 [48; 54]
Мужчины/женщины, n (%)	10 / 12 (45 / 54 %)*	6/5 (54 % /45 %)
ИМТ	28 [25; 31]	27 [24; 29]
АГ, n (%)	16 (72 %)	10 (90 %)
АД систолическое мм.рт.ст.	130 [120; 140]	120 [110; 135]
АД диастолическое мм.рт.ст.	79 [70; 80]	74 [70; 84]
Перенесенный ИМ	0	0
Дислипидемия, n (%)	20 (90 %)	11 (100 %)
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,3; 6,1]	4,2 [3,0; 4,0]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5 [1,2; 1,8]*	1,0 [0,9; 1,8]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3 [2,4; 3,9]	1,8 [1,4; 2,0]
ТГ, ммоль/л	1,5 [0,9; 1,7]	1,5 [1,3; 1,7]
Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [25 %; 75 %] и абсолютных и относительных частот — n (%).		
* — $p < 0,05$.		

Данные ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ у больных РА ИБС- и больных без ИБС представлены в таблице 3.44.

Таблица 3.44 — Параметры перфузии миокарда у больных РА ИБС- и без ИБС

Поражение КА	РА ИБС-	Больные без ИБС	P
Показатели перфузии			
SSS	5,5 [4,0; 7,0], n = 22	6,0 [4,0; 7,0], n = 11	0,623
SRS	2,0 [1,0; 3,8], n = 22	7,0 [6,0; 8,0], n = 11	< 0,001
SDS	2,0 [1,0; 4,0], n = 21	1,0 [1,0; 2,5], n = 11	0,030
Примечание: КА — коронарные артерии, SSS дефект перфузии при нагрузке; SRS — дефект перфузии в покое; SDS — разница дефекта перфузии в покое и при нагрузке. Данные представлены в виде медианы 1-й и 3-й квартили, значения приводятся для критерия Манна-Уитни.			

Как видно из таблицы 3.46 у больных РА без значимого поражения КА показатели перфузии в покое значимо ниже по сравнению с больными без РА и ИБС, что в сочетании с наличием повышенных иммуно-воспалительных показателей объясняет диффузную неоднородность миокарда при проведении ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ.

В результате проведенных инвазивного и неинвазивных методов диагностики ИБС, согласно дизайну исследования, были сформированы две группы пациентов РА: РА ИБС+ и РА ИБС-.

Клинико- диагностическая характеристика пациентов РА ИБС+ и РА ИБС-

Таким образом, в ходе обследования были сформированы две группы больных РА в зависимости от наличия / отсутствия ИБС: 56 больных с ИБС (РА ИБС+) и 101 больной — без признаков ИБС (РА ИБС-). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3.45.

Таблица 3.45 — Сравнительный анализ и клиническая характеристика больных РА ИБС+ и РА ИБС-

Показатели	РА ИБС- n = 101	РА ИБС+ n = 56	P 1–2
Возраст, лет	60 [52; 64]	61 [57;66]	0,043
Мужчины (n, %)	23 (22,8 %)	28 (50 %)	0,001
Женщины (n, %)	78 (77,2 %)	28 (50 %)	
Среднее значение АД сист.	130 [120; 140]	130,0 [120,0;136,5]	1,000
Среднее значение АД диаст.	80 [70; 80]	80,00 [73,75;80,00]	0,652
АГ, да/нет	82 (81,2 %)	47 (83,9 %)	0.839

Показатели	РА ИБС- n = 101	РА ИБС+ n = 56	P 1–2
Перенесенный ИМ (n, %)	0 (0 %)	18 (32,1 %)	< 0,001
СД n (%)	11 (10,9 %)	6 (10,7 %)	1,000
Отягощенная наследственность по ССЗ (колонка М), n (%)	55 (54,5 %)	36 (64,3 %)	0,486
Курение, n (%)	35 (34,7 %)	29 (51,8 %)	0,086
Среднее значение СКФ мл/мин	92,830 [81,994; 107,779]	89,316 [75,632; 104,748]	0,352
Медиана ИМТ	27 [25; 31]	27 [24;30]	0,238
Медиана индекс DAS-28, баллы	4,185 [3,200; 5,300]	4,20 [3,40; 5,21]	0,565
Медиана Длительность РА, годы	11 [6; 17]	9,00 [6,00; 16,25]	0,587
Позитивность по РФ n (%)	89 (88,1 %)	46 (82,1 %)	0,793
Позитивность по АЦЦП n (%)	71 (70,3 %)	40 (71,4 %)	0,654
Медиана СОЭ мм/час	19 [12; 38]	21,50 [10,75; 42,75]	0,563
Медиана вчСРБ мг/дл	0,83 [0,39; 3,30]	1,50 [0,50; 5,70]	0,153
Медиана ФНОα пг/мл	8,00 [0,13; 54,96]	9,40 [2,30; 93,77]	0,431
Медиана ИЛ-1b пг/мл	0,368 [0,172 ;3,560]	1,832 [0,236; 3,920]	0,232
Медиана ИЛ-6 пг/мл	2,953 [0,920; 6,080]	5,81 [3,35; 11,10]	0,001
Медиана ИЛ-17 пг/мл	6,819 [5,232; 11,6719]	10,368 [4,552; 15,127]	0,608
Медиана ИЛ-10 пг/мл	33,385 [20,385; 41,111]	31,027 [18,428; 46,442]	0,722
Доза статинов мг средняя	10 [0; 20]	20 [10; 20]	0,003
Атеросклероз БЦА n (%) есть / нет	88 (87,1 %)	54 (96,4 %)	1,000
Поражение сосудов ног, ПБС, n (%)	24 (23,8 %)	26 (46,4 %)	0,357
БПВП n (%)	33 (32,7 %)	17 (30,4 %)	1,000
Метипред (n %)	46 (45,5 %)	30 (53,6 %)	0,244
Доза метипреда средняя, мг	0 [0; 4]	2 [0; 4]	0,283
Метотрексат (n %)	71 (70,3 %)	29 (51,8 %)	0,052
Доза метотрексата средняя	15 [0;15]	7,5 [0,0;15,0]	0,125
ГИБП (n %)	26 (25,7 %)	13 (23,2 %)	0,849
Примечание: Сравнения непрерывных показателей проводятся с применением U-критерия Манна-Уитни. Сравнения долей проводятся на основе точного теста Фишера. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± ст. откл. и как Медиана [Q1, Q3]. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%). * Уровень статистической значимости принят p < 0,05.			
Сокращения в таблице: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; Сравнения непрерывных показателей проводятся с применением U-критерия Манна-Уитни. Сравнения долей проводятся на основе точного теста Фишера. Все p-значения приведены с учетом поправки на множественные сравнения Холма-Бонферрони.			

Как представлено в таблице 3.45, больные обеих групп были сравнимы по возрасту, основным факторам риска: АГ, курению, отягощенной наследственности по ССЗ, ИМТ. В группе больных РА ИБС- было больше женщин. В группе больных РА ИБС+ женщин и мужчин было поровну. Перенесенный ИМ отмечен у 32 % больных РА ИБС+.

Таким образом, из включенных в исследование пациентов РА низкой и умеренной степени активности ИБС выявлена у 56 пациентов РА, что составило 36 % из всех, включенных в исследование больных РА. Среди больных группы РА ИБС+ ИМ в анамнезе имели 18 больных (32 %). Таким образом, проведение представленного алгоритма диагностического обследования больных РА низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами ССР, без учета перенесенного ИМ, дополнительно выявило ИБС у 38 больных, что составило 27 % из 139 больных РА, (рисунок 3.12).

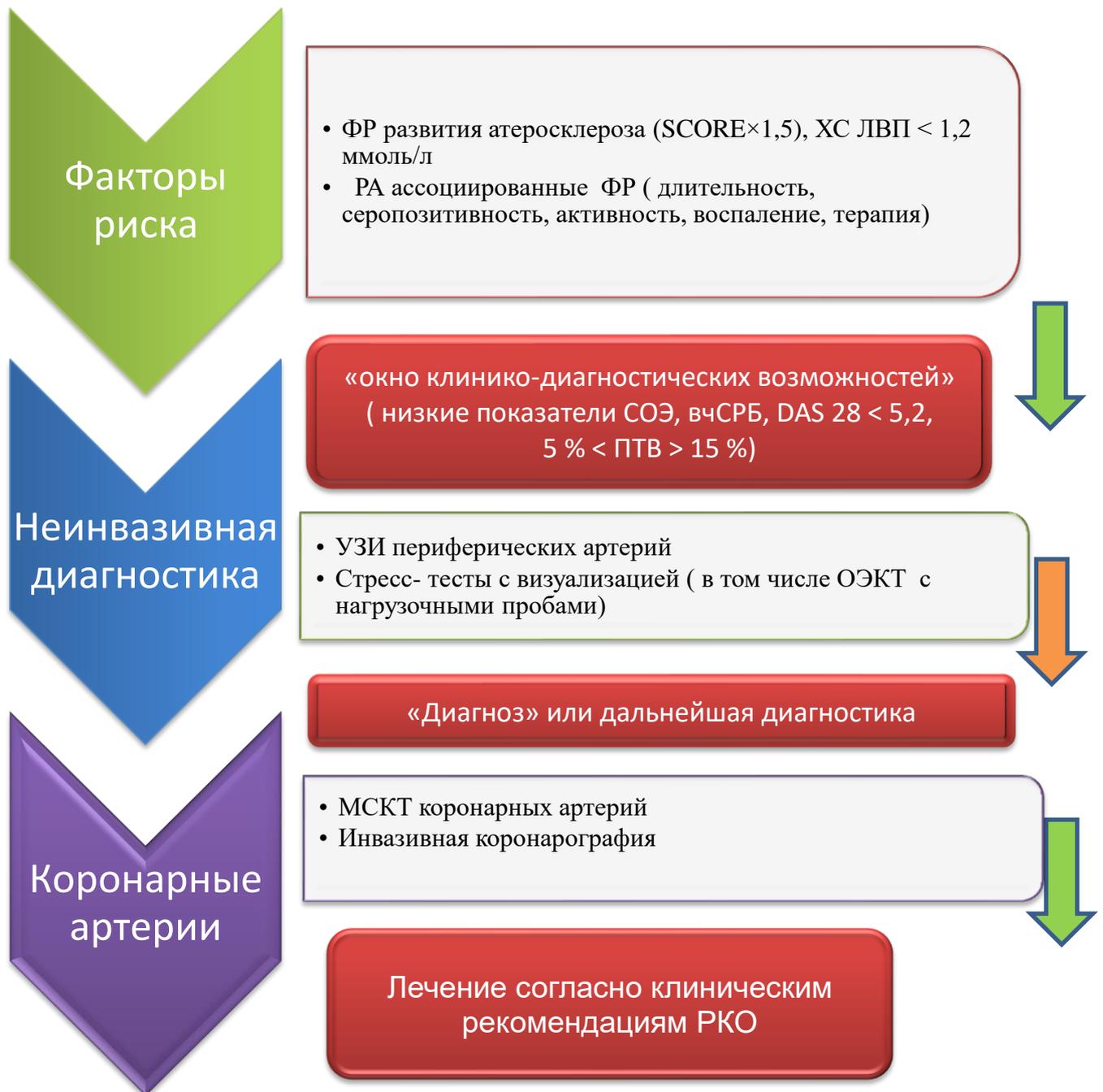


Рисунок 3.12 — Алгоритм диагностического обследования больных РА по выявлению ИБС

Результаты проведенного обследования были сопоставлены с предварительной оценкой ПТВ (таблица 3.35). Так, ПТВ в пределах 5 % < 15 % определяет наличие ИБС в 37 % случаев, а ПТВ < 15 % в 60,5% случаев больных РА (таблица 3.46).

Таблица 3.46 — Показатели ПТВ в зависимости от наличия / отсутствия ИБС при РА

Значение	ПТВ ≤ 5 %		5 % < ПТВ ≤ 15 %		ПТВ > 15 %	
	РА ИБС+	РА ИБС-	РА ИБС+	РА ИБС-	РА ИБС+	РА ИБС-
РА ИБС+ /Р АИБС- 38/101						
Кол-во больных n = 139 (%)	1 (2,6 %)	10 (9,9 %)	14 (36,8 %)	58 (57,4 %)	23 (60,5 %)	33 (32,7 %)

Результаты лабораторного обследования больных РА ИБС- и РА ИБС+
Показатели липидного обмена у больных РА, представлены в таблице 3.47.

Таблица 3.47 — Показатели липидного обмена у больных РА

Показатели	РА ИБС- n = 101	РА ИБС+ n = 56	P 1-2
Дислипидемия, с оХС более 5,0 ммоль/л, n (%)	58 (57,4 %)	33 (58,9 %)	0,868
ОХС, ммоль/л	5,31 [4,52; 6,15]	5,39 [4,65; 6,30]	0,696
ХС ЛВП, ммоль/л	1,44 [1,21; 1,78]	1,240 [1,085; 1,490]	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,150 [2,383; 3,925]	3,370 [2,885; 4,140]	0,096
ТГ, ммоль/л	1,31 [0,96; 1,83]	1,35 [1,07; 1,69]	1,000
Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [25 %; 75 %] и абсолютных и относительных частот — n (%). * — p < 0,05. Сравнения непрерывных показателей проводятся с применением U-критерия Манна-Уитни. Сравнения долей проводятся на основе точного теста Фишера. Уровень статистической значимости принят p < 0,05.			

Как видно из таблицы 3.47, по основным параметрам показателей липидного обмена достоверных различий между больными РА ИБС- / РА ИБС+ получено не было, за исключением уровня ХС ЛВП, который был выше у больных РА ИБС- (1,44 против 1,24 ммоль/л, p=0.001). На момент поступления количество больных, принимающих статины было выше в группе РА ИБС+ (83,9 % против 61,4 %), средняя доза которых была также выше и составила 20 мг/сут.

Согласно рекомендациям ESC/РКО от 2013, 2020 гг. целевой уровень ОХС при наличии ИБС является 3 ммоль/л, ХС ЛНП 1,4 ммоль/л. (таблица 3.48).

Таблица 3.48 — Показатели достижения целевых значений липидного обмена у больных РА

Целевые уровни	ОХС ммоль/л		ХС ЛВП	ХС ЛНП		ТГ
	< 3,0	> 3,0	м > 1.0 / ж. > 1.2	< 1,4–1,8	> 1,8	> 1,7
РА ИБС+ n = 56	1 (2 %)	58 (98 %)	37 (63 %)*	10 (17 %)	49 (83 %)	16 (27 %)
РА ИБС – n = 83	20 (24 %)	63 (75 %)	63 (79 %)	13 (15 %)	72 (85 %)	20 (23 %)
Примечание: значения приводятся для критерия Манна-Уитни. p < 0.05.						

По представленным данным в таблице 3.50 видно, что у больных группы РА ИБС+ целевых значений уровня ОХС достигли 2 % пациентов, ХС ЛНП только 17 %, в группе РА ИБС- целевых значений ОХС и ХС ЛНП достигли 24 % и 13 % соответственно. В целом, больные РА обеих групп не достигали целевых значений липидных параметров по уровню ОХС и ХС ЛНП в 75 % и 72 % соответственно.

При анализе РА-ассоциированных факторов, иммунологических показателей у больных РА достоверных отличий обнаружено не было. Результаты представлены в таблице 3.45, достоверных отличий в показателях серопозитивности, уровнях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов не получено у больных РА ИБС- / ИБС+. За исключением повышенного уровня ИЛ-6, который был выше у больных РА ИБС+. Также не было получено достоверных различий по получаемой противоревматической терапии, за исключением более частого применения Метатрексата у больных РА ИБС+, но различия погранично достоверны.

Сравнительная характеристика больных РА ИБС+ и ИБС

Результаты сравнительного анализа, представлены в таблице 3.49.

Таблица 3.49 — Сравнительный анализ иммуновоспалительных параметров больных РА ИБС+ и ИБС

Показатели	РА ИБС+ n = 56 (группа 2)	ИБС n = 57 (группа 3)	P 2–3
Возраст, лет	61 [57; 66]	57 [52;64]	0,021

Показатели	РА ИБС+ n = 56 (группа 2)	ИБС n = 57 (группа 3)	P 2-3
Мужчины (n, %)	28 (50 %)	37 (64,9 %)	0,129
Женщины (n, %)	28 (50 %)	20 (35,1 %)	
ср АД сист при поступлении	130,0 [120,0; 136,5]	130 [120;140]	1,000
Ср АД диаст при поступлении	80,00 [73,75; 80,00]	80 [70;82]	0,566
АГ, да/нет (n, %)	47 (83,9 %)	51 (89,5 %)	0,839
Перенесенный ИМ (n, %)	18 (32,1 %)	32 (56,1 %)	0,014
СД n (%)	6 (10,7 %)	21 (36,8 %)	0,003
Отягощенная наследственность по ССЗ (колонка М), n (%)	36 (64,3 %)	40 (70,2 %)	0,552
Курение, n (%)	29 (51,8 %)	32 (56,1 %)	0,707
Среднее значение СКФ мл/мин	89,316 [75,632; 104,748]	93,804 [75,385;109,477]	1,000
Медиана ИМТ	27 [24; 30]	29 [26;33]	0,010
Дислипидемия, с ОХС более 5,0 ммоль/л, n (%)	33 (58,9 %)	13 (22,8 %)	< 0,001
ОХС, ммоль/л	5,39 [4,65; 6,30]	4,14 [3,53;4,85]	< 0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,240 [1,085; 1,490]	1,08 [0,92;1,32]	0,023
ХС ЛНП, ммоль/л	3,370 [2,885; 4,140]	2,185 [1,663;2,905]	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,35 [1,07; 1,69]	1,34 [0,97;1,88]	1,000
Медиана индекс DAS-28, баллы	4,20 [3,40; 5,21]	—	—
Медиана Длительность РА, годы	9,00 [6,00; 16,25]	—	—
Позитивность по РФ n (%)	46 (82,1 %)	—	—
Позитивность по АЦЦП n (%)	40 (71,4 %)	—	—
СОЭ мм/час	21,50 [10,75; 42,75]	10,0 [4,5;16,5]	< 0,001
вчСРБ мг/л	1,50 [0,50; 5,70]	0,47 [0,17;1,23]	0,003
ФНОα пг/мл	9,40 [2,30; 93,77]	8,00 [1,20;28,48]	0,431
ИЛ-1β пг/мл	1,832 [0,236; 3,920]	0,130 [0,004;2,394]	0,006
ИЛ-6 пг/мл	5,81 [3,35; 11,10]	2,34 [1,20;3,99]	< 0,001
ИЛ-17 пг/мл	10,368 [4,552; 15,127]	2,568 [1,062; 6,408]	0,002
ИЛ-10 пг/мл	31,027 [18,428;46,442]	12,504 [7,505; 23,743]	0,009
Кол-во больных принимающих статины на момент поступления (n %)	47 (83,9 %)	49 (85,9 %)	0,798
Доза статинов мг средняя	20 [10;20]	20 [10;20]	0,198
Атеросклероз БЦА n (%) есть/нет	54 (96,4 %)	46 (80,7 %)	1,000
Поражение КА, 3 сосуда и более	2 [2; 4]	3 [3; 4]	0,015
Поражение сосудов ног, ПБС, n (%)	26 (46,4 %)	23 (40,4 %)	0,495
БПВП n (%)	17 (30,4 %)	—	—
Метипред (n %)	30 (53,6 %)	—	—
Доза метипреда средняя, мг	2 [0; 4]	—	—
Метотрексат (n %)	29 (51,8 %)	—	—
Доза метотрексата средняя	7,5 [0,0; 15,0]	—	—
ГИБП (n %)	13 (23,2 %)	—	—

Примечания: Сравнения непрерывных показателей проводятся с применением U-критерия Манна-Уитни. Сравнения долей проводятся на основе точного теста Фишера. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± ст. откл. и как Медиана [Q1, Q3]. Все р-значения приведены с учетом поправки на множественные сравнения Холма-Бонферрони. Уровень статистической значимости принят p < 0,05.

По данным сравнительного анализа выявлено, что группы РА ИБС+ и ИБС без системных заболеваний не отличались между собой по полу и возрасту. Однако наличие перенесенного ИМ, наличие СД, ИМТ превалировало в группе ИБС. Вместе с тем дислипидемия на момент поступления, чаще выявлялась у больных РА ИБС+, равно как более параметры липидного обмена, за исключением уровня ТГ, которые не отличались между группами. Показатели воспаления и провоспалительные цитокины были достоверно выше у больных РА ИБС+. При проведении корреляционного анализа иммуновоспалительных параметров, традиционных факторов риска и РА связанных факторов риска получены следующие взаимосвязи, которые представлены в таблице 3.50.

Таблица 3.50 — Корреляционный анализ факторов риска в группе РА ИБС+

Показатели	ИМТ	оХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	курение	АГ	СД
DAS-28	corr = -0,29, p = 0,251	corr = -0,12, p = 0,64	corr = -0,12, p = 0,626	corr = -0,33, p = 0,176	corr = 0,14, p = 0,59	p = 0,868	p = 0,219	p = 0,685
длит.РА	corr = -0,17, p = 0,446	corr = -0,14, p = 0,53	corr = -0,19, p = 0,402	corr = 0,01, p = 0,974	corr = -0,12, p = 0,601	corr = 0,43, p = 0,029	corr = 0,42, p = 0,003	p = 0,728
СОЭ	corr = 0,12, p = 0,6	corr = 0,12, p = 0,589	corr = 0,28, p = 0,202	corr = -0,27, p = 0,222	corr = 0,09, p = 0,695	p = 0,348	p = 0,063	p = 0,796
вчСРБ	corr = 0,25, p = 0,28	corr = -0,18, p = 0,459	corr = -0,02, p = 0,935	corr = -0,36, p = 0,117	corr = -0,13, p = 0,595	p = 0,453	0,55	p = 0,316
ИЛ-1b	corr = 0,17, p = 0,458	corr = 0,02, p = 0,945	corr = -0,08, p = 0,714	corr = -0,09, p = 0,676	corr = 0,07, p = 0,76	p = 0,278	p = 0,935	p = 0,624
ИЛ-6	corr = 0,13, p = 0,554	corr = -0,09, p = 0,702	corr = 0,03, p = 0,886	corr = -0,03, p = 0,889	corr = -0,16, p = 0,474	p = 0,76	p = 0,762	corr = 0,42, p = 0,04
ИЛ-10	corr = 0,34, p = 0,123	corr = -0,49, p = 0,02	corr = -0,37, p = 0,09	corr = -0,12, p = 0,588	corr = -0,21, p = 0,342	-p = 0,789	p = 0,177	p = 0,177

Показатели	ИМТ	ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	курени е	АГ	СД
ИЛ-17	corr = 0,08, p = 0,715	corr = -0,38, p = 0,082	corr = -0,24, p = 0,277	corr = -0,17, p = 0,436	corr = -0,05, p = 0,83	p = 0,564	p = 0,64	p = 0,233
ФНОα	corr = -0,08, p = 0,709	corr = -0,21, p = 0,354	corr = -0,17, p = 0,457	corr = -0,12, p = 0,604	corr = 0, p = 0,986	p = 0,105	p = 0,003	p = 0,516
РФ	p = 0,207	p = 0,936	p = 0,973	p = 0,522	p = 0,202	p = 0,582	p = 1	p = 1
АЦЦП	p = 0,809	p = 0,959	p = 0,933	p = 0,08	p = 0,622	p = 0,477	p = 1	p = 1
атеросклероз б/ц	—	—	—	—	—	—	—	—
атеросклероз артерий.ПБС	p = 0,349	p = 0,465	p = 0,378	p = 0,057	p = 0,059	p = 1	p = 1	p = 1

Примечание: анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. ФНО α — фактор некроза опухоли альфа, ИЛ — интерлейкин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. в процентах, ТГ — триглицериды, АГ — артериальная гипертензия, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, DAS-28 — индекс активности заболевания. СД — сахарный диабет, ИМТ-индекс массы тела.

Как видно из таблицы, были получены следующие достоверные корреляционные зависимости: при РА ИБС+ длительность РА положительно связана с АГ и курением, уровень ИЛ-6 положительно коррелирует с наличием СД, ФНО α положительно связан с АГ, а противовоспалительный ИЛ-10 отрицательно связан с уровнем ОХС.

Противоревматическая терапия и дозы препаратов больных РА ИБС- и РА ИБС+ представлены в таблице 3.51.

Таблица 3.51 — Сравнительный анализ противоревматической и гиполипидемической терапии у больных РА ИБС+ и РА ИБС-

Препарат (n/мг)	РА ИБС- n = 95	РА ИБС+ n = 59
БПВП		
Метипред мг/сут (n = 95/59)	4,5 [2; 5]	4,5 [2; 5]
Метатрексат мг/нед (n = 95/59)	14,0 [7,5; 15]	15,5 [10; 20]
Лефлунамид (n, %)	0	1

Препарат (n/мг)	РА ИБС- n = 95	РА ИБС+ n = 59
БПВП		
Сульфосалазин (n, %)	2	2
Гидроксихлорохин (n, %)	4	0
ГИБП n (%)	22 (23 %)	16 (27 %)
Антитела к ФНО α	10 (45 %)	6 (37 %)
Ингибиторы ИЛ-6	3 (14 %)	1 (6 %)
Анти В-клеточные препараты	8 (36 %)	6 (38 %)
Блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов	1 (5 %)	2 (13 %)
Ингибиторы Яак киназы	0	1(6 %)
Статины	23,6 [20; 80]	23,6 [10; 20]
Примечание: данные представлены в виде относительных частот — n (%). Анализ достоверности результатов проводился с применением критерия кси-квадрат.		

Как видно из таблицы 3.51, достоверных отличий в получаемой терапии противоревматической терапии не получено.

Данные однофакторного / многофакторного анализа прогнозирования развития ИБС при РА

Для прогнозирования развития ИБС, связанной с атеросклерозом КА, был применен метод бинарной логистической регрессии. В анализ вошли 106 больных РА — мужчин (среди них 78 без ИБС и 28 с ИБС), а также 51 женщина (23 без ИБС, 28 с ИБС). В качестве зависимой переменной использовалось наличие или отсутствие ИБС у больных РА. Проверялось одновременное влияние на это воспалительных факторов, липидных факторов, которые представлены в главе результаты «этап 1», а также показателей перфузии в развитии ИБС у больных РА. В качестве независимых переменных в логистической регрессии использовались: возраст, пол, ИЛ-1 β , СОЭ, ХС ЛНП, и параметр нарушения перфузии-SDS.

Из каждой группы факторов взяты не все показатели в связи с наличием корреляций показателей друг с другом. Во избежание корреляций из группы воспалительных факторов оставлены только СОЭ и ИЛ-1 β , из липидных — только ХС ЛНП, а из показателей перфузии — только SSS, SRS, SDS. Оставшиеся в модели показатели проверены на отсутствие мультиколлинеарности при помощи коэффициента VIF. Все параметры проверены на гомоскедастичность.

Однофакторный анализ

При проведении однофакторного анализа для параметров перфузии, уровень статистической значимости которого $p < 0,05$, показана достоверная зависимость между развитием ИБС при РА и показателями перфузии SSS и SRS. Данные представлены в таблице 3.52 и на рисунке 3.13 и 3.14.

Таблица 3.52 — Данные однофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателей перфузии на развитие ИБС у больных РА

Показатели	ОШ (95 % ДИ)	P-значение
SSS	1,143 (1,041–1,265)	0,007
SRS	1,195 (1,054–1,380)	0,009
SDS	1,114 (0,971–1,286)	0,126

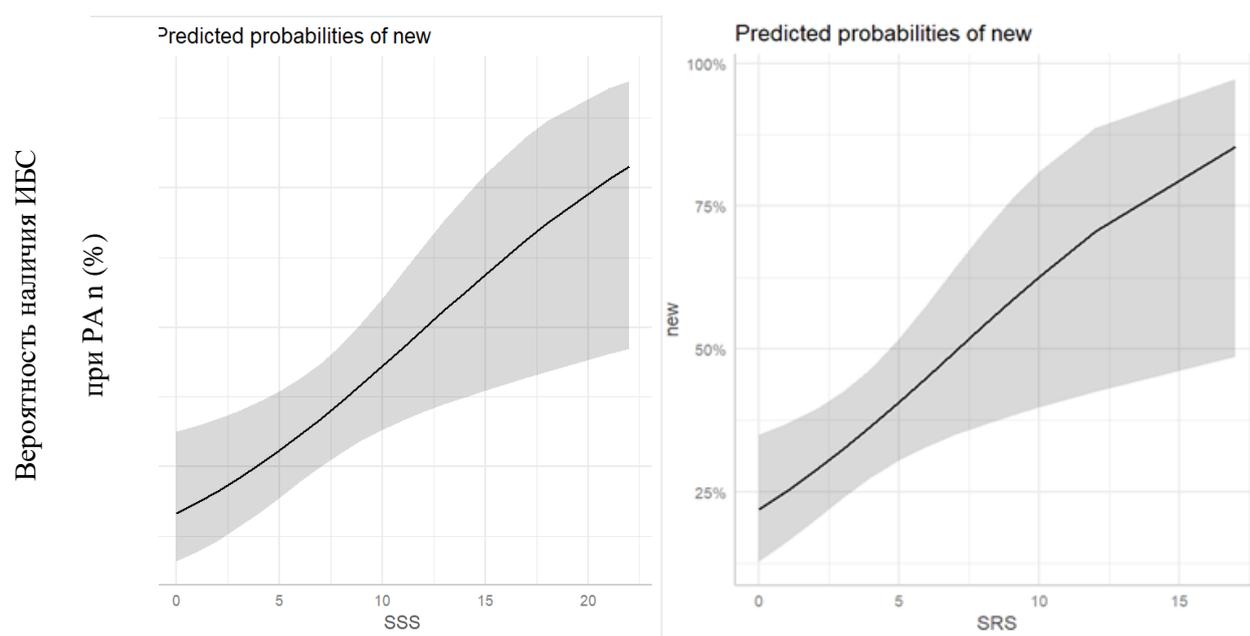


Рисунок 3.13 — Взаимосвязь между вероятностью развития ИБС и показателем перфузии SSS и SRS по данным однофакторного анализа

При проведении однофакторного анализа по параметру перфузии SDS зависимости не получено и был проведен многофакторный анализ, результаты представлены в таблице 3.53.

Таблица 3.53 — Данные многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателей перфузии на развитие ИБС у больных РА

Показатель	ОШ (95% ДИ)	Р-значение
SRS	1,198 (1,052–1,390)	0,010
SDS	1,130 (0,982–1,308)	0,091

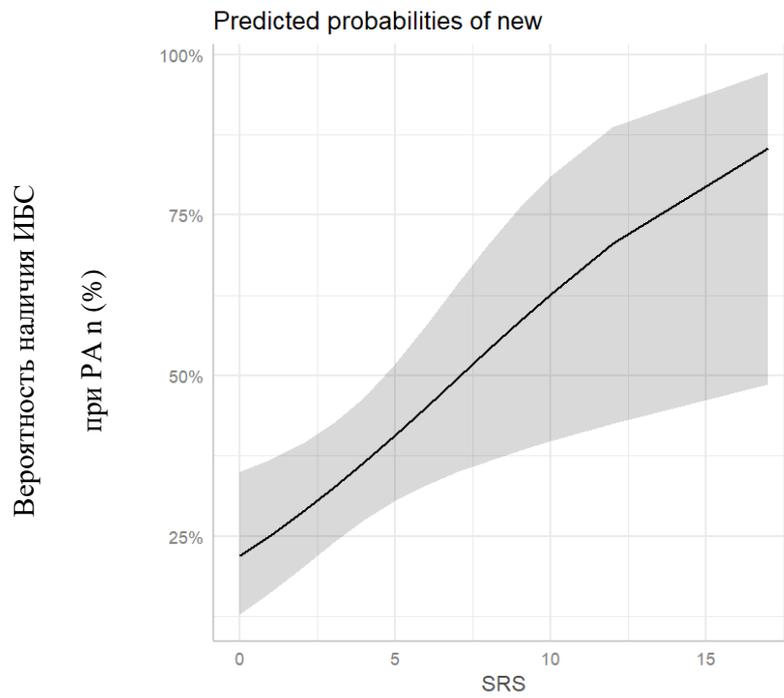


Рисунок 3.14 — Взаимосвязь между вероятностью развития ИБС и показателем перфузии SRS по данным многофакторного анализа

Таким образом, как видно из приведенных данных параметр SDS не оказывает влияния на развитие ИБС при РА по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализа. А вот параметры SSS и SRS ($p = 0,007$ / $p = 0,009$ соответственно) имеют прямую связь с наличием / отсутствием ИБС у больных РА по результатам однофакторного анализа и со статистически значимым отличием $p = 0,01$ для показателя SRS, по данным многофакторного анализа.

Многофакторный анализ

При проведении многофакторного анализа без поправок на пол и возраст получены следующие результаты. Из модели исключены параметры воспаления, поскольку, как было показано выше («Этап 1», главы результаты 3.1), они не

оказывают значимого влияния на переменную отклика. В модели оставлены только параметры перфузии SSS, SRS и ХС ЛВП, имеющие значимое влияние на переменную отклика. Остатки модели проверены на гомоскедастичность. Результаты представлены в таблице 3.54 и на рисунке 3.15 (а, б).

Как видно из модели ХС ЛВП и показатель перфузии SRS оказывают сильное обратное и прямое влияние на наличие / отсутствие ИБС у РА соответственно.

Таблица 3.54 — Данные многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателя перфузии SRS и ХС ЛВП на развитие ИБС у больных РА без поправки на возраст и пол

Показатели	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
ХС ЛВП	0,167 (0,041–0,594)	0,008
SRS	1,198 (1,054–1,387)	0,009

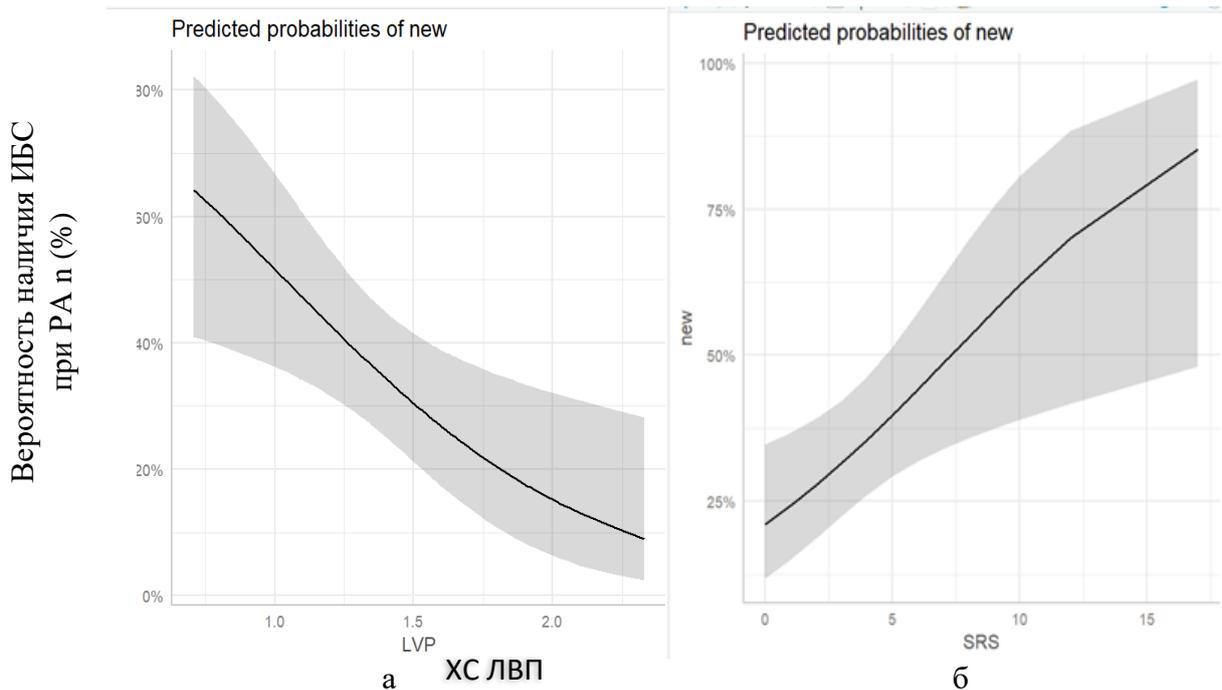


Рисунок 3.15 (а, б) — Взаимосвязь между вероятностью развития ИБС и уровнем ХС ЛВП, показателем перфузии SRS по данным многофакторного анализа

При проведении многофакторного анализа с поправками на возраст и пол, для чего в предыдущей модели добавлены эти параметры. Данные представлены в таблице 3.55 и рисунке 3.16 (а, б, в), остатки модели проверены на гомоскедастичность.

Таблица 3.55 — Данные многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателя перфузии SSS и ХС ЛВП на развитие ИБС у больных РА с поправкой на возраст и мужской пол

Показатели	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
Возраст	1,082 (0,977–1,216)	0,150
ХС ЛВП	0,402 (0,028–5,048)	0,477
SSS	1,129 (0,908–1,447)	0,296

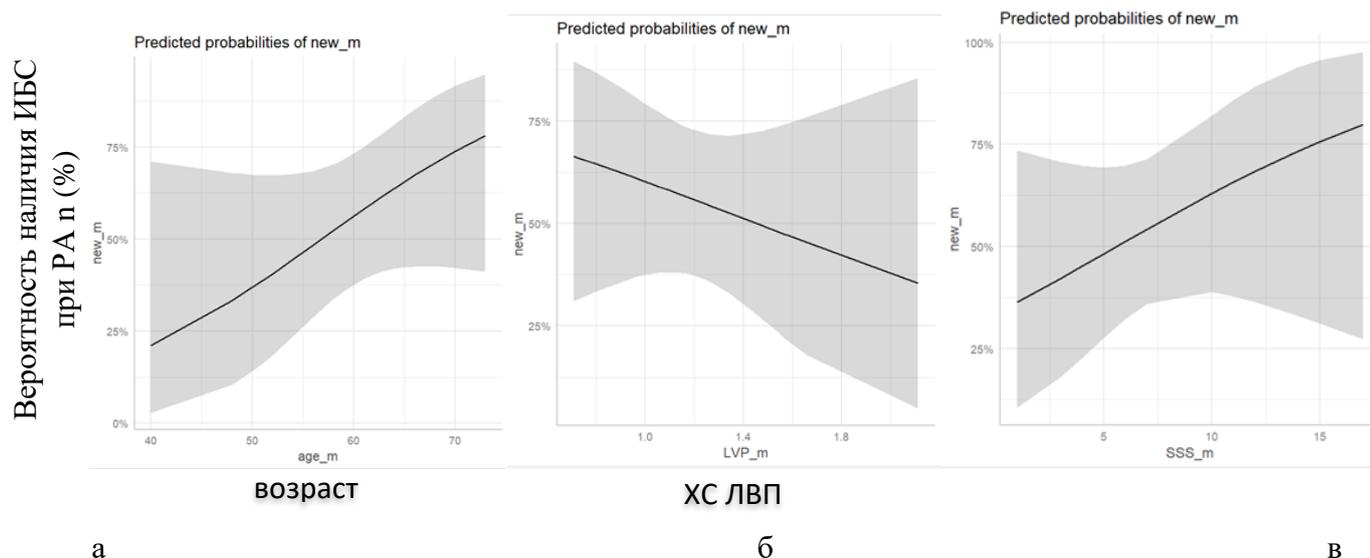


Рисунок 3.16 (а, б, в) — Отсутствие взаимосвязи между вероятностью развития ИБС, и показателем возраста, уровнем ХС ЛВП, показателем перфузии SSS по данным многофакторного анализа с поправкой на возраст и пол у мужчин

Как видно из таблицы 3.55, значение ХС ЛВП и SSS параметров перфузии миокарда утрачивает свое предикторное значение у мужчин.

По данным многофакторного анализа, проведенного у женщин, показаны следующие результаты (таблица 3.56 а, б; рисунок 3.17 а, б, в, г).

Таблица 3.56а — Данные многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателей перфузии SSS и ХС ЛВП на развитие ИБС у больных РА с поправкой на возраст и женский пол

Показатели	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
Возраст	1,002 (0,921–1,096)	0,967
ХС ЛВП	0,455 (0,070–2,602)	0,386
SSS	1,176 (1,034–1,363)	0,019

Таблица 3.566 — Данные многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателя перфузии SRS и ХС ЛВП на развитие ИБС у больных РА с поправкой на возраст и женский пол

Показатели	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
Пол	2,557 (0,940–7,105)	0,067
Возраст	1,029 (0,964–1,102)	0,405
ХС ЛВП	0,303 (0,066–1,276)	0,112
SRS	1,176 (1,028–1,367)	0,024

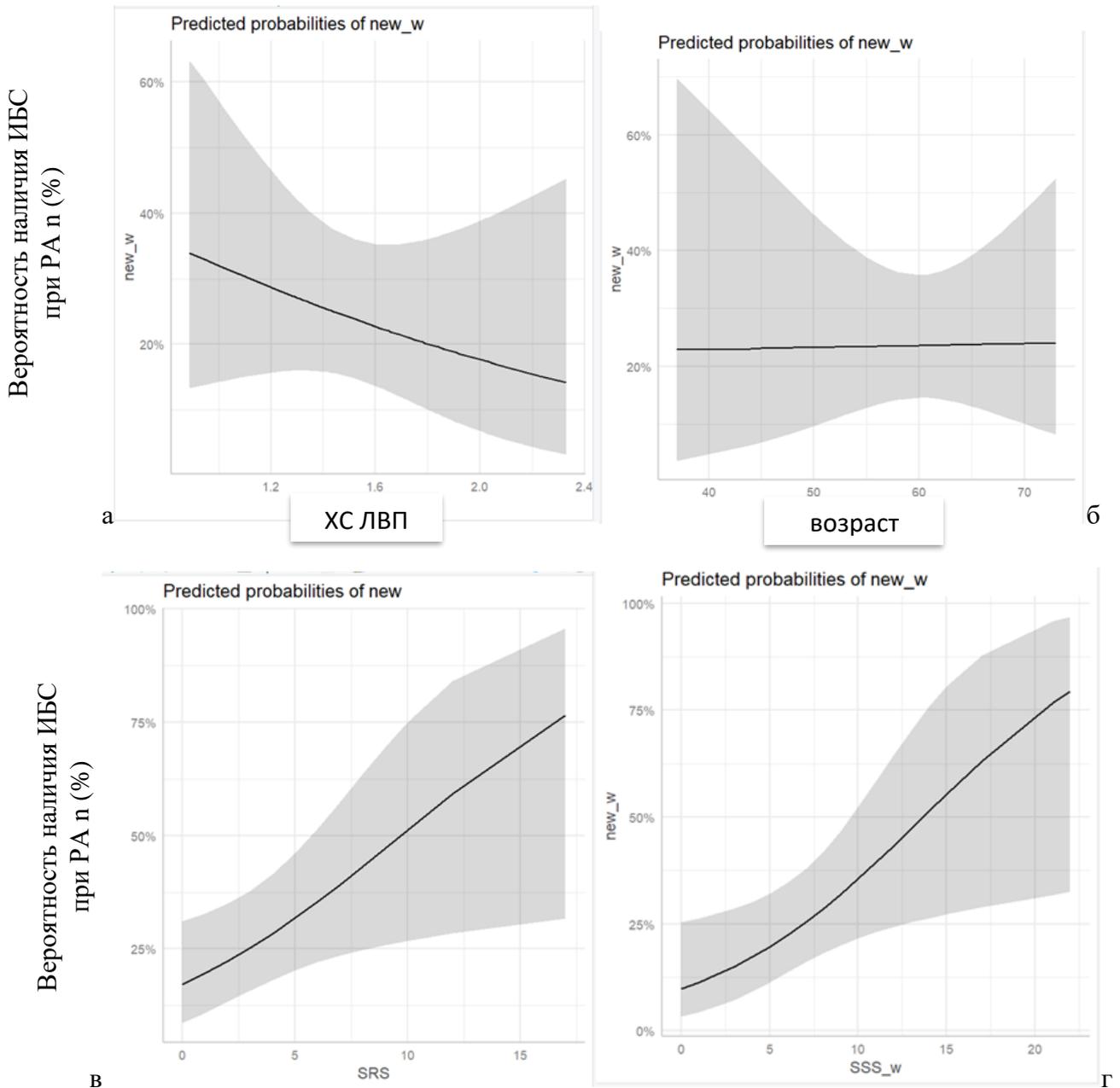


Рисунок 3.17 а, б, в, г — Взаимосвязь между вероятностью развития ИБС и показателем возраста и показателем перфузии SSS и SRS и отсутствие взаимосвязи с ХС ЛВП по данным многофакторного анализа с поправкой на возраст и пол у женщин

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что на развитие ИБС при РА, по данным одно/многофакторного анализа, прямая взаимосвязь между вероятностью развития ИБС и показателями перфузии SSS и SRS ($p = 0,007 / 0,009$ соответственно).

Значение ХС ЛВП с поправками на возраст и пол утратил свое влияние из-за корреляции друг с другом. Показано, что ХС ЛВП зависит от пола. Таким образом, нарушение перфузии миокарда определяет наличие / отсутствие ИБС у больных РА, по данным однофакторного и многофакторного анализа. Показатель ХС ЛВП обратно связан с развитием ИБС, по данным проведенного многофакторного анализа, без поправок на возраст и пол ($p = 0,008$).

Заключение подраздела

Таким образом, при РА ИБС вследствие атеросклеротической болезни, чаще встречается у лиц мужского пола, среднего возраста, с длительностью основного заболевания более 10 лет, отягощенной наследственностью по ССЗ. Отличий по основным традиционным факторам риска у больных РА ИБС+ и РА ИБС- не выявлено. При РА ИБС+ значения ИЛ-6 были выше, что в сочетании с вышеизложенными данными можно рассматривать как дополнительный фактор наличия коронарной болезни, связанной с атеросклерозом. Оценка болевого синдрома за грудиной при РА диагностически не значима. Неинвазивная диагностика ИБС при РА затруднена. Ложноположительные результаты ЭКГ нагрузочных тестов, проводимых без дополнительной визуализации, при РА встречаются у 67 %. В связи с чем применение нагрузочных ЭКГ тестов с применением визуализирующих методов является необходимым этапом диагностики ишемии миокарда при РА. ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ в покое и при нагрузке с вертикализацией пациента является хорошо выполнимым наиболее физиологичным методом для данной категории пациентов. По индексному параметру SSS между пациентами РА с поражением КА $> 65\%$ - 75 % и больными ИБС без системных заболеваний отличий не получено, что указывает на сопоставимость результатов по этому параметру. Таким образом, при РА ИБС

вследствие атеросклеротической болезни выявляется у пациентов с ФР развития ССЗ, липидными, иммуновоспалительными нарушениями, длительностью РА более 10 лет, с серопозитивностью, имеющих значения параметров перфузии миокарда $SSS \geq 7,0$, $SRS \geq 4,0$, $SDS \geq 3,0$, которые определяют наличие стенозирующего атеросклероза $КА > 65 \%$. Вместе с тем при проведении прогностической оценки развития ИБС у больных РА низкой и умеренной степенью активности заболевания, с факторами ССР, длительностью болезни более 10 лет, методом бинарной логистической регрессии отмечено независимое прогностическое значение параметров перфузии SSS и SRS в развитии ИБС SSS и SRS ($p = 0,007 / 0,009$ соответственно), в том числе и у женщин ($p = 0,019 / 0,024$).

Противоревматическая терапия, дозы противоревматических препаратов, в том числе и ГК, не отличались в группах больных РА ИБС+ и РА ИБС-. Однако частота применения ГИБП была выше у больных РА с ИБС (27 % против 23 %). Вместе с тем у больных группы РА ИБС+ целевых значений уровня ОХС достигли 2 % пациентов, ХС ЛНП только 17 %, в группе РА ИБС- целевых значений ОХС и ХС ЛНП достигли 24 % и 13 % соответственно. В целом, больные РА обеих групп не достигали целевых значений липидных параметров по уровню ОХС и ХС ЛНП в 75 % и 72 % соответственно. Из изучаемых липидных параметров, только уровень ХС ЛВП обратно связан с развитием ИБС, по данным проведенного многофакторного анализа, без поправок на возраст и пол ($p = 0,008$). Тактика ведения больных РА со стабильной ИБС вследствие атеросклеротической болезни определяется национальными рекомендациями.

3.5 Этап 5. Определение параметров плотности периваскулярной жировой ткани коронарных артерий методом МСКТ у больных ревматоидным артритом и больных с ИБС

В данный этап работы было включено 72 пациента: 49 больных с установленным диагнозом РА и 23 пациента группы сравнения с ИБС без РА. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3.57. Как видно из

приведенной таблицы, группы больных были сравнимы по возрасту, ИМТ, наличию АГ. В группе РА превалировал женский пол, уровень СОЭ. По уровню липидных параметров группы не отличались между собой, однако количество больных РА, получающих гиполипидемическую терапию (статины) на момент исследования, было в два раза меньше, чем в группе сравнения. Не было достоверных различий между группами по уровню вчСРБ, а показатель СОЭ был достоверно выше у больных РА 12мм/час против 2мм/час у больных группы сравнения.

Таблица 3.57 — Клинико-лабораторная характеристика, включенных в исследование больных

Показатели	Больные РА, n = 49	Группа сравнения, n = 23
Возраст, лет	62 [61; 64]	62,5[61; 66]
Мужчины / женщины, n (%)	10 / 39	13 / 10 *
АГ, n (%)	33 (67 %)	20 (81 %)
Перенесенный ИМ	3 (7 %)	8 (34 %)*
СД (n)	4 (8 %)	7(30 %)*
оХС ммоль/л	4,59 [3,9; 5,1]	4,58 [3,9; 6,2]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,3]	1,31 [0,9; 1,7]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,35 [1,8; 3,14]	2,34 [2,26; 4,0]
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,67]	1,35 [1,4; 1,7]
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	33 (67 %)	9 (43 %)*
Курение, n (%)	8 (18 %)	10 (39 %)*
Индекс DAS-28, баллы	3,8 [3,8; 4,2]	NA
ИМТ, кг /м ²	28[26; 32]	30 [28; 34]
Длительность РА, годы	12,5[6; 13]	NA
Позитивность по РФ, n (%)	34 (79 %)	NA
Позитивность по АЦЦП, n (%)	31 (72 %)	NA
СОЭ, мм/час	12,0 [8; 20]	2,0 [2; 15]*
вчСРБ, мг/дл	2,7 [0,4; 4,8]	2,2 [0,5; 2,1]
СКФ мл/мин	89 [60; 91]	81,5 [67; 101]
Примечание: *p < 0,05, **p < 0,001. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± ст. откл. и как Медиана[Q1, Q3]. Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, РФ-ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.		

Метод определения ИПвЖ методом МСКТ коронарографии разработан в отделе томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России,

запатентован (Патент на изобретение от 30.05.2024 № 2820216) и был применен впервые.

Метод определения ИПвЖ КА

Обработку изображений МСКТ проводили на рабочей станции Vitrea Workstation с помощью программного пакета Vitrea Advanced. У каждого пациента МСКТ оценивалось состояние коронарных артерий на предмет наличия АСБ КА, определения их типов, степени стенозирования просвета КА, оценки проходимости стентов, если таковые установлены в КА. В дальнейшем из аксиальных срезов на уровне КА производилась мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА). Используя программное обеспечение для анализа состава АСБ, имеющейся на рабочей станции для обработки КТ-изображений, в проксимальном сегменте ПКА выделяли участок на протяжении 20 мм (рисунок 3.18).

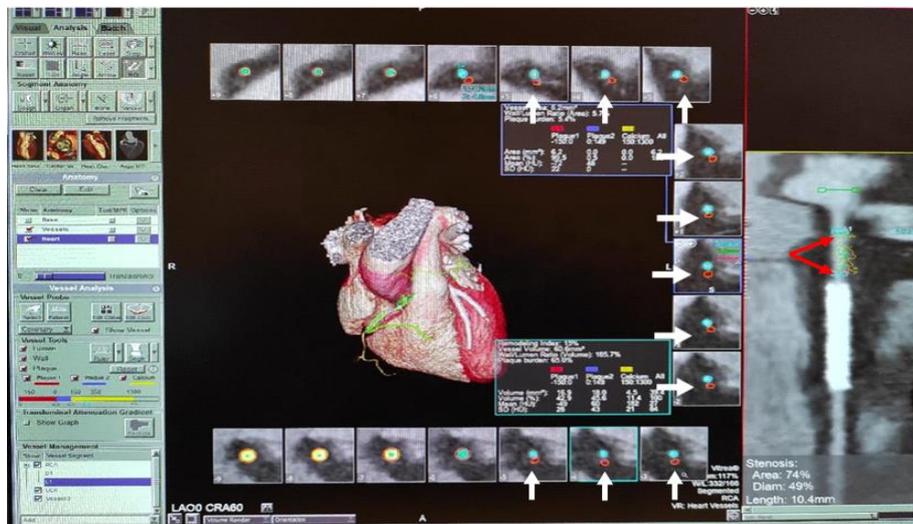


Рисунок 3.18 — Панель рабочей станции Vitrea Workstation. Мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА). Пример определения плотности периваскулярной жировой ткани в проксимальном сегменте ПКА с использованием программного обеспечения для анализа состава АСБ. В проксимальном сегменте ПКА выделяют участок на протяжении 20 мм (красные стрелки), затем корректируют область определения плотности, для чего по латеральной стенке ПКА обводят круглый участок жировой клетчатки диаметром 3–4 мм (белые стрелки), соответствующий наружному диаметру коронарной артерии

Затем корректировали область определения плотности, для чего по латеральной стенке ПКА обводили круглый участок жировой клетчатки диаметром 3–4 мм, соответствующий наружному диаметру коронарной артерии (рисунок 3.19).

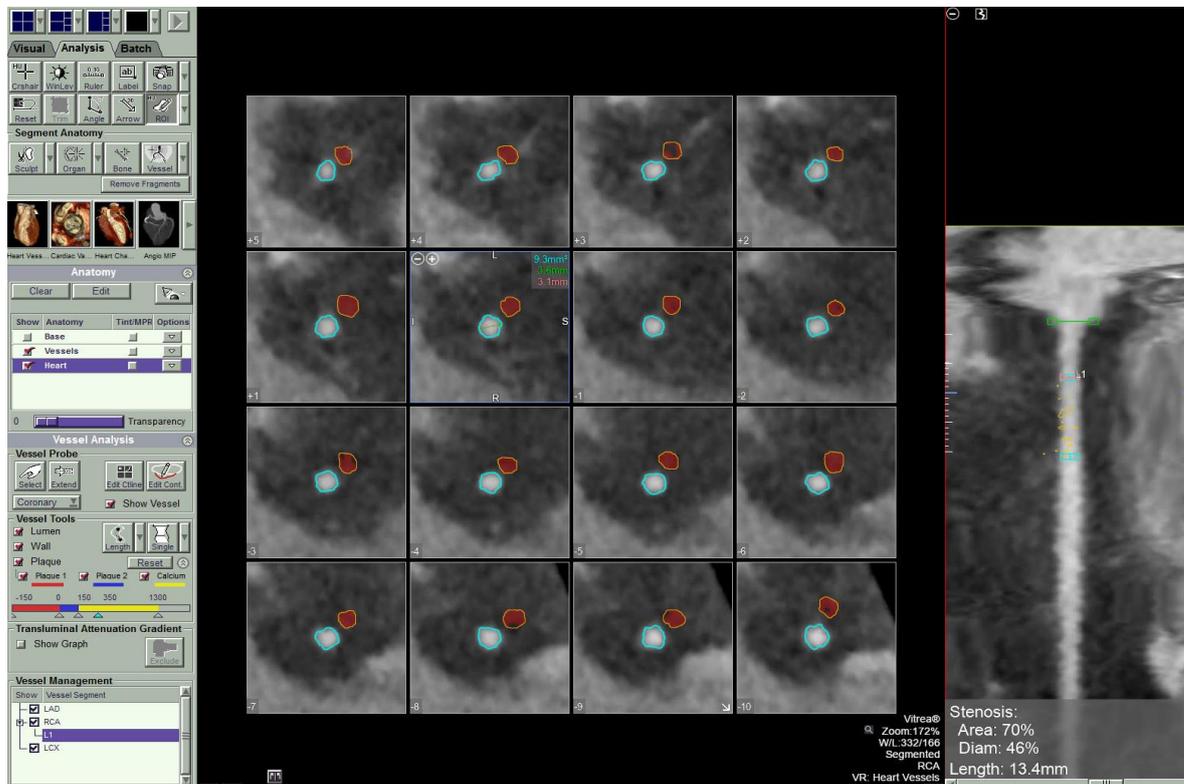


Рисунок 3.19 — Панель рабочей станции Vitrea Workstation, программное обеспечение для анализа состава бляшки. Мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА) (голубой контур). Фрагмент корректировки области определения плотности жировой клетчатки по латеральной стенке ПКА (красные окружности)

В выделенной зоне жировой клетчатки определяли объем и плотность и ППВЖТ в выделенном объеме. ИППВЖ определяли, как среднюю плотность ППВЖТ в выделенном объеме, которая измеряется в единицах рентгеновской плотности Хаунсфильда (HU). ИППВЖ представляли в виде среднего и стандартного отклонения (рис. 3.19).

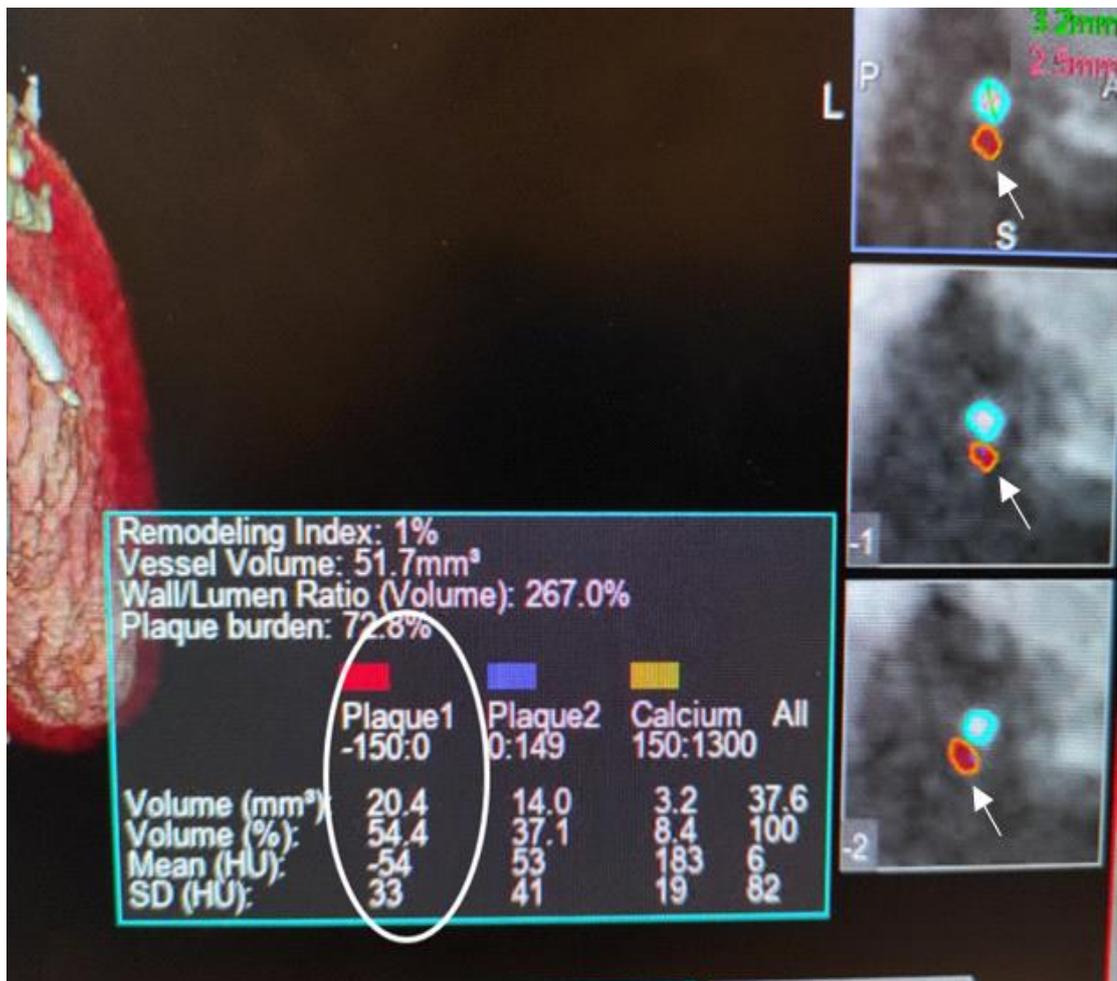


Рис. 3.19 — Панель рабочей станции Vitrea Workstation, программное обеспечение для анализа состава бляшки. Мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА) (голубой контур). Таблица для анализа состава бляшки. В графе жирового состава (выделено белым овалом) определяется плотность выделенной области жировой клетчатки по латеральной стенке ПКА (белые стрелки)

Определение ИППвЖ выполнено у 72 пациентов, из них 49 человек — с РА и 23 человек — с ИБС без РА. На рисунке 4 представлены примеры подсчета ИППвЖ КА у пациентов из группы с РА (рисунок 3.20а) и из группы ИБС без РА (рисунок 3.20б).



Рисунок 3.20 — Пример подсчета ИПпвЖ у пациента из группы с РА на рабочей станции Vitrea Workstation с использованием инструмента для анализа состава бляшки:
 а — пример подсчета ИПпвЖ (выделен красным овалом) у пациента из группы РА;
 б — пример подсчета ИПпвЖ (выделен красным овалом) у пациента из группы ИБС без РА на рабочей станции Vitrea Workstation с использованием программного обеспечения для анализа состава бляшки

Как видно из рисунка 3.21, ИПпвЖ КА был достоверно выше при РА, чем при ИБС без РА (-66,5 HU против -91,1 HU), соответственно, $p < 0,05$.

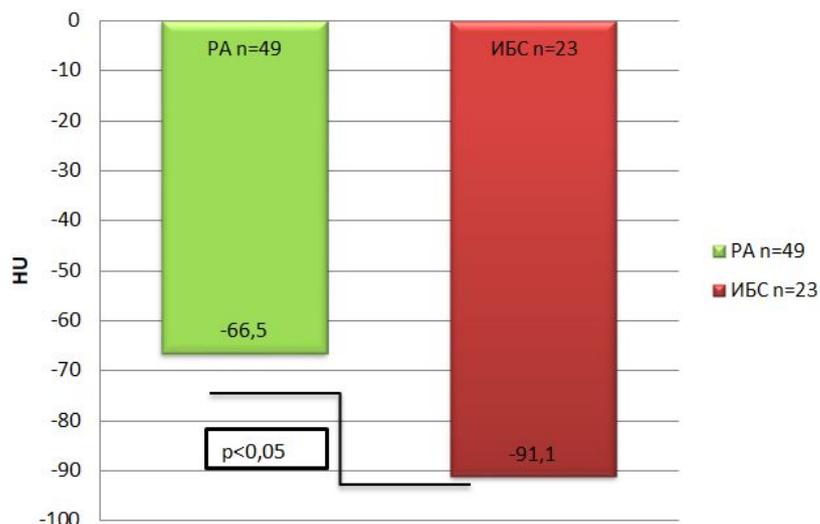


Рисунок 3.21 — ИПпвЖ коронарных артерий у обследованных больных. Показатели описаны медианой, первым и третьим квартилем (Медиана [Q1, Q3])

Клиническое значение ИПпвЖ

По результатам проведенного обследования были выделены две группы пациентов РА: с подтвержденной ИБС (РА ИБС+) $n = 22$ и без ИБС (РА ИБС-) $n = 27$. Клинико-лабораторная характеристика, включенных в исследование больных представлена в таблице 3.58.

Таблица 3.58 — Клинико-лабораторные параметры у больных РА ИБС-, РА ИБС+ и ИБС

Показатели	РА ИБС-, n = 27 группа 1	РА ИБС+, n = 22, группа 2	ИБС, n = 23 группа 3	P 1–2	P 1–3	P 2–3
Возраст, годы	61,0 [55,0;66,0]	64,0 [62,25; 68,0]	58,0 [52,5; 65,5]	0,092	0,704	0,790
Мужчины / женщины, n/n	20/7	10/12	8/15	0,152	0,027	0,549
АГ, %	24 (88,9 %)	20 (90,9 %)	23(100 %)	1,000	0,699	0,699
ОХС, ммоль/л	5,03 [4,50; 5,75]	4,72 [3,94; 5,34]	3,53 [3,14; 4,67]	0,205	< 0,001	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л	1,53 [1,24;1,82]	1,34 [1,09; 1,64]	1,01 [0,90; 1,2]	0,139	0,001	0,122
ХС ЛНП, ммоль/л	3,07 [2,17;3,705]	2,59 [1,9; 3,24]	1,65 [1,49; 2,33]	0,457	0,003	0,016
Индекс DAS-28, баллы	3,93 [2,79;4,77]	3,72 [3,128; 4,15]	—	0,509	—	—
Длительность РА, годы	13 [5,5; 19,0]	12,5 [6,25; 22,75]	—	0,500	—	—
Позитивность по РФ, n (%)	23 (95,19 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	0,311	—	—
Позитивность по АЦЦП, n (%)	19 (70,37 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	1	—	—
СОЭ, мм/ч	25 [11; 41,5]	17,5 [7,5; 33,75]	6 [2; 10]	0,344	< 0,001	0,002
вЧСРБ, мг/дл	4,2 [1,2; 6,45]	3,8 [1,75; 9,475]	1,2 [0,6; 2,4]	0,464	0,048	0,018
ФНО, пг/мл	97,3 [35,5; 133,5]	95,5 [82,95; 238,0]	16,6 [4,3; 79,1]	0,156	0,028	0,007
ИЛ-1 Р, пг/мл	0,012 [0,01; 2,07]	0,532 [0,0012; 2,4]	0,01 [0,003; 0,01]	0,324	0,074	0,009
ИЛ-6, пг/мл	5,3 [1,155; 8,875]	6,285 [4,563; 10,1]	1,245 [0,075; 3,9]	0,236	0,012	< 0,001
ИЛ-17, пг/мл	6,75 [5,095; 11,09]	10,37 [4,3; 14,4]	2,57 [1,06; 6,41]	0,637	0,003	0,003
ИЛ-10, пг/мл	32,91 [20,380; 40,005]	31,025 (18,1 15–53,628)	12,5 [7,505; 23,74]	0,601	0,009	0,009
Кол-во больных, принимающих статины, n (%)	12 (44,44 %)	14 (63,64 %)	22 (95,65 %)	0,252	< 0,001	0,019
БПВП,n(%)	22 (81,48 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	0,509	—	—
Метипред, n (%)	8 (29,63 %)	9 (39,13 %)	0 (0 %)	0,891	—	—
Метотрексат, n (%)	14 (51,85 %)	12 (54,55 %)	0 (0 %)	0,775	—	—

Продолжение табл. 3.58

Показатели	РА ИБС-, n = 27 группа 1	РА ИБС+, n = 22, группа 2	ИБС, n = 23 группа 3	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Доза метотрексата, мг	7,5 (0,0–15,0)	12,5 (0,0–15,0)	—	0,775	—	—
ГИБП, n (%)	6 (22,22 %)	8 (36,36 %)	0 (0 %)	0,340	—	—
БПВП, включая метотрексат + ГИБП, n	24 (88,88 %)	19 (86,36 %)	0 (0 %)	1	—	—

Примечание: качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± ст. откл. и как Медиана [Q1, Q3]. Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации. ГКС — глюкокортикостероиды, ГИБП — генноинженерные биологические препараты, БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

Как видно из таблицы 3.58, включенные в исследование больные были сравнимы между собой по полу, возрасту, наличию АГ. При сравнительном анализе липидных параметров уровень ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП был достоверно выше у всех больных РА, чем у больных ИБС. Показатель ХС ЛВП был выше у больных РА ИБС-, чем в группе сравнения, без отличия по этим параметрам внутри группы больных РА. При этом количество больных, принимающих статины, было выше в группе больных ИБС, с достоверным отличием с больными РА обеих групп. По факторам, связанных с самой болезнью пациенты были позитивны по РФ и АЦЦП, индекс активности заболевания DAS-28 находился в диапазоне [2,7;4,15], длительность заболевания была > 10 лет с медианой [5,5; 22,75 лет] без отличия между группами РА ИБС+ / РА ИБС-.

Воспалительные показатели СОЭ и вчСРБ были достоверно выше в группе больных РА, чем у больных ИБС, без отличий внутри группы РА.

При анализе иммунологической активности отмечено превалирование значений про и противовоспалительных цитокинов у больных РА по сравнению с больными группы сравнения, без отличий внутри группы РА. У больных РА отличий по получаемой противоревматической терапии не было.

При сопоставлении показателей ИПпвЖ у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия ИБС достоверных различий получено не было. Однако

сохранялось статистически значимое отличие в повышенном значении ИПпвЖ у больных РА ИБС+ и РА ИБС- по сравнению с больными ИБС. Данные представлены в таблице 3.59.

Таблица 3.59 — ИПпвЖ КА у обследованных больных

Показатель / группы	РА ИБС+, n = 22 (1)	РА ИБС-, n = 27(2)	ИБС, n = 23 (3)	P 1–2	P 2–3	P 1–3
ИПпвЖ КА (НУ)	-66,5[-83; -45]	-68 [-87; -48]	-91,1[-101; -85]	0,7	< 0,001	<0,001
Примечание: показатели описаны медианой, первым и третьим квартилем (Медиана [Q1, Q3]).						

При проведении корреляционного анализа зависимости ИПпвЖ со всеми параметрами, представленными в таблице 3.1, у обследованных больных были получены следующие результаты (таблица 3.60).

Таблица 3.60 — Корреляционные зависимости ИПпвЖ КА и лабораторных параметров больных РА

Показатели / группы	РА ИБС-, n = 27	РА ИБС+, n = 22
ХС ЛНП, ммоль/л	Sp = -0,4832, p = 0,017	Sp = -0,064, p = 0,813
Медиана индекс DAS-28, баллы	Sp = -0,3083, p = 0,174	Sp = 0,5905, p = 0,026
Медиана ФНО α , пг/мл	Sp = -0,2420, p = 0,255	Sp = -0,6851, p = 0,003
Медиана ИЛ-6, пг/мл	Sp = -0,365, p = 0,0795	Sp = 0,2212, p = 0,410
Примечание: анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. ФНО — фактор некроза опухоли α , ИЛ-6 — интерлейкин 6, ХС ЛНП — холестерин липидов низкой плотности.		

Как видно из таблицы 3.60, в группе больных РА ИБС- отмечены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между ИПпвЖ и ХС ЛНП, уровнем ИЛ-6, последняя критериев достоверности не достигала. В группе больных РА ИБС+ отмечена положительная зависимость между ИПпвЖ и индексом активности заболевания DAS-28 и отрицательная корреляция между уровнем ФНО α . Все выявленные зависимости средней силы. Между остальными исследуемыми клинико-лабораторными параметрами, представленными в таблице 3.1 у больных РА и в группе сравнения достоверных взаимосвязей не получено [48].

Заключение по разделу

В результате работы впервые был определен ИПпвЖ с использованием МСКТ КА по оригинальной методике у больных РА низкой и умеренной степени активности, который равен -66,5 НУ. Значения ИПпвЖ превышали таковые у больных со стабильной ИБС без воспалительных заболеваний. Были выявлены корреляционные зависимости ИПпвЖ КА и индексом DAS-28, отражающим активность заболевания, и обратная корреляционная зависимость с уровнем цитокина ФНО α у больных РА + со значимым атеросклерозом КА. При РА иммуновоспалительные параметры достоверно выше по сравнению с больными ИБС. Таким образом, результаты исследования доказывают значимость иммуновоспалительных нарушений в развитии атеросклероза при РА. Использование ИПпвЖ КА может рассматриваться как инструмент стратификации ССР у данной категории пациентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

РА — аутоиммунное заболевание, характеризующееся болью суставах, скованностью, нарушением их функциональной активности. Прогрессирующая инвалидность при нарушении функции суставов возникает в результате воспаления и дегенерации их синовиальной оболочки РА встречается у 1 % от населения США [347].

По мере прогрессирования заболевания пациентам часто требуется проведение инвазивных процедур и, как итог, хирургическое лечение. В результате РА создает большое экономическое бремя для пациентов, их семей, и общества. По оценкам, прямые и косвенные расходы на лечение РА в США составляют 19 миллиардов долларов в год [354].

Повышенный риск развития ССЗ у пациентов РА хорошо известен. В исследовании Goodson N et al в начальной когорте из 1 010 пациентов с РА, посещавших ревматологические клиники в период с 1981 по 1996 г., смертность от всех причин, оцененная по стандартизированному коэффициенту смертности (СКС), была выше у мужчин (СКС 1,45) и женщин (СКС 1,84), смертность же от ССЗ у больных РА была выше у женщин, по сравнению с мужчинами, где СКС составил 1,84 против 1,36 соответственно [151]. А по сравнению с общей популяцией риск ССС был выше у больных РА (СКС 1,95) почти в два раза. В другом исследовании, при отдельной оценке рисков и предикторов смертности в когорте из 152 последовательных амбулаторных пациентов РА, показатель СКС составил 1,61 для женщин, 1,52 для мужчин и 1,56 для обоих полов вместе взятых. Коморбидность в виде ССЗ была значимым предиктором смертности в этом исследовании [83]. Кроме того, при РА риск развития ССО повышен на 30–60 % по сравнению с общей популяцией [339].

По результатам нашей работы, в когорте включенных в исследование больных РА, преобладал женский пол 67 % по сравнению с больными ИБС, где женщин было 28 % пациентов с ИБС. Следует отметить, что все пациенты были с наличием факторов ССР и / или с подозрением на ИБС, или с ее наличием. При

анализе группы больных РА ИБС+ сохранилось подобное гендерное различие, где отмечено так же превалирование женщин 53 %. Превалирование женщин при аутоиммунных воспалительных заболеваниях — это хорошо известный факт и к настоящему моменту превалирование аутоиммунных заболеваний у женщин увеличивается до 80 % [38], и объясняется это множеством причин, главная из которых связана прежде всего с X-хромосомой, где количество определенных X-сцепленных генов, по-видимому, имеет решающее значение. На сегодняшний день известно лишь несколько генов. Будущие исследования X-хромосомы могут выявить новые гены и дать больше знаний о сложных механизмах, лежащих в основе развития аутоиммунитета, а также гормональных нарушениях, наследственности [342].

ФР приводящими к развитию ССЗ считаются традиционные факторы ССР в сочетании с факторами, ассоциированными с РА. В нашем исследовании основным ССЗ у больных ранним РА была АГ, которая выявлялась у 70 % пациентов с РА. Известно, что АГ является фактором, существенно влияющим на динамику диастолической дисфункции ЛЖ. По данным Кирилловой с соавт., достижение целевых значений АД приводило к нормализации диастолической функции ЛЖ почти у 30 % больных, а отсутствие эффективного контроля АД и сохраняющаяся умеренно высокая активность РА способствовали поддержанию нарушений диастолической функции ЛЖ и появлению новых случаев диастолической дисфункции ЛЖ [44]. По данным тех же авторов, динамика диастолической функции ЛЖ зависела как от эффективности контроля АД, так и от снижения активности воспалительного процесса [18].

Успешная профилактика ССЗ требует надежного выявления пациентов, входящих в группу риска. Однако значимость и относительный вес различных факторов риска ССЗ на клинические исходы у пациентов с РА не совпадают с таковыми в общей популяции: в частности, прогнозирование риска ССЗ у пациентов с РА не может опираться на традиционные параметры, которые дают неточные оценки [106]. Существующие шкалы и подходы к диагностике факторов риска, как правило, недооценивают риск развития сердечно-сосудистых

заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом. Использование неинвазивных инструментов визуализации может помочь улучшить стратификацию групп риска [49]. Своеобразным примером трудностей, осложняющих оценку риска ССЗ у пациентов с РА, является так называемый «липидный парадокс» [245]: поскольку уровень липидов в сыворотке крови снижается при усилении воспаления, пациенты с РА имеют более низкий уровень липопротеинов по сравнению с общей популяцией, несмотря на повышенный риск ССЗ (20) [71]. В другом исследовании Crowson et al, данные о факторах риска ССЗ и клинических особенностях РА были собраны при включении пациентов в исследование, после чего пациенты наблюдались в среднем 5,8 года [регистр Attac study]. За этот период времени у 148 мужчин и 241 женщины развилось СС событие, определяемое как ИМ, стенокардия, необходимость реваскуляризации, инсульт, клинические признаки заболевания периферических сосудов и смерть от ССЗ. Это составило 10-летнюю кумулятивную заболеваемость 20,9 % для мужчин и 11,1 % для женщин, соответственно [104]. Затем авторы проанализировали влияние специфических и неспецифических для РА факторов риска, опираясь на общепопуляционный риск (ОПР), который представляет собой долю заболеваний, которые можно было бы предотвратить путем устранения конкретного фактора риска в исследуемой популяции, рассчитанная путем вычитания условной вероятности заболевания среди лиц без фактора риска из общей вероятности заболевания [78]. Авторы обнаружили, что, как и в общей популяции, пациенты с РА мужского пола имеют более высокий уровень факторов риска ССЗ, чем женщины, включая гипертонию, повышенный уровень общего холестерина и курение и имели самый высокий ОПР, за ними следовал ОХС, независимо от пола пациента. Традиционные факторы риска СС, способствуют атерогенезу у пациентов с системными воспалительными заболеваниями. Однако относительный вклад конкретных факторов риска остается неопределенным. Одно из недавних исследований микро- и макрососудистой дисфункции при РА позволило предположить, что традиционные ФР ССЗ влияют на функцию эндотелия в большей степени, чем

воспаление. Однако при проведении анализа с поправкой на традиционные ФР был выявлен значительный вклад традиционных факторов ССР в патогенезе ускоренного атеросклероза при РА. При этом системное и сосудистое воспаление может действовать синергично с традиционными ФР, способствуя развитию атеросклероза при РА [291]. По данным Libby et al, пациенты с РА имеют более высокий уровень традиционных ФР, чем в общей популяции. Курение ассоциируется как с риском развития СС, так и с развитием РА. Инвалидность, вызванная РА может ограничивать возможность заниматься спортом. Повышенный уровень цитокина ФНО α у пациентов с РА может способствовать развитию инсулинорезистентности, которая в сочетании с физической неактивностью может способствовать развитию кластера факторов риска «метаболического синдрома». Однако метаболический синдром может не влиять на риск развития СС вне зависимости от его отдельных компонентов. Пациенты с РА могут иметь дислипидемию, характеризующуюся повышением уровня триглицеридов, снижением ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП, причем при РА предполагаемая провоспалительная форма ХС ЛВП увеличивается и способствует окислению ХС ЛНП и развитию пенистых клеток [186; 237].

Эти данные были сопоставимы с результатами нашей работы, группы больных РА и ИБС (группа сравнения) были сопоставимы по возрасту, наличию АГ, при этом в группе РА преобладал женский пол [$n = 104$ против $n = 14$]. В группе сравнения чаще отмечалось наличие перенесенного ИМ [$n = 23$ (16 %) против $n = 26$ (54 %)], СД [31 % против 13 %] и курения [48 % против 27 %]. Отягощенная наследственность по ССЗ была выше у больных РА (42 % против 26 %). Показатель ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП были выше в группе больных РА. По остальным определяемым параметрам достоверных отличий не получено. При этом исследуемые факторы ССР у больных РА значимо не отличались от пациентов группы сравнения.

По данным Crowson CS et al, до 70 % всего риска ССЗ можно отнести на счет традиционных ФР и 30 % характеристик РА вместе взятых. В частности, 49 % событий ССЗ были обусловлены ФР ССЗ, в то время как 30 % — клиническими

переменными, характерными для РА. Одним из основных результатов данного исследования является то, что ОР для активности заболевания и тяжести РА, измеряемые по DAS-28 и позитивности РФ/АЦЦП в сыворотке крови соответственно, были сопоставимы по величине эффекта с ОР для ОХС. В нашем исследовании по характеристикам РА отмечено, что длительность заболевания составляет 15 лет, позитивность по РФ и АЦЦП была выявлена у 94 % и 75 % пациентов соответственно, что определяет тяжесть заболевания. Значение индекса активности DAS-28 составило $3,6 \pm 1,8$, что соответствует умеренной степени активности заболевания [76]. Вместе с тем большинство позитивных по РФ и АЦЦП больных ранним РА с высокой активностью заболевания имеют высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск, что обусловлено высокой частотой традиционных ФР, субклинических и клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы [10]. Также известно, что риск ССЗ при РА связан с системным воспалением, которое показывает значимость клинических особенностей РА в определении исходов ССЗ среди пациентов РА, а также обосновывает необходимость соответствующих стратегий профилактики [89]. В нашем исследовании по значению уровня вчСРБ группы РА и ИБС не отличались, но показатель СОЭ был выше в группе РА ($21 \pm 6,7$ мм/час против $12,6 \pm 6,54$ мм/час), что указывает на адекватную противовоспалительную терапию у включенных в исследование пациентов РА. Но несмотря на это, АССЗ в этой группе больных были обнаружены и получены следующие корреляционные зависимости. Так, у больных РА ИБС+ были получены положительные достоверные взаимосвязи между длительностью РА, курением и АГ и ($p = 0,0029$ и $0,003$ соответственно), серопозитивностью по РФ и АГ ($p = 0,03$), уровнем ФНО α и АГ ($p = 0,003$), наличием СД и ИЛ-6 ($p = 0,04$) и отрицательная взаимосвязь между уровнем ХС и противовоспалительным ИЛ-10 ($r = -0,49$, $p = 0,02$). Все выявленные корреляционные зависимости отражают сложный патогенез атеросклероза при РА, за счет взаимосвязи между липидными и воспалительными и иммунологическими нарушениями при РА, между традиционными ФР и РА ассоциированными факторами согласуясь с

литературными данными. При этом не было отмечено корреляций между ФР ССЗ при РА и воспалительными нарушениями у данной группы больных. В данном случае это объясняется низкой и умеренной активностью больных РА ИБС+.

У больных РА ИБС- была получена положительная взаимосвязь между индексом активности заболевания DAS-28 и АГ, а также уровнем ИЛ-1 β и наличием СД и отрицательная корреляция между индексом активности заболевания и ХС ЛВП.

В связи с этим разработка и использование новых подходов к визуализации может облегчить выявление пациентов с наибольшим риском развития ССО и ускорить разработку и оценку новых терапевтических стратегий [232].

УЗИ-исследование периферических артерий

УЗИ-исследование периферических артерий рассматривается как важный метод визуализации, важность которого отражена в рекомендациях РКО по кардиоваскулярной профилактике 2022 [8]. Как уже упоминалось, РА и атеросклероз — два воспалительных заболевания, строго связанные между собой, и, хотя поражение суставов является типичным признаком РА, АССЗ являются основной причиной смертности и заболеваемости у этих пациентов. При этом повышенный риск ССЗ возникает даже на ранних стадиях течения РА, являясь возможным его доклиническим проявлением [238; 313]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, где продолжительность РА составила в среднем 15 лет, а уровень вЧСРБ не отличался от пациентов с ИБС без воспалительных заболеваний. При этом активность заболевания была низкой и умеренной степени, так как пациенты с РА длительно получали адекватную противоревматическую терапию, обеспечивающую низкую и умеренную степень активности заболевания, определяемую индексом кол-ва пораженных суставов DAS-28, который составил $3,6 \pm 1,8$. Таким образом, аутоиммуно-воспалительная составляющая была минимизирована, у пациентов РА, включенных в исследование [43]. Больные РА и ИБС без воспалительных заболеваний не отличались между собой по традиционным ФР (пол, отягощенная наследственность по ССЗ, СД, перенесенный ИМ), причем два последних ФР

преобладали в группе сравнения. Иммуно-воспалительные и липидные показатели были ожидаемо выше у больных РА, без достоверных отличий внутри группы РА. Низкие показатели воспаления и проведение активной противовоспалительной терапии могут объяснить более низкую АСН бассейна СА в исследуемой группе больных РА. А также то, что количество пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, было в два раза меньше в группе РА, и доза статинов также была ниже по сравнению с пациентами группы сравнения. Это доказывает важность low grade воспаления в развитии атеросклероза при РА. Данные других исследований напротив показывают, превалирование АСБ СА пациентов с РА в два-три раза. [189]. В недавнем исследовании Герасимовой Е. В. с соавт. [9] было показано, что у больных РА с низким ССР АСБ сонных артерий наблюдались чаще, чем в группе контроля (17 % против 8 %; $p = 0,02$). Частота АСБ сонных артерий не зависела от стадии, активности РА и проводимой терапии. При РА обнаружение субклинического атеросклероза ассоциировалось с традиционными факторами риска: АСБ сонных артерий в четыре раза чаще выявлялись у мужчин по сравнению с женщинами (48 % против 12 %; $p < 0,01$) [9]). Так, Aubry M. C. et al изучили особенности коронарных АСБ посмертно в небольшом исследовании, которое показало, что у пациентов с РА было меньше коронарного атеросклероза (меньше бляшек и стенозов), чем в контрольной группе, но большее количество уязвимых бляшек, содержащих более высокое количество воспалительных компонентов в КА [74; 252]. Ультразвуковая визуализация, особенно сонных артерий, является сравнительно недорогим, неинвазивным, не требующим облучения и простым в использовании методом визуализации, который широко применяется в клинической практике. Фенотипы каротидного ультразвука, основанные на изображениях, такие как ТИМ и каротидная бляшка, считаются суррогатными маркерами ИБС и использовались для превентивной оценки риска ССЗ в нескольких исследованиях. Эти фенотипы на основе изображений указывают на морфологические вариации в АСБ и ассоциируются с маркерами воспаления при РА [333]. Так, проспективный анализ 599 пациентов с РА без предшествующих СС заболеваний подтвердил, что ТИМ

сонной артерии и наличие АСБ независимо предсказывали будущий ОКС. При этом частота новых ОКС при РА была в 2,3 раза и в 4 раза соответственно выше при односторонней и двусторонней локализации АСБ СА, по сравнению с пациентами без ИМ [123]. У больных ИБС без аутоиммунных заболеваний такая тенденция не прослеживается. Так, по данным А. И. Ершовой и соавт., было показано, что в группе больных ИБС преобладают лица с 4 АСБ и более, что достоверно выше, чем в контрольной группе пациентов, не отличающихся по факторам ССР от основной. По показателям АСН характеризующих атеросклероз СА, достоверные различия получены не были, в то же время по уровню максимального и суммарного процента стеноза различия были близки к достоверным [15]. Эти результаты указывают на то, что состояние АСБ СА, по данным УЗИ, при РА можно соотнести с наличием поражения коронарного русла у данной группы аутоиммунных воспалительных заболеваний. При этом важно оценивать не только локализацию, количество АСБ, но и структуру бляшки [262; 297].

По данным последних исследований, определение параметров АСН обладает большей прогностической ценностью над определением ТИМ [8]. В работе Störk S et al по результатам четырехлетнего проспективного наблюдения было показано увеличение относительного риска общей смертности и сердечно-сосудистой смертности с ростом числа каротидных бляшек при РА. Так, при наличии 1–4 АСБ риск общей смертности возрастал почти в 3 раза, при наличии 5 бляшек и более — почти в пять раз [47; 310; 318].

При сравнительном анализе всех включенных в исследование пациентов (РА и ИБС) по параметрам АСН СА (количество АСБ, % максимального, суммарного стеноза) определена более низкая АСН у больных РА по сравнению с больными ИБС. Однако при распределении больных на группы РА ИБС+ и РА ИБС- выявлено повышение АСН у больных РА ИБС+ по сравнению РА ИБС-, без значимого отличия по основным факторам ССР и факторам, связанных с самой болезнью, воспалительным параметрам. Вместе с тем при разделении пациентов РА в зависимости от степени поражения КА (стеноз КА более / менее 50 %,) АСН

была выше у больных РА со значимым поражением КА. Следует отметить о 100 % м сочетании наличия АСБ СА, с повышением параметров АСН СА и поражением КА у больных РА ИБС+. Таким образом, определение АСН СА при РА может обладать диагностическим потенциалом в выявлении атеросклероза КА при РА.

К настоящему моменту в литературе работы по изучению взаимосвязи РА и периферического атеросклероза (ПА) крайне немногочисленны. Так, исследование Liang K. P. et al. было ретроспективным когортным, в котором изучалась частота встречаемости ПА и его связь с РА. Авторы показали, что общая заболеваемость ПА при РА составила 6,27 на 1 000 человеко-лет, а скорректированный показатель отношения рисков (ОР) — 1,73 (95 % ДИ 1,21–1,83) [43]. Риск развития заболевания достиг пика в течение первого года наблюдения (скорректированный ОР 2,42, 95 % ДИ 1,92–3,05) и снизился в течение четырех-, пятилетнего периода наблюдения (скорректированный ОР 1,45, 95 % ДИ 1,17–1,81). Риск развития ПА в зависимости от пола был выше у женщин (скорректированный ОР 1,80, 85 % ДИ 1,61–2,02), чем у мужчин (скорректированный ОР 1,49, 95 % ДИ 1,21–1,83) [43; 209].

В литературе данных о преимуществе в прогностическом значении определения АСН у больных с аутоиммунными воспалительными состояниями к настоящему времени отсутствуют. Однако преимущества оценки параметров АСН АСБ как сонных, так и бедренных артерий перед измерением ТИМ показано Frerix M et al на когорте больных системной красной волчанкой (СКВ). Отмечено, что у пациентов с выраженной АСН АСБ сонных и феморальных артериях риск развития ССО повышен по сравнению с больными СКВ с единственной каротидной или бедренной бляшкой (ОР 5,92, 95 % ДИ 1,55 до 22,67, P = 0,009) [43; 132]. Результаты нашей работы согласуются с результатами проведенных исследований, где выявлено увеличение показателя % суммарного стеноза АСБ БА в группе РА ИБС+ (87,9 против 55,0 в группе РА ИБС-). Поражение БА в 75 % определялось в группе больных РА с ИБС со значимым поражением КА.

Заключение. Таким образом, при РА низкой и умеренной степени активности наличие ИБС со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий ассоциируется с увеличением АСН в каротидном и / или феморальном сосудистых бассейнах вне связи с факторами ССР, липидными и воспалительными показателями. Двусторонняя локализация АСБ СА ассоциируется с наличием ИБС при РА. Определение параметров АСН повышает клиническую значимость сонографических исследований в качестве этапа неинвазивной диагностики ИБС при РА [43]. Проведение сочетанных ультрасонографических измерений в различных сосудистых бассейнах поможет персонализировать оценку СС риска при аутоиммунных воспалительных заболеваниях и позволяет своевременно начать профилактику ССО.

Диагностика ИБС при РА

Диагностика ИБС при РА остается малоизученной и серьезной проблемой.

Пациенты с воспалительными ревматическими заболеваниями имеют повышенный риск преждевременного развития ИБС, что ассоциируется с выраженностью степени воспаления [115]. По данным Mason et al, при РА риск развития ИБС, ИМ и инсульта увеличивается на 82 %, 68 % и 41 % соответственно [232].

По данным научной литературы, зачастую больные с ревматическими заболеваниями могут не иметь выраженного атеросклероза, а имеющееся воспаление делает АСБ более уязвимыми, т. е. готовыми к разрыву с развитием фатальных ССО [197]. Доказано взаимодействие локального сосудистого и системного воспаления с традиционными ФР развития ССЗ определяющим в развитии исходов ССО с более худшими исходами [187]. В проспективных когортных исследованиях риск развития ИМ при РА повышен от 1,7 до 2,0, а данные метаанализа оценивают развитие СС смерти от ИБС от 1,59 до 1,77. При этом, по данным МСКТ ангиографии, пациенты с РА при умеренной активности заболевания (индекс DAS-28 \geq 3.2) чаще выявлялись некальцинированные АСБ КА [185]. Это объясняют результаты гистологического (биопсийного) исследования КА больных РА, умерших от ССЗ, где было выявлено меньшее

количество гистологических признаков атеросклероза, но больше признаков воспаления и нестабильности коронарных АСБ по сравнению с контрольной группой. С учетом высокого риска развития ССО при РА ранняя диагностика ССЗ на амбулаторном этапе имеет важное значение. Прежде всего, это оценка ФР развития атеросклероза и факторов, связанных с самой болезнью (женский пол, СОЭ, стойкий синовит, эрозии, внесуставные признаки, включая ревматоидные узелки, васкулит и заболевания легких), а также серопозитивность, наличие РФ и / или АЦЦП. Последнее согласуется с данными ретроспективного когортного анализа, среди 937 РА пациентов. Было показано, что при значении титра АЦЦП более 25 ед/мл риск развития ИБС более высокий по сравнению с пациентами РА с более низким титром [220].

В результате нашего исследования при верификации ИБС у больных РА было выявлено, что пациенты РА в 90 % случаев были серопозитивны, преобладал женский пол, а перенесенный ИМ был отмечен у 16 % пациентов, что было достоверно меньше, чем в группе сравнения. Параметры липидов плазмы крови, воспалительные показатели были достоверно выше у больных РА.

Вместе с тем у пациентов с РА с длительностью заболевания > 10 лет риск развития ИМ значимо выше, в то время как у лиц с длительностью РА < 10 лет риск меньше. Эти результаты показывают, что продолжительность и тяжесть заболевания влияют на риск развития ИБС при РА [227; 254]. В нашем исследовании длительность заболевания была более 13,5 лет у включенных в исследование больных РА.

Согласно рекомендациям РКО 2013, 2020 гг. по диагностике и лечению стабильной ИБС первым этапом проводилась оценка ПТВ наличия ИБС. У включенных в исследование пациентов РА значение ПТВ составляло 34 % для мужчин и 12 % — для женщин в соответствующем возрастном диапазоне, что требовало проведения дальнейшей диагностики ИБС.

При оценке болевого синдрома за грудиной нами было выявлено, что у пациентов РА почти в одинаковом проценте случаев имелась типичная (38 %) и нетипичная (34 %) стенокардия. Эти данные согласуются с данными Avina-

Zubieta JA et al, которые также отметили наличие немой или нераспознанной ишемии, ИМ и сердечной недостаточности у больных РА [76].

При РА отмечается превалирование нетипичных форм стенокардии, безболевых форм, одышки и, как результат — дебют ИБС в виде «безболевого» ИМ связано с нарушением функции эндотелия, с уменьшением циркулирующих клеток эндотелиальных предшественников. Таким образом, ранний неконтролируемый РА может быть связан с эндотелиально-независимым дефектом в расслабления артериальных гладкомышечных клеток, что в сочетании с локальным и системным воспалением ведет к нарушению микроциркуляции и перфузии миокарда помимо развития АСБ. Также при РА также может наблюдаться повышенная жесткость аорты, что указывает на наличие более широкого спектра сосудистых нарушений, помимо эндотелиальной дисфункции. [165; 176; 223]. Имеющиеся нарушения микроциркуляторного русла вследствие воспаления являются одним из факторов, затрудняющих оценку ишемии миокарда при РА. Так, по данным нашего исследования, при оценке ЭКГ покоя отмечается снижение сегмента ST менее или равное 1 мм у 86 % больных РА по сравнению с 57 % больных ИБС. В реальной клинической практике именно эти изменения приводят к гипердиагностике ИБС при РА и проведению неоправданных коронарных ангиографических исследований.

В нашем исследовании, по данным КАГ, неизмененные КА при РА выявлены в 47 %, значимое атеросклеротическое поражение в одно и / или двух КА выявлено у 29 % пациентов. И только 11 % пациентов имели поражение во всех трех КА.

Данные Aubry M. C., Maradit-Kremers et al по изучению морфологии бляшек в КА у пациентов с РА показали, что эти больные имеют меньшую распространенность многососудистого поражения КА и менее выраженный коронарный атеросклероз по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу [74].

Различные авторы показывают низкую ассоциацию между сердечными симптомами и наличием ИБС, что требует более объективной диагностической

оценки. В настоящее время прогнозирование ССЗ и оценки риска при РА доказали свою неэффективность отчасти из-за недостаточности исследований и проблем с созданием калькуляторов СС рисков [178]. И поэтому методы визуализации и специальные функциональные тесты могут обеспечить более надежные инструменты верификации коронарного атеросклероза и его значимости для определения дальнейших диагностических и лечебных мероприятий в данной популяции пациентов [254].

Как уже указывалось, в нашем исследовании почти в половине случаев поражения КА у больных РА при проведении ангиографического исследования выявлено не было. И при этом в 67 % случаев положительный результат нагрузочного ЭКГ теста у пациентов с РА не ассоциировался с поражением коронарного русла и тест расценивается как ложноположительный. Сомнительный результат ЭКГ нагрузочного теста при РА определял значимое поражение КА в 40 % случаев. У больных группы сравнения положительный и сомнительный результат нагрузки сопровождался поражением КА в 93 % и 90 % соответственно.

В связи с этим значение и выбор метода неинвазивной визуализации ишемии миокарда представляется очень важным.

Вместе с тем при анализе ишемии миокарда методом ОЭКТ миокарда с РФП выявились определенные особенности. У всех исследованных пациентов с РА $n = 56$ значение показателя перфузии SSS у пациентов РА ИБС+ было 7,0 [4,75; 12], что соответствует критерию умеренной ишемии по рефересным значениям. У больных ИБС этот показатель был выше и равен 8,0 [80; 16,0]. Эти данные свидетельствует о том, что наличие диффузно-неравномерного распределения РФП создает возможность недооценки значимости нарушений перфузии, которые определяются нарушением микроциркуляции. Таким образом, при интерпретации преходящей ишемии при РА необходимо учитывать ее возможную недооценку на фоне высокой частоты незавершенных проб. У многих пациентов выявляется диффузный характер ишемии, очевидно не связанной с конкретной коронарной артерией [3].

В этой связи особое значение приобретает получение изображений наилучшего качества, сопоставление перфузионных и функциональных изображений, использование количественных параметров [3].

В нашем исследовании показана информативность применения метода ОЭКТ для верификации ишемии миокарда при РА [51]. Интегральные показатели перфузии у больных РА ИБС+ не отличались у больных ИБС без системных заболеваний. А значения этих параметров у больных РА ИБС- были статистически значимо ниже по сравнению с больными РА ИБС+ и ИБС. При сравнении показателей перфузии у больных РА ИБС+ и ИБС с поражением КА более 75 %, где статистически значимых отличий в значениях показателя перфузии SSS не получено 8,7 [3,75; 11,5] / 10,0 [7,0; 16,5]

Вместе с тем у больных РА без признаков атеросклеротического поражения КА имеются признаки ишемии миокарда или соответствующая клиническая картина заболевания. В основе этого лежит развитие коронарной микрососудистой дисфункции, приводящей к миокардиальной ишемии, которая связана с хроническим воспалением у больных с хроническими ревматическими заболеваниями без признаков обструктивной болезни КА [98; 264]. На ранних стадиях хронических ревматических состояниях провоспалительные молекулы способствуют эндотелиальной дисфункции, снижая синтез и биодоступность оксида азота (NO) и оказывая метаболические эффекты на жировую ткань, скелетные мышцы и печень, что также увеличивает распространенность традиционных факторов риска СС, таких как дислипидемия, инсулинорезистентность и ожирение [292]. Дисфункция эндотелия является ранним событием в патогенезе атеросклероза и характеризуется снижением вазодилататорной функции, повышением адгезии сосудов циркулирующих воспалительных клеток и тромбоцитов, а также является основным звеном, связывающим интерлейкин ФНО α с эндотелиальной дисфункцией. Биодоступность NO снижается в присутствии воспаления из-за снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) через ФНО α -индуцированное ингибирование активности eNOS, дестабилизации мРНК, а также определяется

нарушением деградации асимметричного диметиларгинина, эндогенного ингибитора NO-синтазы. Воспалительные цитокины ответственны за повышенное производство реактивных форм кислорода, которые способствуют модуляции доступности NO. Показано, что хроническое воспаление может изменять молекулярную структуру липопротеинов, вызывая образование проатерогенных ЛНП, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции эндотелия. Отмечена ассоциация между высокими концентрациями СРБ и низким уровнем (ХС ЛВП) у пациентов с РА [87; 352].

В настоящее время трудно определить единый основной патогенетический механизм, который мог бы полностью объяснить взаимосвязь между РА с ИБС и микрососудистой дисфункцией КА, поскольку различные механизмы / молекулярные пути, вероятно, действуют у разных пациентов и при разных аутоиммунных воспалительных заболеваниях. [124]. У пациентов со стенокардией и ангиографически нормальными КА, ишемия миокарда может возникать в результате микрососудистой дисфункции вследствие нескольких механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию со сниженной биодоступностью эндогенного NO и повышением плазменного уровня эндотелина-1 [264]. Некоторые традиционные факторы СС риска, инсулинорезистентность, гормональные нарушения (дефицит эстрогена у женщин) ассоциируются со снижением миокардиального резерва кровотока (МРК) и нарушением эндотелий зависимой вазодилатации с высвобождением эндогенных вазоконстрикторов, эндотелина-1 [272]. Системное воспаление рассматривается в качестве патогенетического механизма в развитии структурных и функциональных изменений системных микрососудов, имеющих при системных воспалительных заболеваниях [272], которое может визуализироваться с использованием изотопа ^{99m}Tc -МИБИ (4,2-метоксиизобутилизонитрила). Последний является соединением, позволяющим визуализировать перфузию миокарда, и был предложен для оценки состояния перфузии миокарда у пациентов с РА [3;51]. Для подтверждения этого факта мы провели сравнение показателей перфузии у больных РА ИБС- и больных без ИБС (дополнительная

группа), по результатам анализа было выявлено достоверное снижение параметра SRS 2,0 [1,0; 3,8] / 7,0 [6,0; 8,0], $p < 0,001$, без достоверных отличий по показателю SSS и SDS у больных РА ИБС-, что косвенно может указывать на нарушение перфузии миокарда в покое на уровне микроциркуляции. Вместе с тем, по данным многофакторного анализа, было выявлено предикторное значение на развитие ИБС показателей перфузии SSS, SRS у женщин $p = 0,019/0,024$. Данные однофакторного анализа показали без поправки на возраст и пол, что параметры SSS и SRS ($p = 0,007 / p = 0,009$ соответственно) имеют прямую связь с наличием / отсутствием ИБС у больных РА в целом.

Поэтому своевременная диагностика ИБС при РА на основе оценки факторов ССР и иммунновоспалительных параметров представляется важной [287].

В нашем исследовании у пациентов РА ИБС+ уровни липидов не достигали целевых значений, при этом показатель ХС ЛВП более 1,0 ммоль/л отмечен у 63 % пациентов РА ИБС+, по сравнению с 78 % больных РА ИБС-. Важность этого показателя как дополнительного маркера наличия коронарного атеросклероза доказывают и другие работы, объясняя, что низкий уровень ХС ЛВП может отражать выраженность хронического воспаления. Оценка значения ХС ЛВП также представляет собой проблему у пациентов с РА, так как значительная часть ХС ЛВП обладает провоспалительным свойством путем снижения антиоксидантной активности. Известно, что ХС ЛВП подавляют окисление моноцитов и стимулируют выведение ХС из клеток артериальной стенки, что приводит к замедлению развития атеросклероза. Соответственно, при снижении значения данного показателя это действие снижается [35].

Однако именно с ХС ЛВП связан цитокином ИЛ-6, повышение которого коррелирует с риском развития коронарной болезни сердца и является предиктором возникновения ССС у пациентов с клинически стабильной ИБС [40; 109]. В нашем исследовании уровень ХС ЛВП был достоверно ниже у больных РА ИБС+ по сравнению с больными РА ИБС-, был обратно связан с развитием ИБС, по данным проведенного одно / многофакторного анализа, без поправок на

возраст и пол ($p = 0,001$). Результаты нашей работы позволяют рассматривать ХС ЛВП как независимый предиктор развития ИБС при РА.

Особое внимание в патогенезе атеросклероза и острых сосудистых осложнений уделяется фактору воспаления, вЧСРБ является одним из хорошо изученных маркеров острой фазы [60]. Вместе с тем показано, что больных с исходно высокой активностью воспалительного процесса трехмесячный курс приема симвастатина привел к снижению уровня вЧС-РБ у больных со стабильной ИБС [61].

Применение гиполипидемической терапии является первым шагом в профилактике развития ССО и при РА. Так, по данным исследования TARA (Trial for Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis), включившем в себя 204 пациентов РА, у которых в 58,5 % имелась дислипидемия с уровнем ОХС более 6,0 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,43 ммоль/л. Через 24 мес. терапии аторвастатином в дозе 40 мг в сут отмечено снижение уровня ОХС до 5,0 ммоль/л, ЛПНП 2,98 ммоль/л. Вместе с этим отмечено снижение и уровня вЧСРБ с 5,6 мг/дл до 3,4 мг/дл. Исследование было остановлено досрочно, так как было показано, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением развития больших СС событий на 34 % [198]. В нашем исследовании достижения целевого уровня липидов у больных РА с и без прогрессирования атеросклероза достигнуто не было, несмотря на то, что 100 % пациентов РА принимали липидснижающую терапию через 3 года наблюдения. К настоящему моменту целевые уровни липидов, согласно рекомендациями Европейского общества по изучению атеросклероза 2016, 2019 гг., отдельно при аутоиммунных заболеваниях не определены. Рекомендовано пользоваться национальными рекомендациями по лечению дислипидемий [60]. В нашем исследовании у половины больных РА исходно выявлялась дислипидемия, а уровни липидов были выше, чем в группе сравнения. Достижение целевых уровней липидов при РА имеет определенные трудности и связано не только с контролем их безопасности на фоне терапии основного заболевания, но и с их исходным значением. Известно, что системное воспаление, существующее при РА, может снижать ОХС, парадоксально ассоциируясь с увеличением ССР.

Напротив, при уменьшении воспаления отмечено увеличение уровня ХС ЛВП, обладающего антиатерогенными свойствами. Данная взаимосвязь описана в литературных источниках под названием «липидного парадокса», который заключается в повышении уровня липидных параметров у больных с воспалительными заболеваниями на фоне снижения показателей воспаления, в частности вследствие успешного лечения [Myasoedova, 2016]. При этом риск развития ССО снижается. В связи с чем, по мнению ряда авторов, уровень липидов следует определять у больных РА, когда заболевание находится в низкой степени активности (опираясь на значение индекса DAS-28). «Оптимальным окном» для оценки риска ССЗ при РА является хороший контроль активности заболевания РА, когда пациент с РА может с большей вероятностью иметь «свои» липиды и липопротеины в устойчивом состоянии. Статины остаются терапией первой линии для субъектов с повышенным уровнем ХС ЛНП [274].

Механизм липидных нарушений при РА в настоящее время объясняется результатами двух исследований, в которых оценивалась фракционная катаболическая скорость ХС ЛНП, меченных радиоизотопом липопротеинов при тяжелом активном РА в начале исследования и после применения антиревматической ГИБП терапии. В результате скорость катаболизма ХС ЛНП снизилась от гиперкатаболизма до нормы, значения в нормальной популяции. В результате работы было обнаружено, что пациенты с РА имеют низкий уровень ХС ЛНП вследствие их гиперкатаболизма. Блокада провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, нормализует этот катаболизм, ассоциируясь с острой фазой ответа (и, следовательно, передачей сигналов ИЛ-6 в печени), но не с клинической активностью заболевания РА. По мнению авторов, ИЛ-6 является одним из ключевых факторов дислипидемии, вызванной воспалением при РА [93].

ИЛ-6 — многофункциональный провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа, который вырабатывается различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, в том числе макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, Т- и В-клетками, дендритными клетками [182]. ИЛ-6 —

единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазовых белков в гепатоцитах [314]. У больных РА наблюдается строгая корреляция между сывороточной активностью ИЛ-6 и уровнем белков острой фазы в крови, таких как СРБ, α 1-антитрипсин, фибриноген и гаптоглобин [40]. Вышеизложенное объясняет результаты нашего исследования, где уровень ИЛ-6 был выше у больных РА ИБС+ в отсутствии различий по традиционным факторам СС риска, факторам риска, связанным с болезнью, и по воспалительным маркерам с пациентами РА ИБС-. По данным нашей работы, у больных РА ИБС+ были получены положительные достоверные взаимосвязи между длительностью РА, курением и АГ ($p = 0,0029$ и $0,003$ соответственно), серопозитивностью по РФ и АГ ($p = 0,03$), уровнем ФНО α и АГ ($p = 0,003$), наличием СД и ИЛ-6 ($p = 0,04$) и отрицательная взаимосвязь между уровнем ОХС и противовоспалительным ИЛ10 ($r = -0,49$, $p = 0,02$). Изложенное подтверждает данные о роли традиционных ФР, РА ассоциированных факторов, иммунологических параметров в развитии ИБС при РА.

Заключение. ИБС вследствие атеросклеротической болезни при РА чаще встречается у лиц мужского пола среднего возраста, с длительностью основного заболевания более 10 лет, отягощенной наследственностью по ССЗ и ФР риска развития ССЗ. Определение уровня провоспалительных цитокинов может рассматриваться как дополнительный фактор наличия коронарной болезни. Оценка болевого синдрома за грудиной не носит диагностической значимости при РА. Неинвазивная диагностика ИБС при РА затруднена ограничением подвижности суставов и другой сопутствующей аутоиммунной патологией. В связи с чем применение нагрузочных ЭКГ тестов с дополнительной визуализацией является выполнимым и необходимым этапом диагностики ишемии миокарда. При этом переносимость тестов и критерии прекращения сопоставимы с таковыми больными с ИБС без воспалительных заболеваний. ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ в покое и при нагрузке с вертикализацией пациента является наиболее физиологичным методом для данной категории пациентов. Тактика

ведения больных РА со стабильной ИБС вследствие атеросклеротической болезни определяется национальными рекомендациями.

В заключение следует отметить, что систематический обзор литературы, проведенный на сегодняшний день и включающий данные трех электронных баз данных (MEDLINE, EMBASE и PubMed) за период 1990–2018 гг., свидетельствует о том, что пациенты с РА имеют низкую осведомленность о связи между хроническим системным воспалением, вызванным РА, и развитием ССЗ. Только после этого как будут разработаны подходы к улучшению скрининга ССЗ при РА терапевтические усилия будут успешными [Ghosh-Swaby Arthritis Research & Therapy, 2019].

Факторы прогрессирования атеросклероза при РА

В течение последних десятилетий большое количество научных, клинических и эпидемиологических исследований показывают, что РА — это состояние, которое ускоряет прогрессирование атеросклероза и увеличивает риск развития ССЗ. К настоящему моменту предпринимаются попытки снизить СС смертность, воздействуя на традиционные ФР [84]. Имеется большое количество рандомизированных исследований, больших метаанализов, доказывающих эффективность коррекции традиционных ФР развития ССЗ и их влияния на прогноз. Однако повышенные уровни ИЛ-6 связаны с ССЗ при РА и в общей популяции, и известно, что сигнальные пути рецептора ИЛ-6 играют значимую роль в развитии ИБС, при этом ИЛ-6 и ФНО α коррелировали с высокими показателями кальция в КА [52]. Результаты нашего исследования показали, что у больных РА с прогрессированием атеросклероза в коронарном и каротидном сосудистых бассейнах уровень цитокинов ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β был выше, чем у больных РА без его прогрессирования, в отсутствие изменений уровня липидов без отличий между группами, что подтверждает важную роль именно иммунологической составляющей в развитии и прогрессировании атеросклероза при РА.

На самом деле, высокие уровни ИЛ-6 в значительной степени коррелируют с атеросклерозом у пациентов с РА независимо от других известных факторов

риска развития ССЗ [216]. Кроме того, повышение острофазовых показателей ассоциировано с повышением ТИМ сонной артерии, с развитием ССЗ и смертности у пациентов с РА [326; 327]. В связи с этим в нашем исследовании у больных РА проведен корреляционный анализ между показателями липидного профиля крови и провоспалительными цитокинами. Выявлена обратная корреляция между уровнем ФНО α и ХС ЛНП ($r = -0,34$), ХС ($-0,3$), $p < 0,05$ во всех случаях. Ассоциации с другими с ИЛ-6 и Ил-1 не получено ($p > 0,05$), что доказывает совместную значимость липидных и иммунологических нарушений в прогрессировании атеросклероза при РА низкой и умеренной степени активности.

Воспаление имеет значение на всех этапах развития атеросклероза: от образования атеросклеротических изменений сосудов до нестабильности и возможного разрыва бляшки. Атеросклероз и РА имеют много общих воспалительных механизмов: процессы, лежащие в основе воспаления синовиальных оболочек суставов, похожи на те, что вызывают нестабильность АСБ. Например, высокие уровни ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6, связанные с РА, также играют центральную роль в развитии атеросклероза [162]. Поэтому в настоящее время широко развивается концепция по изучению и выявлению новых маркеров воспаления, цитокинового каскада, возможность воздействия на которые дает современная таргетная терапия РА [25].

Применение такой терапии в настоящее время возможно и у больных без системных заболеваний в качестве профилактики развития вторичных осложнений по ССЗ. Результаты исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) убедительно показали, что добавление к оптимальной терапии больным с перенесенным ранее ИМ каникинумаба, являющегося ингибитором ИЛ-1 β , снижает риск развития больших повторных СС событий, по сравнению с плацебо, без изменения уровня липидов плазмы крови, с положительным влиянием на иммуновоспалительные маркеры. Одним из критериев включения в исследование было наличие уровня вчСРБ более 2 мг/дл. Это исследование показало, что уменьшение воспаления может напрямую снизить риск ССЗ [161].

Вместе с тем поиски дополнительных факторов риска развития атеросклероза при РА продолжают. Все активнее изучается влияние факторов, непосредственно связанных с болезнью, таких как серопозитивность по РФ и АЦЦП, значение индекса DAS-28. Так, в нашей работе уровень индекса DAS-28 не показывал достоверных различий у пациентов с и без прогрессирования атеросклероза. Однако больные с прогрессированием атеросклероза отличались большей долей АЦЦП-позитивных больных (71 %)[50]. В настоящее время вклад факторов, связанных с болезнью, в развитие сердечно-сосудистой патологии широко изучается. В этой связи был создан Трансатлантический консорциум по изучению факторов риска развития ССЗ при РА (а Trans-Atlantic cardiovascular consortium for rheumatology arthritis, АТАСС-РА). В это исследование вошло 5 638 больных РА без признаков ССЗ на момент включения (средний возраст: 55,3 (SD: 14,0) лет, 76 % женщины) в 13 ревматологических центрах мира. Период наблюдения составил 5,8 лет (SD: 4.4). По данным исследования, десятилетний кумулятивный риск развития ССЗ составил 20,9 % у мужчин и 11,1 % — у женщин. При этом в общей сложности 70 % случаев ССЗ были связаны со всеми факторами риска и характеристиками РА вместе взятыми (отдельно 49 % факторов риска ССЗ и 30 % характеристик РА (индекс DAS-28, серопозитивность, уровень вЧСРБ, показатели СОЭ) [68]. Эти данные указывают на то, что коррекция параметров, отражающих именно активность самого заболевания — РА, имеет большое значение в снижении риска развития ССЗ.

По результатам нашей работы, именно курение, АГ, дислипидемия, мужской пол встречались более часто у РА пациентов с прогрессированием атеросклероза, чем без прогрессирования. Воздействие на эти факторы риска, связанные с изменением образа жизни, обязательная липидснижающая терапия широко применяются в настоящее время являются эффективными [107; 257].

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что процесс прогрессирования атеросклероза при РА является многофакторным. И определяется, помимо параметров самой болезни, липидными, воспалительными

и в большей части иммунологическими механизмами, которые необходимо учитывать для стратификации и управления сердечно-сосудистым риском при РА.

Воспаление является одним из ключевых звеньев атерогенеза. Поэтому методы, которые могут точно выявить воспаление сосудов, позволят улучшить стратификацию ССР. Воспаление способствует развитию «уязвимых» АСБ, разрыв которых приводит к серьезным ССО [50].

Сосудистое воспаление — важнейший фактор, участвующий не только в формировании АСБ, но и в провоцировании их разрыва. Роль воспаления в развитии атеросклероза признается уже несколько десятилетий [230; 315], а его значение в развитии коронарного атеросклероза у человека подтверждается эпидемиологическими данными и результатами менделевских рандомизационных исследований [278]. Таким образом, была определена значимость оценки «остаточного воспалительного риска», которая была предложена в качестве рациональной стратегии для улучшения стратификации СС риска и для создания экономически эффективных и точных методов лечения для профилактики ССЗ.

В связи с этим неинвазивное обнаружение воспаления сосудов представляется особенно важным для выявления пациентов с высоким СС риском [345].

В настоящее время визуализировать воспаление можно следующими методами исследования: инвазивные (внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография) и неинвазивные (МСКТ ангиография или ^{18}F фтордезоксиглюкоза (^{18}F FDG)-позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [97]. Метод ПЭТ является основным, на основе которого была разработана методика визуализации периваскулярного жира КА. Биологическая основа этого метода основна на том, что жировая ткань и секретируемые в ней адипоцитокينات усиливают местное сосудистое воспаление, осуществляя дифференциацию малых преадипоцитов в большие, с богатыми внутриклеточными липидными каплями [303]. Выяснилось, что стенка КА связана со структурой периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) через секрецию воспалительных цитокинов. Высвобождение провоспалительных молекул из пораженной сосудистой стенки препятствует дифференцировке и накоплению

липидов в преадипоцитах коронарной ПВЖТ в условиях сосудистого воспаления. Таким образом, ПВЖТ воспаленной артерии характеризуется низким содержанием липидов и увеличением водного баланса липидной фазы ткани. ПВЖТ представляет собой отдельный подтип ЖТ, в котором адипоциты отличаются от адипоцитов других жировых депо по происхождению (из предшественников сосудистых гладкомышечных клеток), морфологии, дифференцировке и воспалительным реакциям. ПВЖТ находится в непосредственной связи с адвентициальным слоем стенки больших сосудов и интегрирована в стенку сосудов. ПВЖТ периферических сосудов проявляет признаки белой ЖТ, тогда как крупные сосуды состоят как из бурой, так и из белой ЖТ [41; 59]. Наиболее широко используемый радиоактивный агент при ПЭТ / КТ — 18-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ), поглощается метаболически активными клетками (например, макрофагами), что позволяет отслеживать воспаление в стенке артерий человека (например, сонных артерий или аорты) [95; 118], хотя и не дает прямой информации о воспалении в коронарных артериях (из-за повышенного фонового шума и высокого поглощения 18F-ФДГ миокардом). Резидуальный воспалительный риск может быть определен количественно либо путем измерения циркулирующих биомаркеров воспаления, либо с помощью визуализации [например, позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии (ПЭТ / КТ)]. Однако ПЭТ / КТ является дорогостоящим методом и не является широко доступным. Показатель коронарного кальция, измеряемый с помощью КТ, является рациональным биомаркером для стратификации риска у лиц с низким / промежуточным риском, но он увеличивается под влиянием терапии, направленной на снижение риска, например статинов, что ограничивает его использование для вторичной профилактики [249].

Есть данные, что ПВЖТ секретирует провоспалительные цитокины и другие биоактивные медиаторы, которые диффундируют в прилегающую сосудистую стенку, способствуя атерогенезу паракринным образом («внешняя сигнализация») [68; 332]. Однако имеет место и обратная сигнализация из сосудов в окружающий жир. Повреждение сосудистой стенки приводит к провоспалительным

изменениям фенотипа ПВЖТ через сигнализацию ФНО α [332]. Также было показано, что воспалительные молекулы (ФНО α , ИЛ-6), высвобождающиеся из воспаленной стенки артерии, диффундируют в периваскулярное пространство, вызывая липолиз и подавляя адипогенез [67] в модели, напоминающей локальный ответ ПВЖТ на сосудистое воспаление по типу «кахексии». Эта реакция уменьшает размер адипоцитов и приводит к градиенту липофильной фазы ПВЖТ вокруг сосудистой стенки, визуальное уменьшение размера адипоцитов вокруг воспаленного сосуда [64].

Новый визуализационный биомаркер, полученный с помощью ПЭТ / КТ, — индекс ослабления периваскулярного жира (fat attenuation index, FAI) — может отслеживать такие фенотипические изменения в ПВЖТ и служить маркером сосудистого воспаления, выявляя соответствующие градиенты ослабления [67]. Этот же параметр ПВЖТ в настоящее время можно определять методом МСКТ КА. Общеизвестное ослабление жировой ткани при данном методе составляет от -190 до -30 единиц Хаунсфилда (HU), ИППВЖ воспаленных КА смещается от более отрицательных (около -190 HU) к менее отрицательным (ближе к -30 HU) значениям. Последние исследования показали, что более высокий индекс ПВЖТ, определенный с помощью КТ КА, связан с воспалением сосудов и повышенным риском сердечной смертности [249]. В нашем исследовании ИППВЖ КА был исследован у больных с РА и ИБС с использованием оригинальной методики, разработанной в отделе томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, он описан в главе «Результаты».

По результатам нашей работы впервые было определено значение ИППВЖ при РА, которое составило -66,5 HU и было достоверно выше, чем у пациентов ИБС без воспалительных заболеваний -91,1 HU. Все значения находились в методически принятых числовых диапазонах. Повышение ИППВЖ КА было ожидаемо при РА с достоверным превалированием значений провоспалительных цитокинов, показателя СОЭ и уровня вчСРБ. Однако отличия ИППВЖ КА при РА в зависимости от наличия / отсутствия ИБС не получено, что вероятно связано с отсутствием различий в иммуновоспалительных показателях между группами, так

как включенные в исследование пациенты имеют длительность РА более 10 лет и длительно получают адекватную противоревматическую терапию, и с низкой и умеренной активностью заболевания. Этот факт может явиться объяснением наличия отрицательной корреляционной зависимости между цитокином ФНО α и ИПвЖ при РА ИБС+. Вместе с тем Mazurek T et al было показано отсутствие каких-либо корреляционных зависимостей между уровнем цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-6sR, МСР-1 и ФНО α) с воспалением в эпикардальной жировой ткани [234].

Показано, что ИЛ-6 усиливает системное воспаление низкой степени тяжести и продукцию СРБ, а также ингибирует липопротеиновую липазу [193]. При этом сама ЖТ может быть источником синтеза СРБ, который обратно коррелирует с адипонектином, эндогенным противовоспалительным белком, вырабатываемым адипоцитами, что также может объяснить отсутствие зависимости между ИЛ-6 и ИПвЖ в нашем исследовании [253].

При аутоиммунных заболеваниях воспаление занимает центральное место в развитии ССО. При этом факторы, связанные с болезнью, такие как активность заболевания, уровень маркеров воспаления в плазме крови, серопозитивность, сопровождаются более высоким риском ССЗ среди пациентов РА в возрасте до 65 лет на момент постановки диагноза РА [Ajeganova S., 2016]. В нашем исследовании более 70 % пациентов с РА были серопозитивны, что отражает тяжесть течения заболевания, несмотря на умеренный уровень его активности. Последняя определяемая индексом DAS-28 прямо коррелировала с исследуемым ИПвЖ. При РА иммуновоспалительные маркеры (СОЭ, СРБ, уровень лейкоцитов, ИЛ-6, ФНО α) имеют более тесную связь с фатальными ССО [229]. В нашем исследовании представлено превалирование показателей провоспалительных цитокинов у больных РА по сравнению с больными ИБС в отсутствии различий между группами РА ИБС+/- . По частоте встречаемости АГ, ИМТ, липидных, иммуновоспалительных параметров достоверных отличий у больных РА ИБС+ и РА ИБС- не выявлено. Известно, что верификация ИБС при РА имеет диагностические особенности, связанные прежде всего с ограничением подвижности суставов. Среди основных проявлений болезни преобладают

наличие атипичных форм стенокардии, развитие безболевого ИМ. В связи с этим верификация ишемии миокарда затруднена и зачастую этим пациентам не проводится. Поэтому определение нового биомаркера, способного преодолеть эти ограничения и неинвазивно выявить воспаление сосудов, было бы важно для стратификации риска ИБС и идентификации пациентов с высоким риском ССО.

В литературе к настоящему моменту определения индекса ПВЖТ КА у больных с аутоиммунными воспалительными заболеваниями не проводилось. Однако исследования для определения прогностического значения перикоронарного жира активно ведутся. Так, в недавно опубликованном исследовании ORFAN оценивалось использование модели искусственного интеллекта (ИИ), которая рассчитывает показатель индекса ослабления ПВЖТ с использованием КТ ангиографии для количественной оценки коронарного воспаления и прогнозирования общего риска ССО у пациентов в течение следующих десяти лет с поправкой на возраст и пол. В когорте из 3 393 пациентов, которым проведено МСКТ КА по показаниям с медианой наблюдения 7,7 лет, отмечено, что более высокие квартили оценки индекса ослабления ПВЖТ в левой КА были связаны с более высоким относительным риском (ОР) МАСЕ и сердечной смертности. У пациентов с индексом ослабления ПВЖТ выше 75-го перцентиля риск смерти от сердечного события в течение следующих 10 лет был в 20 раз выше [ОР, 95% ДИ: 20,20 (11,49–35,53)], а риск развития МАСЕ — в шесть раз выше [ОР, 95% ДИ: 6,76 (5,21–8,78)] по сравнению с пациентами в самом низком квартиле. Увеличение ОР развития МАСЕ наблюдалось при повышении квартилей индекса ослабления ПВЖТ левой КА. Вместе с тем у пациентов без бляшек и кальция КА показатель индекса ослабления ПВЖТ выше 75-го перцентиля был связан с коэффициентом риска сердечной смертности 11,6 пунктов (95 % ДИ: 3,51–38,21) по сравнению с пациентами ниже 25-го перцентиля. В целом использование модели риска ИИ у пациентов с не обструктивным поражением КА привело к точному прогнозированию десятилетнего риска МАСЕ и сердечной смертности, что оказало значимое влияние на принятие решений при лечении пациентов [92].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ является важным визуализирующим биомаркером оценки резидуального воспалительного ССР у пациентов без воспалительных заболеваний. Однако с учетом высокого ССР при РА определение ИПпвЖ возможно для выявления пациентов с высоким уровнем сосудистого воспаления, подверженных риску развития МАСЕ в будущем [119]. По данным исследования the CRISP CT study, периваскулярный FAI улучшает прогнозирование сердечного риска и повторную стратификацию сверх и, по сравнению с современными оценками коронарной КТ, предоставляет количественную оценку коронарного воспаления. Высокие периваскулярные значения FAI (отсечка $\geq -70,0$ HU) являются индикатором повышенной сердечной смертности и, следовательно, могут служить руководством для ранней целевой первичной профилактики и интенсивной вторичной профилактики у пациентов [249].

В современных условиях облучение при коронарной компьютерно-томографической ангиографии в настоящее время снижено до уровня < 5 мЗв проведение МСКТ ангиографии доступно в большинстве СС центрах, обследующих пациентов с болью в груди [340]. Последние данные SCOT-HEART свидетельствуют о том, что включение стандартной КТ КА в схему лечения боли в груди полезно как для определения направления лечения, так и для улучшения клинических результатов [344].

Заключение. В нашем исследовании впервые был определен ИПпвЖ с использованием МСКТ КА у больных РА низкой и умеренной степени активности, значения которого превышали таковые у больных со стабильной ИБС без воспалительных заболеваний. Таким образом, определение ИПпвЖ при РА вместе с иммуновоспалительными показателями отражает воспалительные изменения в КА и может рассматриваться как инструмент стратификации ССР у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе включенных в исследование больных РА низкой и умеренной степени активности отмечено превалирование женщин $n = 106$ против $n = 57$ в группе сравнения, дислипидемии, с более высокими значениями липидных показателей. Все исследуемые воспалительные показатели (СОЭ и вчСРБ) были выше у больных РА. Иммуные параметры про и противовоспалительных цитокинов были также выше у больных РА (таблица 3.1). Атеросклеротическое поражение периферических сосудистых бассейнов чаще определялось у больных группы сравнения. Так же, как и более выраженное атеросклеротическое поражение КА (три и более сосуда).

По данным корреляционного анализа, между факторами ССР, РА ассоциированными факторами и иммуновоспалительными нарушениями у больных РА отмечена положительная взаимосвязь длительности основного заболевания (> 10 лет) с курением ($p = 0,08$), индекса активности заболевания DAS-28 с оХС и ХС ЛНП ($Sr\ 0,22, p = 0,008 / Sr\ 0,33\ p > 0,001$) соответственно. ИМТ показал слабую положительную зависимость от ИЛ-6 и ИЛ-10 ($Sr\ 0,17 / 0,33, p = 0,55 / 0,024$) соответственно. У больных РА ИБС+ длительность РА была положительно взаимосвязана с АГ и курением ($Sr\ 0,42 / 0,43, p = 0,029 / 0,03$) соответственно. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 отрицательно зависел от оХС ($Sr = -0,49, p = 0,02$), а наличие АГ было положительно связано с провоспалительным цитокином ФНО α ($Sr = 0,380, p = 0,02$). У больных РА ИБС-индекс DAS-28 положительно коррелировал с наличием АГ ($p = 0,03$) и отрицательно — с оХС ($Sr = -0,52, p = 0,009$). И наличие СД прямо коррелировало с уровнем ИЛ-1 β ($p = 0,02$).

В целом по группе больных РА и при разделении по наличию / отсутствию ИБС взаимосвязи с вчСРБ, СОЭ получено не было.

воспалительных заболеваний и позволяет своевременно начать профилактику ССО.

В результате проспективного исследования, периода наблюдения в 37,5 месяца, показано, что прогрессирование атеросклероза при РА сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Прогрессирование атеросклероза при РА в СА и КА определяется следующими факторами ССР: мужским полом, повышением ИМТ > 25 , курением и отягощенной наследственностью по ССЗ. РА-ассоциированными факторами — серопозитивностью по АЦЦП, липидными нарушениями (наличием ХС ЛНП $> 3,0$), увеличением показателя СОЭ (более 11,0 мм/час) и иммунологическими нарушениями, увеличением уровня противовоспалительных цитокинов (ФНО α более 8 пг/мл, ИЛ-6 более 3,5 пг/мл, ИЛ-1 β 3,97 пг/мл).

Для диагностики ИБС при РА низкой и умеренной степени активности оценка ПТВ целесообразна, при низком и умеренном значении которой ИБС встречается в 37% и 60 % случаев соответственно.

При РА ИБС вследствие атеросклеротической болезни чаще встречается у лиц мужского пола, среднего возраста, с длительностью основного заболевания более 10 лет, отягощенной наследственностью по ССЗ. Отличий по основным традиционным факторам риска у больных РА ИБС+ и РА ИБС- не выявлено. При РА ИБС+ значения ИЛ-6, были выше, а ХС ЛПВП ниже по сравнению с больными РА ИБС-, что в сочетании с вышеизложенным можно рассматривать как дополнительный фактор наличия коронарной болезни, связанной с атеросклерозом. Точность ЭКГ нагрузочных тестов, выполняемых без визуализации, составила 50 %. В связи с чем применение нагрузочных ЭКГ тестов с применением визуализирующих методов является необходимым этапом диагностики ишемии миокарда при РА. ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ в покое и при нагрузке с вертикализацией пациента, является хорошо выполнимым наиболее физиологичным методом для данной категории пациентов. Индексные показатели перфузии миокарда у больных РА в сочетании с ИБС, по данным

ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ, сопоставимы с таковыми параметрами при ИБС, без системных заболеваний.

Таким образом, ИБС вследствие атеросклеротической болезни при РА низкой и умеренной степени активности выявляется у пациентов с ФР развития ССЗ, длительностью РА более 10 лет, уровнем ХС ЛВП $< 1,2$ ммоль/л с серопозитивностью, ИЛ-6 более 5,8 пг/мл. Значения параметров перфузии миокарда, по данным ОЭКТ — $\text{SSS} > 7,0$, $\text{SRS} > 4,0$, $\text{SDS} > 3,0$, определяют наличие значимого стенозирующего атеросклероза КА. Вместе с тем при проведении прогностической оценки развития ИБС у больных РА низкой и умеренной степенью активности заболевания, длительностью болезни более 10 лет, методом бинарной логистической регрессии отмечено независимое прогностическое значение параметров перфузии SSS и SRS в наличии ИБС при РА.

Противоревматическая терапия, дозы противоревматических препаратов, в том числе и ГК, не отличались в группах больных РА ИБС+ и РА ИБС-. Однако частота применения ГИБП была выше у больных РА с ИБС (27 % против 23 %). Больные РА обеих групп не достигали целевых значений липидных параметров по уровню ОХС и ХС ЛНП в 75 % и 72 % соответственно. По данным проведенного многофакторного анализа параметр ХС ЛВП обратно связан с развитием ИБС ($p = 0,008$). С учетом данных проведенных обследований был разработан алгоритм диагностики ИБС при РА низкой и умеренной степени активности, применение которого выявило 27 % новых случаев ИБС у больных РА. Тактика ведения больных РА со стабильной ИБС вследствие атеросклеротической болезни определяется национальными рекомендациями.

В результате работы впервые был определен ИПпвЖ с использованием контрастной МСКТ КА, значения которого у больных РА низкой и умеренной степени активности составил -66,5 НУ. Значения ИПпвЖ превышали таковые у больных со стабильной ИБС без воспалительных заболеваний (-91,1НУ). Были выявлены корреляционные зависимости ИПпвЖ и индексом DAS-28,

отражающим активность заболевания, и обратная корреляционная зависимость с уровнем цитокина ФНО α у больных РА.

Таким образом, результаты исследования доказывают значимость оценки комплекса факторов ССР в развитии ССО, включающих в себя традиционные ФР, РА-ассоциированные факторы, липидные и иммуновоспалительные нарушения. Использование диагностических методик, примененных в работе, — определение параметров атеросклеротической нагруженности периферических артерий, проведение ОЭКТ миокарда с нагрузочными пробами, определение ИПвЖ — может рассматриваться как инструмент стратификации ССР у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У больных ревматоидным артритом низкой и умеренной степени активности факторы ССР связаны с РА-ассоциированными факторами, липидными и иммунологическими параметрами. При ревматоидном артрите в сочетании с ИБС ОХС имеет отрицательную связь с противовоспалительным цитокином ИЛ-10, АГ положительно ассоциирована с длительностью заболевания и уровнем ФНО α . При ревматоидном артрите без ИБС индекс DAS-28 демонстрирует отрицательную зависимость с ХС ЛВП ($p < 0,05$).

2. Параметры атеросклеротической нагруженности периферических артерий по данным ультразвукового исследования при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности в сочетании с ИБС выше, чем при ревматоидном артрите без ИБС ($p < 0,05$), что ассоциируется со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий в 75% случаев.

3. При ревматоидном артрите, по данным контраст-усиленного ультразвукового исследования сонных артерий, в 66 % пациентов определяется неоваскуляризация атеросклеротической бляшки 2-й степени, что сочетается с выраженными липидными нарушениями, большей продолжительностью заболевания и серопозитивностью.

4. Прогрессирование атеросклероза сонных и / или коронарных артерий у больных ревматоидным артритом низкой и умеренной степени активности по данным трехлетнего наблюдения статистически значимо ассоциировано с мужским полом, курением, отягощенной наследственностью, повышением ИМТ, уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6), серопозитивностью по АЦЦП на фоне терапии генноинженерными биологическими препаратами.

5. Ревматоидный артрит в сочетании с ИБС характеризуется более высоким значением ИЛ-6, более низким значением ХС ЛВП по сравнению с пациентами ревматоидным артритом без ИБС ($p < 0,001$). Значение ХС ЛВП может рассматриваться в качестве предиктора развития ИБС при ревматоидном артрите ($p=0,001$). Предтестовая вероятность низких и умеренных значений при

ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с факторами сердечно-сосудистого риска определяет наличие ИБС в 37 % и 60 % случаев соответственно.

6. При ревматоидном артрите в сочетании с ИБС показатели перфузии миокарда, по данным ОЭКТ / синхронизированной с КТ, сопоставимы с таковыми при ИБС без системных заболеваний. По данным одно- и многофакторного анализа, параметры перфузии миокарда являются предикторами наличия ИБС (SSS, $p = 0,007 / 0,019$, SRS, $p = 0,009 / 0,024$) у больных РА.

7. У пациентов ревматоидным артритом индекс плотности периваскулярной жировой ткани коронарных артерий повышен по сравнению с больными ИБС без системных заболеваний ($p < 0,05$) и имеет прямую положительную связь с индексом активности заболевания DAS-28 и отрицательную связь с воспалительным цитокином ФНО α ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ревматоидным артритом низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска в диагностике сердечно-сосудистых осложнений рекомендовано учитывать взаимосвязь между наличием АГ, индексом активности заболевания DAS-28, липидными показателями и уровнем про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-10).

2. При ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска рекомендовано проведение ультразвукового обследования с определением параметров атеросклеротической нагруженности сонных и бедренных артерий, что увеличивает вероятность наличия значимого коронарного атеросклероза в 75 % случаев.

3. Рекомендовано проведение контраст-усиленного ультразвукового исследования сонных артерий с определением степени неоваскуляризации атеросклеротической бляшки при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности, так как это помогает дополнительно обнаружить нестабильные каротидные атеросклеротические бляшки и своевременно начать профилактическую и / или модифицировать текущую терапию.

4. При ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска рекомендована оценка ПТВ, так как низкие и умеренные значения показателя определяют наличие ИБС в 37 % и 60 % случаев соответственно.

5. Рекомендовано применение нагрузочных ЭКГ тестов с визуализацией для диагностики ИБС при РА низкой и умеренной степени активности. При этом предпочтительным методом является ОЭКТ / синхронизированная с КТ. Проведение ЭКГ нагрузочных тестов без визуализации при ревматоидном артрите не рекомендуется из-за низкой точности метода.

6. При ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска рекомендовано

определение показателей ХС ЛПВП и ИЛ-6, так как РА в сочетании с ИБС характеризуется более низким значением ХС ЛПВП и более высоким уровнем ИЛ-6 по сравнению с больными РА без ИБС, в связи с чем указанные параметры можно рассматривать в качестве дополнительного маркера наличия ИБС при РА.

7. Рекомендовано использование разработанного диагностического алгоритма верификации ИБС при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с факторами сердечно-сосудистого риска, применение которого увеличивает выявление новых случаев ИБС на 27 %.

8. Рекомендовано определение индекса плотности периваскулярного жира коронарных артерий методом контрастной МСКТ, который повышен у больных ревматоидным артритом низкой и умеренной степени активности с факторами сердечно-сосудистого риска по сравнению с пациентами с ИБС без системных заболеваний, что можно рассматривать как дополнительный диагностический маркер сердечно-сосудистых осложнений, связанных с воспалением.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

^{99m}Tc -МИБИ — 99m -технеций-метокси-изобутил-изонитрил

АГ — артериальная гипертония

АСБ — атеросклеротическая бляшка

АСН — атеросклеротическая нагруженность

АССЗ — связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания

АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БА — бедренная артерия

БПВП — базисная противовоспалительная терапия

вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок

ВЭМ — велоэргометрия

ГИБП — генно-инженерные противовоспалительные препараты

ДИ — доверительный интервал

ДД—диастолическая дисфункция

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИЛ-10 — интерлейкин 10

ИЛ-17 — интерлейкин 17

ИЛ-1 β — интерлейкин 1 β

ИЛ-6 — интерлейкин 6

ИМТ — индекс массы тела

Индекс DAS-28 — индекс активности заболевания РА

ИПвЖ — индекс плотности периваскулярного жира

КА — коронарная артерия

ЛЖ-левый желудочек сердца

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

НВ — неоваскуляризация

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОПР — общий популяционный риск

ОР — относительный риск

- oХС — общий холестерин
- ОШ — отношение шансов
- ПА н/к — периферический атеросклероз нижних конечностей
- ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
- ПЖ- правый желудочек сердца
- РА — ревматоидный артрит
- РА ИБС- — ревматоидный артрит без ИБС
- РА ИБС+ — ревматоидный артрит в сочетании с ИБС
- РФ — ревматоидный фактор
- РФП — радиофармпрепарат
- СД — сахарный диабет
- СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
- С —
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ССО — сердечно-сосудистое осложнение
- ССР — сердечно-сосудистый риск
- ССС — сердечно-сосудистая смерть
- ССС — сердечно-сосудистая смерть
- ТГ — триглицериды
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФНО α — фактор некроза опухоли α
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы
- ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиограмма

ЭхоКГ — эхокардиография

SDS (Summed Difference Score) — разница показателей SSS-SRS

SRS (Summed Rest Score) — интегральный показатель тяжести поражения миокарда в покое

SSS (Summed Stress Score) — интегральный показатель тяжести поражения миокарда при нагрузке

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Российский кардиологический журнал. — 2022. — № 27 (7). — С. 5155.
2. Авдеева, О. С. Клинические особенности позитивного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ревматоидного артрита / О. С. Авдеева, Т. А. Юнина, Е. А. Беляева // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 52 (прил. 1). — С. 1–168.
3. Аншелес, А. А. Ядерная кардиология / А. А. Аншелес, В. Б. Сергиенко. — Москва, 2021. — 516 с.
4. Артериальная гипертония : учеб. пособие / под общ. ред. Е. В. Резник, В. В. Лялина. — Москва, 2024. — 440 с.
5. Атьков, О. Ю. Ультразвуковое исследование сердца. / О. Ю. Атьков, С. Г. Горохова, Т. В. Балахонова. Сер. «Профессиональная медицинская энциклопедия». — Москва : Эксмо, 2015. — 456 с.
6. Балабанова, Р. М. Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. — 2012. — № 6 (3). — С. 66–68.
7. Белов, Ю. В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование как наиболее информативный метод диагностики нестабильности атеросклеротической бляшки сонной артерии / Ю. В. Белов, Г. В. Синявин, Е. В. Баринев, А. М. Грабуздов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2018. — № 9. — С. 52–56.
8. Бойцов, С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес, В. А. Бадтиева, Т. В. Балахонова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — № 28 (5). — С. 5452.
9. Герасимова, Е. В. Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском /

Е. В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. — 2023. — № 95 (5). — С. 375–379.

10. Горбунова, Ю. Н. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) / Ю. Н. Горбунова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 52 (4). — С. 381–386.

11. Гордеев, А. В. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? / А. В. Гордеев, Ю. А. Олюнин, Е. А. Галушко, Е. Г. Зоткин, А. М. Лиля // Современная ревматология. — 2023. — № 17 (2). — С. 16–22.

12. Груздева, О. В. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Груздева, О. Е. Акбашева, Ю. А. Дылева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2017. — № 163 (5). — С. 560–563.

13. Груздева, О. В. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда / О. В. Груздева, О. Е. Акбашева, Д. А. Бородкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 4. — С. 59–67.

14. Европейские методические рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца // Российский медицинский журнал. — 2014. — № 7 (111). — С. 7–79.

15. Ершова, А. И. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца / А. И. Ершова [и др.] // Профилактическая медицина. — 2014. — № 17 (6). — С. 56–63.

16. Зинчук, И. Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И. Ю. Зинчук, В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 3. — С. 331–335.

17. Карпов, Ю. А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин, О. А. Фомичева // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2003. — Т. 2 (4). — С. 190–192.

18. Кириллова, И. Г. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии / И. Г. Кириллова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Ю. Н. Горбунова, Е. И. Маркелова, Ю. О. Корсакова, А. В. Волков, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, О. А. Фомичева, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 87. — № 5. — С. 16–23.

19. Клинические рекомендации — Артериальная гипертензия у взрослых — 2020–2021–2022 // Телемедицинский проект в сфере детской урологии : сайт. — URL: https://disuria.ru/_ld/13/1394_kr20I10I15MZ.pdf?ysclid=m0pkpme317210540209 (дата обращения: 23.05.2024).

20. Клинические рекомендации — Ревматоидный артрит. Год утверждения (частота пересмотра): 2021 // Телемедицинский проект в сфере детской урологии : сайт. — URL: http://disuria.ru/_ld/10/1068_kr21M05M06MZ.pdf?ysclid=m0plwgmke224760949 (дата обращения: 23.05.2024).

21. Круглый, Л. Б. Показатели жесткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца / Л. Б. Круглый, А. Р. Заирова, О. А. Фомичева, Ю. А. Карпов, А. Н. Рогоза [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2017. — № 55 (4). — С. 382–387.

22. Мещерина, Н. С. Распространенность субклинического атеросклероза при ревматоидном артрите / Н. С. Мещерина, В. И. Понкратов // Человек и его здоровье. — 2020. — № 3. — С. 20–29.

23. Мутовина, З. Ю. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом / З. Ю. Мутовина, А. И. Загребнева, Е. А. Галушко, А. В. Гордеев // Современная ревматология. — 2019. — № 13 (3). — С. 82–86.

24. Нагорнев, В. А. Клеточно-молекулярные механизмы развития атеросклероза (Научное наследие академика РАМН В. А. Нагорнева) / В. А.

Нагорнев [и др.] // Академический медицинский журнал. — 2009. — Т. 9. — №. 4. — С. 9–17.

25. Насонов, Е. Л. Роль интерлейкина-1 в развитии атеросклероза / Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова // Научно-практическая ревматология. — 2018. — № 56. — С. 2834.

26. Насонов, Е. Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова, Д. С. Новикова // Терапевтический архив. — 2016. — № 5. — С. 4–12.

27. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Р. М. Балабанова // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 290–331.

28. Насонов, Е. Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний — ингибция интерлейкина-6 и интерлейкина-17 / Е. Л. Насонов // Современная ревматология. — 2013. — № 3. — С. 5–14.

29. Новикова, Д. С. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2011. — № 5. — С. 24–33.

30. Погорелова, О. А. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования / О. А. Погорелова, М. И. Трипотень, Д. А. Гучаева, Р. М. Шахнович, М. Я. Руда, Т. В. Балахонова // Кардиология. — 2017. — № 57 (12). — С. 5–15.

31. Попкова, Т. В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2016. — № 88 (5). — С. 93–101.

32. Попкова, Т. В. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите / Т. В. Попкова, Е. В. Герасимова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 6 (50). — С. 70–79.

33. Попкова, Т. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, В. В. Писарев, Э. С. Мач, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 3. — С. 4–11.

34. Попкова, Т. В. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2016. — № 54 (2). — С. 122–128.

35. Попкова, Т. В. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, А. А. Новиков [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 5. — С. 4–10.

36. Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 7 (111). — С. 7–79.

37. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 Российское кардиологическое общество (РКО) // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 11. — С. 201–250.

38. Стародубова, Ю. Н. Особенности дислипидемии и длительность ревматоидного артрита у женщин / Ю. Н. Стародубова, И. В. Осипова // Атеросклероз. — 2017. — № 13 (3). — С. 33–42.

39. Терновой, С. К. Томография сердца / С. К. Терновой. — Москва : Геотар-Медиа», 2018. — 296 с.

40. Удачкина, Е. В. Роль интерлейкина-6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Е. В. Удачкина, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. — 2013. — № 3. — С. 25–32.

41. Учасова, Е. Г. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Значение диагностики для оценки стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева, Е. В. Белик // Терапевтический архив. — 2019. — № 4. — С. 130–135.

42. Фоломеева, О. М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О. М. Фоломеева, Е. А.

Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 4. — С. 4–13.

43. Фомичева, О. А. Атеросклеротическая нагруженность периферических артерий в диагностике коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите / О. А. Фомичева, Т. В. Балахонова, О. А. Погорелова, М. И. Трипотень, Ф. Ф. Шингареева, С. О. Кузякина, Е. Б. Яровая, Е. В. Герасимова, Т. В. Попкова, Ю. А. Карпов, Е. Л. Насонов // Российский кардиологический журнал. — 2024. — № 29 (8). — С. 5902.

44. Фомичева, О. А. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии “*treat-to-target*”, на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения / И. Г. Кириллова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Ю. Н. Горбунова, Е. И. Маркелова, Ю. О. Корсакова, О. А. Фомичева, А. В. Волков, Е. Л. Лучихина, Н. В. Демидова, К. А. Касумова, С. А. Владимиров, М. А. Канонирова, Г. В. Лукина, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2015. — Т. 11. — № 4. — С. 398–403.

45. Фомичева, О. А. Влияние трехмесячного лечения симвастатином на показатели липидногообмена и с-реактивный белок у больных стабильной ИБС / О. А. Фомичева, А. К. Демидова, Е. В. Сорокин, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Ю. А. Карпов, Е. Л. Насонов // РМЖ. — 2003. — Т. 11. — № 19. — С. 1053–1055.

46. Фомичева, О. А. Влияние трехмесячного приема симвастатина 40 мг на уровень липидов плазмы крови, функциональное состояние эндотелия и уровень среактивного белка у больных со стабильной ишемической болезнью сердца / Т. В. Балахонова, А. К. Демидова, Ю. А. Карпов, О. А. Погорелова, О. А. Фомичева // Вестник новых медицинских технологий. — 2006. — Т. 13. — № 1. — С. 114–116.

47. Фомичева, О. А. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением атеросклеротических бляшек в сонных артериях у

больных ревматоидным артритом / О. А. Погорелова, О. А. Фомичева, М. И. Трипотень, Л. Б. Круглый, Е. В. Герасимова, Ф. Ф. Шингареева, Г. И. Хеймец, Ю. А. Карпов, Т. В. Попкова, Т. В. Балахонова // Кардиологический вестник. — 2020. — № 4. — С. 57–65.

48. Фомичева, О. А. Клиническое значение периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите / О. А. Фомичева [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. — 2024. — № 2 (55). — С. 52–60.

49. Фомичева, О. А. Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез / Л. Б. Круглый, О. А. Фомичева, Ю. А. Карпов, Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Кардиология. — 2016. — Т. 56. — № 6. — С. 89–95.

50. Фомичева, О. А. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите / О. А. Фомичева [и др.] // Кардиология. — 2021. — № 61 (1). — С. 12–21.

51. Шульгин, Д. Н. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике нарушений перфузии миокарда у больных ревматоидным артритом(предварительные данные) / Д. Н. Шульгин, Д. Р. Олисаева, О. А. Фомичева, Т. В. Попкова, В. Б. Сергиенко // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84. — № 8. — С. 78–80.

52. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndrome // Eur Heart J. — 2020. — № 41 (44). — P. 4242.

53. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease // Russian Journal of Cardiology. — 2020. — № 25 (11). — P. 4076.

54. Adawi, M. Endothelial function in rheumatoid arthritis / M. Adawi, A. Watad, N. L. Bragazzi [et al.] // QJM. — 2018. — № 111 (4). — P. 243–247.

55. Adler, R. Janeway's immunobiology / R. Adler // Choice: Current Reviews for Academic Libraries. — 2008. — № 45. — P. 1793–1794.

56. Agca, R. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint

disorders: 2015/2016 update / R. Agca [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2017. — 76 (1). — P. 17–28.

57. Ajeganova, S. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis — an inception cohort study / S. Ajeganova, Faure de U. T. Jøgestrand, J. Frostegård, I. Hafström // *J Rheumatol.* — 2012. — № 39 (6). — P. 1146–1154.

58. Ajeganova, S. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study / S. Ajeganova, M. L. Andersson, J. Frostegård, I. Hafström // *J Rheumatol.* — 2013. — № 40 (12). — P. 1958–1966.

59. Akoumianakis, I. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? / I. Akoumianakis, C. Antoniades // *Cardiovasc Res.* — 2017. — № 113. — P. 999–1008.

60. Alberico, L. Catapano. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / Alberico L. Catapano, Ian Graham [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2016. — № 253. — P. 281–344.

61. Aletaha, D. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* — 2010. — T. 62. — №. 9. — C. 2569–2581.

62. Alkaabi, J. K. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease / J. K. Alkaabi [et al.] // *Rheumatology.* — 2003. — T. 42. — №. 2. — C. 292–297.

63. Alkhawam, H. Coronary artery disease and the impact of rheumatoid arthritis on the severity, type of presentation and prevalence / H. Alkhawam [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* — 2018. — Vol. 71, Issue 11. — A141.

64. Almutairi, K. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review / K. Almutairi, J. Nossent, D. Preen, H. Keen, C. Inderjeeth // *Rheumatol Int.* — 2021. — № 41 (5). — P. 863–877.
65. Ambrosino, P. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / P. Ambrosino [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* — 2015. — T. 113. — № 5. — C. 916–930.
66. Antonopoulos, A. S. Adiponectin as a link between type 2 diabetes and vascular NADPH oxidase activity in the human arterial wall: the regulatory role of perivascular adipose tissue / A. S. Antonopoulos [et al.] // *Diabetes.* — 2015. — № 64. — P. 2207–2219.
67. Antonopoulos, A. S. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat / A. S. Antonopoulos [et al.] // *Sci Transl Med.* — 2017. — № 9. — P. 24–57.
68. Antonopoulos, A. S. The molecular mechanisms of obesity paradox / A. S. Antonopoulos, D. Tousoulis // *Cardiovasc Res.* — 2017. — № 113. P. 1074–1086.
69. Arida, A. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities / A. Arida, A. D. Protogerou, G. Konstantonis, K. Fragiadaki, G. D. Kitas, P. P. Sfikakis // *Rheumatology (Oxford).* — 2017. — № 56 (6). — P. 934–939.
70. Arts, E. E. A. Transatlantic cardiovascular risk calculator for rheumatoid arthritis (ATACC-RA) / E. E. A Arts // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2014. — № 73. — P. 123–124.
71. Arts, E. E. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis // E. E. Arts, A. A. den Broeder, C. D. Popa [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2015. — № 74. — P. 668–674.
72. Arts, E. E. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients / E. E. Arts, J. Fransen, A. A. den Broeder, C. D. Popa, P. L. van Riel // *Ann Rheum Dis.* — 2015. — № 74 (6). — P. 998–1003.

73. Asanuma, Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis / Y. Asanuma, S. Kawai, H. Aoshima, J. Kaburaki, Y. Mizushima // *Arthritis Rheum.* — 1999. — № 42. — P. 443–447.
74. Aubry, M. C. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / M. C. Aubry, H. Maradit-Kremers, M. S. Reinalda, C. S. Crowson, W. D. Edwards, S. E. Gabriel // *J Rheumatol.* — 2007. — № 34. — P. 937–942.
75. Avina-Zubieta, J. A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, H. K. Choi, M. Sadatsafavi [et al] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — № 59. — P. 1690–1697.
76. Avina-Zubieta, J. A. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, H. K. Choi, M. Sadatsafavi, A. J. Lehman, D. Lacaille // *Ann Rheum Dis.* — 2012. — № 71. — P. 1524–1529.
77. Baumann, H. The acute phase response / H. Baumann, J. Gauldie // *Immunol Today.* — 1994. — № 15 (2). — P. 74–80.
78. Benichou, J. A review of adjusted estimators of attributable risk / J. Benichou // *Stat Methods Med Res.* — 2001. — № 10. — P. 195–216.
79. Bergheanu, S. C. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment / S. C. Bergheanu, M. C. Bodde, J. W. Jukema // *Neth Heart J.* — 2017. — № 25 (4). — P. 231–242.
80. Bergholm, R. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis / R. Bergholm, M. Leirisalo-Repo, S. Vehkavaara, S. Makimattila, M. R. Taskinen, H. Yki-Jarvinen // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2002. — № 22. — P. 1637–1641.
81. Bloemenkamp, Daisy G. M. Novel risk factors for peripheral arterial disease in young women / G. M. Daisy Bloemenkamp [et al] // *The American journal of medicine.* — 2002. — № 113.6. — P. 462–467.

82. Bombeli, T. Anticoagulant properties of the vascular endothelium / T. Bombeli, M. Mueller, A. Haeberli // *Thromb Haemost.* — 1997. — № 77 (3). — P. 408–423.

83. Book, C. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers / C. Book, T. Saxne, L. T. Jacobsson // *J Rheumatol.* — 2005. — № 32. — P. 430–434.

84. Boyer, J. F. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis / J. F. Boyer, P. A. Gourraud, A. Cantagrel, J. L. Davignon, A. Constantin // *Joint Bone Spine.* — 2011. — № 78. — P. 179–183.

85. Britton, K. A. Perivascular adipose tissue and vascular disease / K. A. Britton, C. S. Fox // *Clinical Lipidology.* — 2011. — № 6 (1). — № 79–91.

86. Brusckhe, A. V. Wellens Lipid-Lowering Therapy and Progression of Coronary Atherosclerosis / A. V. Brusckhe, Johan H. C. Reiber, K. J. Lie, J. J. Hein. — Springer Science & Business Media, 2012. — 240 p.

87. Cannarile, F. Cardiovascular disease in systemic sclerosis / F. Cannarile, V. Valentini, G. Mirabelli [et al] // *Ann Transl Med.* — 2015. — № 3. — P. 8.

88. Catapano, A. L., Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 / A. L. Catapano [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2017. — № 5. — P. 7–77.

89. Cavalli, G. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: impact of classic and disease-specific risk factors / G. Cavalli, E. G. Favalli // *Ann Transl Med.* — 2018. — № 6 (Suppl 1). — S82.

90. Cavalli, G. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies / G. Cavalli, C. A. Dinarello // *Rheumatology (Oxford).* — 2015. — № 54. — P. 2134–2144.

91. Cerqueira, M. D. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / M. D. Cerqueira [et al] // *Circulation.* — 2002. — № 105 (4). — P. 539–542.

92. Chan, K. ORFAN Consortium. Inflammatory risk and cardiovascular events in patients without obstructive coronary artery disease: the ORFAN multicentre, longitudinal cohort study / K. Chan, E. Wahome, A. Tsiachristas, A. S. Antonopoulos // *Lancet*. — 2024. — № 403 (10444). — P. 2606–2618.

93. Charles-Schoeman, Ch. Potential Mechanisms Leading to the Abnormal Lipid Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis Versus Healthy Volunteers and Reversal by Tofacitinib: Reversal of Abnormal Lipid Profile in RA With Tofacitinib / Ch. Charles-Schoeman [et al] // *Arthritis Rheumatol*. — 2015. — № 67 (3). — P. 616–625.

94. Chen, W. Lipid Metabolism Profiles in Rheumatic Diseases / W. Chen, Q. Wang, B. Zhou, L. Zhang, H. Zhu // *Front Pharmacol*. — 2021. — № 12. — P. 643520.

95. Cheng, V. Y. Coronary arterial 18F-FDG uptake by fusion of PET and coronary CT angiography at sites of percutaneous stenting for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease / V. Y. Cheng, P. J. Slomka, L. Le Meunier [et al] // *J Nucl Med*. — 2012. — № 53. — P. 575–583.

96. Choy, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Choy // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — № 51 Suppl 5. — P. v3-11.

97. Christen, T. Increased glucose uptake in visceral versus subcutaneous adipose tissue revealed by PET imaging / T. Christen, Y. Sheikine, V. Z. Rocha [et al] // *JACC Cardiovasc Imaging*. — 2010. — № 3 (8). — P. 843-851.

98. Ciftci, O. Impaired coronary microvascular function and increased intimamedia thickness in rheumatoid arthritis / O. Ciftci [et al] // *Atherosclerosis*. — 2008. — № 198. — P. 332–337.

99. Cobb, S. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis / S. Cobb, F. Anderson, W. Bauer // *N Engl J Med*. — 1953. — № 249. — P. 553–556.

100. Cojocar, M. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis / M. Cojocar, I. M. Cojocar, I. Silosi, C. D. Vrabie, R. Tanasescu // *Maedica (Bucur)*. — 2010. — № 5 (4). — P. 286–291.

101. Coli, S. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity / S. Coli [et al] // *J Am Coll Cardiol.* — 2008. — № 52. — P. 223–230.

102. Conroy, R. M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy [et al.] // *European heart journal.* — 2003. — T. 24. — №. 11. — C. 987–1003.

103. Corrales, A. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study / A. Corrales [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2014. — T. 73. — №. 4. — C. 722–727.

104. Crowson, C. S. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson, S. Rollefstad, E. Ikdahl // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2018. — № 77. — P. 48–54.

105. Crowson, C. S. Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson, S. Rollefstad [et al] // *PLoS ONE.* — 2017. — № 12 (3). — e0174656.

106. Crowson, C. S. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson, E. L. Matteson, V. L. Roger [et al] // *Am J Cardiol.* — 2012. — № 110. — P. 420–424.

107. Cunha, da V. R. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity / Cunha da VR [et al] // *Scand J Rheumatol.* — 2012. — № 41 (3). — P. 186–191.

108. Dahlen, G. H. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease / G. H. Dahlen // *Atherosclerosis.* — 1994. — № 108. — P. 111–126.

109. Danesh, J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh, S. Kaptoge, A. Mann [et al] // *PLoS Med.* — 2008. — № 5 (4). — P. e78.

110. Daoud, E. M. Associations of symptomatic or asymptomatic peripheral arterial disease with all-cause mortality and cardio-vascular mortality / E. M. Daoud // *Egypt Heart J.* — 2011. — № 63 (1). — P. 7–12.

111. David, R. Inflammation within carotid atherosclerotic plaque: assessment with late-phase contrast-enhanced US / R. David, D. R. Owen, J. Shalhoub [et al] // *Radiology.* — 2010. — № 255. — P. 638–644.

112. Dessein, P. H. Marked independent relationship between circulating interleukin-6 concentrations and endothelial activation in rheumatoid arthritis / P. H. Dessein, A. Solomon, A. J. Woodiwiss // *Mediators Inflamm.* — 2013. — P. 510243.

113. Devine P. J. CHAPTER 16 — Noninvasive Assessments of Atherosclerosis for Risk Stratification / Patrick J. Devine, Allen J. Taylor ; ed. Christie M. Ballantyne. — *Clinical Lipidology*, W. B. Saunders, 2009.

114. Dijkshoorn, B. Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis Anno 2022 / B. Dijkshoorn, R. Raadsen, M. T. Nurmohamed // *J Clin Med.* — 2022 — № 11 (10). — P. 2704.

115. Dregan, A. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study / A. Dregan, J. Charlton, P. Chowienczyk, M. C. Gulliford // *Circulation.* — 2014. — № 130. — P. 837–844.

116. Droste, D. W. Clinical utility of contrast-enhanced ultrasound in neurosonology / D. W. Droste // *Eur Neurol.* — 2008. — № 59 (suppl 1). — P. 2–8.

117. Duewell, P. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals / P. Duewell, H. Kono, K. J. Rayner, C. M. Sirois [et al] // *Nature.* — 2010. — № 464 (7293). — P. 1357–1361.

118. Duivenvoorden, R. Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT: the dal- PLAQUE study / R. Duivenvoorden, V. Mani, M. Woodward, D. Kallend [et al] // *JACC Cardiovasc Imaging.* — 2013. — № 6. — P. 1087–1094.

119. Edvardsen, Th. The year 2021 in the European Heart Journal — Cardiovascular Imaging: Part I / Th. Edvardsen // European Heart Journal — Cardiovascular Imaging. — 2022. — Vol. 23, Issue 12. — P. 1576–1583.

120. El-Barghouty, N. M. Histological verification of computerised carotid plaque characterization / N. El-Barghouty, T. Levine, S. Ladva, A. Flanagan, A. Nicolaides // Eur J Vasc Endovasc Surg. — 1996. — № 11. — P. 414–416.

121. El-Barghouty, N. M. Computer-assisted carotid plaque characterization / N. El-Barghouty, G. Geroulakos, A. Nicolaides, A. Androulakis, V. Bahal // Eur J. Vasc Endovasc Surg. — 1995. — № 9. — P. 389–393.

122. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // European Heart Journal. — 2021. — Vol. 42, Issue 34. — P. 3227–3337.

123. Evans, M. R. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis / M. R. Evans [et al] // Arthritis & Rheumatism. — 2011. — T. 63. — № 5. — C. 1211–1220.

124. Faccini, A. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases / Alessia Faccini¹, Juan Carlos Kaski and Paolo G. Camici¹ // European Heart Journal. — 2016. — № 37. — P. 1799–1806.

125. Farutin, V. Molecular profiling of rheumatoid arthritis patients reveals an association between innate and adaptive cell populations and response to anti-tumor necrosis factor / V. Farutin, T. Prod'homme, K. McConnell, N. Washburn [et al] // Arthritis Res Ther. — 2019. — № 21 (1). — P. 216.

126. Fatkhullina, A. R. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis / A. R. Fatkhullina, I. O. Peshkova, E. K. Koltsova // Biochemistry (Mosc). — 2016. — № 81 (11). — P. 1358–1370.

127. Fent, G. J. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be /

G. J. Fent, J. P. Greenwood, S. Plein, M. H. Buch // *Ann Rheum Dis.* — 2017. — № 76 (7). — P. 1169–1175.

128. Finn, A. V. Concept of vulnerable/unstable plaque / A. V. Finn, M. Nakano, J. Narula, F. D. Kolodgie, R. Virmani // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2010. — № 30 (7). — P. 1282–1292.

129. Ford, E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence / E. S. Ford // *Diabetes Care.* — 2005. — № 28. — P. 1769–1778.

130. Fossiez, F. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines / F. Fossiez, O. Djossou, P. Chomarat, L. Flores-Romo [et al] // *J Exp Med.* — 1996. — № 183 (6). — P. 2593–603.

131. Fowkes, F. G. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study / F. G. Fowkes, E. Housley, R. A. Riemersma [et al] // *Am J Epidemiol.* — 1992. — № 135. P. 331–340.

132. Frerix, M. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events / J. Stegbauer, A. Kreuter, S. M. Weiner // *The American College of Rheumatology.* — 2006. — T. 54. — №. 2. — P. 642–648.

133. Gaffen, S. L. Role of IL-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / S. L. Gaffen // *Curr Rheumatol Rep.* — 2009. — № 11 (5). — P. 365–370.

134. Galkina, E. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // *Annu Rev Immunol.* — 2009. — № 27. — P. 165–197.

135. Galkina, E. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent / E. Galkina, A. Kadl, J. Sanders, D. Varughese, I. J. Sarembock, K. Ley // *J Exp Med.* — 2006. — № 203 (5). — P. 1273–1282.

136. Gerasimova, E. V. Subclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis at Low Cardiovascular Risk / E. V. Gerasimova, T. V. Popkova,

D. A. Gerasimova, Y. V. Markina, T. V. Kirichenko // *Biomedicines*. — 2023. — № 11 (3). — P. 974.

137. Gerli, R. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media / R. Gerli, Y. Sherer, G. Vaudo, G. Schillaci // *Ann N Y Acad Sci*. — 2005. — № 1051. — P. 281–290.

138. Germano, G. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility / G. Germano, P. B. Kavanagh [et al] // *J Nucl Med*. — 2000. — № 41 (4). — P. 712–719.

139. Germano, G. An automatic approach to the analysis, quantitation and review of perfusion and function from myocardial perfusion SPECT images / G. Germano, P. B. Kavanagh, D. S. Berman // *Int J Card Imaging*. — 1997. — № 13 (4). — P. 337–346.

140. Germano, G. Automatic reorientation of three-dimensional, transaxial myocardial perfusion SPECT images / G. Germano, P. B. Kavanagh [et al] // *J Nucl Med*. — 1995. — № 36 (6). — P. 1107–1114.

141. Giles, J. T. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis / J. T. Giles, W. S. Post, R. S. Blumenthal, J. Polak [et al] // *Arthritis Rheum*. — 2011. — № 63. — P. 3216–3225.

142. Gimbrone, M. A. Jr. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M. A. Jr. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circ Res*. — 2016. — № 118 (4). — P. 620–636.

143. Gkaliagkousi, E. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis and management / E. Gkaliagkousi [et al] // *J Clin Rheumatol*. — 2012. — № 18 (8). — P. 422–430.

144. Global Burden of Disease (GBD) : site. — URL: <https://www.healthdata.org/research-analysis/about-gbd> (дата обращения: 23.06.2024).

145. Gomaschi, M. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to proinflammatory stimuli / M. Gomaschi, N. Basilico, F. Sisto [et al] // *Biochim Biophys Acta*. — 2005. — № 1736 (2). — P. 136–43.

146. Gómez Rosso, L. Altered lipidome and antioxidative activity of small, dense HDL in normolipidemic rheumatoid arthritis: relevance of inflammation / Gómez L. Rosso [et al] // *Atherosclerosis*. — 2014. — № 237 (2). — P. 652–660.

147. Gonzalez, A. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? / A. Gonzalez [et al] // *Ann Rheum Dis*. — 2008. — № 67 (1). — P. 64–69.

148. Gonzalez-Gay, M. A. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay [et al] // *Clin Exp Rheumatol*. — 2008. — № 26 (4). — P. 596–603.

149. Gonzalez-Juanatey, C. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with longstanding disease / C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, M. A. Gonzalez-Gay // *Arthritis Res Ther*. — 2011. — № 13. — R101.

150. Goodson, N. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients / N. Goodson [et al] // *Arthritis Rheum*. — 2002. — № 46. — P. 2010–2019.

151. Goodson, N. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s / N. Goodson, J. Marks, M. Lunt, D. Symmons // *Ann Rheum Dis*. — 2005. — № 64. — P. 1595–1601.

152. Grzechnik, K. Metabolic Syndrome and Rheumatoid Arthritis Activity: An Analysis of Clinical, Laboratory, and Ultrasound Parameters / K. Grzechnik, B. Targońska-Stepniak // *Nutrients*. — 2023. — № 15. — P. 4756.

153. Guajardo-Jauregui, N. Association of disease activity and the presence of bilateral carotid plaque in rheumatoid arthritis patients / N. Guajardo-Jauregui [et al] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2022. — № 81. — P. 1237–1238.

154. Gullick, N. J. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis / N. J. Gullick, D. L. Scott // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. — 2011. — № 25. — P. 469–483.

155. Hachamovitch, R. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death:

differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction / R. Hachamovitch [et al] // *Circulation*. — 1998. — № 97 (6). — P. 535–543.

156. Hachamovitch, R. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD / R. Hachamovitch, S. W. Hayes, J. D. Friedman, I. Cohen, D. S. Berman // *J Am Coll Cardiol*. — 2004. — № 43 (2). — P. 200–208.

157. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B. H. Hahn, J. Grossman, W. Chen, M. McMahon // *J Autoimmun*. — 2007. — № 28. — P. 69–75 ; № 67 (6). — P. 817–828.

158. Hahn, B. H. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / B. H. Hahn, J. Grossman, B. J. Ansell, B. J. Skaggs, M. McMahon // *Arthritis Res Ther*. — 2008. — № 10. — P. 213.

159. Hallajzadeh, J. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis / J. Hallajzadeh [et al] // *PLoS ONE*. — 2017. — № 12. — P. e0170361.

160. Han, C. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / C Han, D. W. Jr. Robinson, M. V. Hackett, L. C. Paramore, K. H. Fraeman, M. V. Bala // *J Rheumatol*. — 2006. — № 33 (11). — P. 2167–2172.

161. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N Engl J Med*. — 2005. — № 352. — P. 1685–1695.

162. Hansson, G. K. The immune system in atherosclerosis / G. K. Hansson, A. Hermansson // *Nat Immunol*. — 2011. — № 12. — P. 204–212.

163. Hassan, M. CANTOS: A breakthrough that proves the inflammatory hypothesis of atherosclerosis / M. Hassan // *Glob Cardiol Sci Pract*. — 2018. — № 1. — P. 2.

164. Hellings, W. E. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study / W. E. Hellings [et al] // *Circulation*. — 2010. — № 121. — P. 1941–1950.

165. Herbrig, K. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells / K. Herbrig [et al] // *Ann Rheum Dis*. — 2006. — № 65. — P. 157–163.

166. Hermans M. P. J. Long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction is associated with anti-citrullinated protein antibodies / M. P. J. Hermans // *Int J Cardiol*. — 2017. — № 240. — P. 20–24.

167. Hermus, L. Carotid plaque formation and serum biomarkers / L. Hermus, J. D. Lefrandt, R. A. Tio, J. C. Breek, C. J. Zeebregts // *Atherosclerosis*. — 2010. — № 213. — P. 21–29.

168. Hirsch, Alan T. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population / Alan T. Hirsch [et al] // *Vascular Medicine*. — 2008. — № 13.3. — P. 209–215.

169. Hirsch, Alan T. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care / Alan T. Hirsch [et al] // *Jama*. — 2001. — № 286.11. — P. 1317–1324.

170. Hirsch, T. J. HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis / T. J. Hirsch, R. W. Enlow, W. B. Bias, F. C. Arnett // *Hum Immunol*. — 1981. — № 3 (2). — P. 181–186.

171. Holers, V. M. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis / V. M. Holers // *Current opinion in immunology*. — 2013. — T. 25. — №. 6. — C. 728–735.

172. Holly, T. A. Single photon-emission computed tomography / T. A. Holly [et al] // *J Nucl Cardiol*. — 2010. — № 17 (5). — P. 941–973.

173. Holmqvist, M. E. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts / M. E. Holmqvist [et al] // *Arthritis Rheum*. — 2009. — № 60 (10). — P. 2861–2869.

174. Hoogeveen, Ron C. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study / Ron C. Hoogeveen [et al] // *Atherosclerosis*. — 2005. — № 183.2. — P. 301–307.

175. Hooi, Jurenne D. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: The Limburg PAOD Study / Jurenne D. Hooi [et al] // *Scandinavian journal of primary health care*. — 1998. — № 16.3. — P. 177–182.

176. Hurlimann, D. Antitumornecrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann [et al] // *Circulation*. — 2002. — № 106. — P. 2184–2187.

177. Inaba, Y. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis / Y. Inaba, J. A. Chen, S. R. Bergmann // *Atherosclerosis*. — 2012. — T. 220. — №. 1. — C. 128–133.

178. Inge, A. M. van den Oever. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project / Inge A. M. van den Oever [et al] // *Rheumatology*. — 2017. — № 56. — P. 1472–1478.

179. Innala, L. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study / L. Innala // *Arthritis Research & Therapy*. — 2011. — № 13. — R131.

180. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies // *Lancet*. — 2012. — № 379 (9822). — P. 1205–1213.

181. Jaff, M. R. Imaging of the carotid arteries: the role of duplex ultrasonography, magnetic resonance arteriography, and computerized tomographic arteriography / M. R. Jaff, G. V. Goldmakher, M. H. Lev, J. M. Romero // *Vasc Med*. — 2008. — № 13 (4). — P. 281–292.

182. Jamthikar, A. D. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis using carotid ultrasound B-mode imaging / A. D. Jamthikar, D. Gupta, A. Puvvula [et al] // *Rheumatol Int*. — 2020. — № 40. — P. 1921–1939.

183. Jean, S. Temporal trends in prevalence, incidence, and mortality for rheumatoid arthritis in Quebec, Canada: a population-based study / S. Jean, M. Hudson, P. Gamache [et al] // *Clin Rheumatol.* — 2017. — № 36. — P. 2667–2671.

184. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque / L. Jonasson, J. Holm, O. Skalli, G. Bondjers, G. K. Hansson // *Arteriosclerosis.* — 1986. — № 6 (2). — P. 131–138.

185. Jonsson, S. W. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis / S. W. Jonsson [et al] // *The Journal of rheumatology.* — 2001. — T. 28. — №. 12. — C. 2597–2602.

186. Kahlenberg, J. M. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus / J. M. Kahlenberg, M. J. Kaplan // *Annu Rev Med.* — 2013. — № 64. — P. 249–263.

187. Karpouzas, G. A. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease / G. A. Karpouzas, J. Malpeso, T. Y. Choi, D. Li, S Munoz, M. J. Budoff // *Ann Rheum Dis.* — 2014. — № 73 (10). — P. 1797–804.

188. Karstensen, J. K. Patients' perspectives on adherence to cardiovascular screening consultation and lifestyle changes / J. K. Karstensen, A. Bremander, N. K. Engholm, J. Primdahl, J. Ch. Reffstrup // *Archives of Public Health.* — 2024. — № 82. — P. 30.

189. Kattoor, A. J. Oxidative stress in atherosclerosis / A. J. Kattoor, N. V. K. Pothineni, D. Palagiri, J. L. Mehta // *Curr Atheroscler Rep.* — 2017. — № 19. — P. 42.

190. Kawai, V. K. The ability of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cardiovascular risk score to identify rheumatoid arthritis patients with high coronary artery calcification scores / V. K. Kawai, C. P. Chung, J. F. Solus, A. Oeser, P. Raggi, C. M. Stein // *Arthritis Rheumatol.* — 2015. — № 67 (2). — P. 381–385.

191. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology / ed. G. S. Firestein [et al]. — 10th ed. — Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier; Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis, 2016.

192. Kellner, H. Targeting interleukin-17 in patients with active rheumatoid arthritis: rationale and clinical potential / H. Kellner // *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* — 2013. — № 5 (3). — P. 141–152.

193. Kern, P. A. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance / P. A. Kern, S. Ranganathan, C. Li, L. G. Wood // *Ranganathan Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2001. — № 280 (5). — E745–51.

194. Kern, R. Characterization of carotid artery 30. plaques using real-time compound B-mode ultrasound / R. Kern, K. Szabo, M. Hennerici, S. Meairs // *Stroke.* — 2004. — № 35. — P. 870–875.

195. Kerola, A. M. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Impact of Inflammation and Antirheumatic Treatment / Anne Mirjam Kerola, Silvia Rollefstad, Anne Grete Semb // *European Cardiology Review.* — 2021. — № 16. — P. e18.

196. Kishimoto, T. The biology of interleukin-6 / T. Kishimoto // *Blood.* — 1989. — № 74. — P. 1–10.

197. Kitas, G. D. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives / G. D. Kitas, S. E. Gabriel // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2011. — № 70. — P. 8–14.

198. Kitas, G. D. TRACE RA Consortium. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis / G. D. Kitas, P. Nightingale, J. Armitage, N. Sattar, J. J. F. Belch, D. P. M. Symmons // *Arthritis Rheumatol.* — 2019. — № 71 (9). — P. 1437–1449.

199. Kjeldgaard, A. H. Does socioeconomic status make a difference? A register-based study on the extent to which cardiovascular screening in patients with inflammatory arthritis leads to recommended follow-up in general practice / A. H.

Kjeldgaard, K. Hørslev-Petersen, S. Wehberg, J. Soendergaard, J. Primdahl // *RMD Open*. — 2020. — № 6 (2). — P. e000940.

200. Kleveland, O. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial / O. Kleveland [et al] // *Eur Heart J*. — 2016. — № 37 (30). — P. 2406–2413.

201. Klop, B. Understanding postprandial inflammation and its relationship to lifestyle behaviour and metabolic diseases / B. Klop, S. D. Proctor, J. C. Mamo, K. M. Botham, M. Castro Cabezas // *Int J Vasc Med*. — 2012. — P. 947417.

202. Knollmann, D. Comparison of SSS and SRS calculated from normal databases provided by QPS and 4D-MSPECT manufacturers and from identical institutional normal / D. Knollmann [et al] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2008. — № 35 (2). — P. 311–318.

203. Kobayashi, H. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific / H. Kobayashi [et al] // *J Rheumatol*. — 2010. — № 37. — P. 730–739.

204. Koltsova, E. K. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis / E. K. Koltsova [et al] // *J Clin Invest*. — 2012. — № 122 (9). — P. 3114–3126.

205. Kranzhöfer, R. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells / R. Kranzhöfer // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 1999. — № 19.7. — P. 1623–1629.

206. Kuo, D. Hyper-uricemia and incident cardiovascular disease and noncardiac vascular events in patients with rheumatoid arthritis / D. Kuo, C. S. Crowson, S. E. Gabriel, E. L. Matteson // *Int J Rheumatol*. — 2014. — P. 523897.

207. Larsson, P. T. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis / P. T. Larsson, S. Hallerstam, S. Rosfors, N. H. Wallen // *Int Angiol*. — 2005. — № 24. — P. 43–51.

208. Li, J. H. The cathepsin B death pathway contributes to TNF plus IFN-gamma-mediated human endothelial injury / J. H. Li, J. S. Pober // *J Immunol.* — 2005. — № 175 (3). — P. 1858–1866.

209. Liang, K. P. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations / K. P. Liang [et al] // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* — 2006. — T. 54. — №. 2. — C. 642–648.

210. Liao, K. P. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis / K. P. Liao [et al] // *J Am Heart Assoc.* — 2015. — № 4 (2). — P. e001588.

211. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // *Circulation.* — 2002. — № 105 (9). — P. 1135–1143.

212. Libby, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond / P. Libby // *J Am Coll Cardiol.* — 2017. — № 70 (18). — P. 2278–2289.

213. Libby, P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis / P. Libby // *Am J Med.* — 2008. — № 121. — S21–S31.

214. Lin, A. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis: from biology to imaging phenotyping / A. Lin, D. Dey, D. T. L. Wong, N. Nerlekar // *Curr Atheroscler Rep.* — 2019. — № 21. — P. 47.

215. Lindhardsen, J. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study / J. Lindhardsen [et al] // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — № 70 (6). — P. 929–934.

216. Liu, J. H. Ten-year progression of coronary artery, carotid artery, and aortic calcification in patients with rheumatoid arthritis / J. H. Liu [et al] // *Clin Rheumatol.* — 2017. — № 36 (4). — P. 807–816.

217. Liu, Y. Calreticulin induced endothelial ICAM-1 up-regulation associated with tristetraprolin expression alteration through PI3K/Akt/eNOS/p38 MAPK signaling pathway in rheumatoid arthritis / Y. Liu [et al] // *Molecular immunology.* — 2019. — T. 107. — C. 10–20.

218. Liuzzo, G. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes / G. Liuzzo [et al] // *Circulation*. — 2000. — № 101. — P. 2883–2888.

219. Løgstrup, B. B. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population / B. B. Løgstrup [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2021. — № 60 (3). — P. 1400–1409.

220. López-Longo, F. J. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F. J. López-Longo // *Arthritis Rheum.* — 2009. — № 61 (4). — P. 419–424.

221. Love, L. A. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups / L. A. Love [et al] // *Medicine (Baltimore)*. — 1991. — № 70 (6). — P. 360–374.

222. Mach, F. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / F. Mach [et al] // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — № 25 (5). — P. 3826.

223. Maki-Petaja, K. M. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / K. M. Maki-Petaja [et al] // *Circulation*. — 2006. — № 114. — P. 1185–1192.

224. Malakar, A. K. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics / A. K. Malakar [et al] // *J Cell Physiol*. — 2019. — № 234. — P. 16812–16823.

225. Malemud, C. J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis / C. J. Malemud // *Ther Adv Musculoskelet Dis*. — 2018. — № 10 (5–6). — P. 117–127.

226. Manavathongchai, S. Inflammation and hypertension in rheumatoid arthritis / S. Manavathongchai [et al] // *J Rheumatol*. — 2013. — № 40 (11). — P. 1806–1811.

227. Mantel, Ä. Rheumatoid arthritis is associated with amore severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome / A. Mantel [et al] // *Eur Heart J*. — 2015. — № 36. — P. 3413–3422.

228. Maradit-Kremers, H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers [et al] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — № 52 (2). — P. 402–411.

229. Maradit-Kremers, H. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis / H. Maradit-Kremers [et al] // *Ann Rheum Dis.* — 2007. — № 66 (1). — P. 76–80.

230. Margaritis, M. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels / M. Margaritis [et al] // *Circulation.* — 2013. — № 127. — P. 2209–2221.

231. Martens, P. B. Expansion of unusual CD4⁺ T cells in severe rheumatoid arthritis / P. B. Martens, J. J. Goronzy, D. Schaid, C. M. Weyand // *Arthritis Rheum.* — 1997. — № 40. — P. 1106–1114.

232. Mason, J. C. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions / J. C. Mason, P. Libby // *Eur Heart J.* — 2015. — № 36 (8). — P. 482–489.

233. Matsushita, K. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate / K. Matsushita [et al] // *Jama.* — 2012. — T. 307. — №. 18. — P. 1941–1951.

234. Mazurek, T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators / T. Mazurek [et al] // *Circulation.* — 2003. — № 108 (20). — P. 2460–2466.

235. McCoy, S. S. Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis / S. S. McCoy [et al] // *J Rheumatol.* — 2013. — № 40 (5). — P. 605–610.

236. McInnes, I. B. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *Nat Rev Immunol.* — 2007. — № 7 (6). — P. 429–442.

237. McMahon, M. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / M. McMahon [et al] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54 (8). — P. 2541–259.

238. Meune, C. Highrisk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis / C. Meune, E. Touz'e, L. Trinquart, Y. Allanore // *Archives of Cardiovascular Diseases*. — 2010. — Vol. 103, № 4. — P. 253–261.

239. Meune, C. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune [et al] // *Rheumatology*. — 2009. — T. 48. — №. 10. — P. 1309–1313.

240. Missala, I. Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis / I Missala, U Kassner, E. A. Steinhagen-Thiessen // *Int J Rheumatol*. — 2012. — P. 480784.

241. Muller, S. Citrullinated autoantigens: from diagnostic markers to pathogenetic mechanisms / S. Muller, M. Radic // *Clinical reviews in allergy & immunology*. — 2015. — T. 49. — P. 232–239.

242. Mun, S. Proteomics approach for the discovery of rheumatoid arthritis biomarkers using mass spectrometry / S. Mun [et al] // *International journal of molecular sciences*. — 2019. — T. 20, №. 18. — P. 4368.

243. Mun, S. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis / S. Mun [et al] // *Arthritis Res Ther*. — 2021. — № 23. — P. 31.

244. Muzzarelli, S. Interrelation of ST-segment depression during bicycle ergometry and extent of myocardial ischaemia by myocardial perfusion SPECT / S. Muzzarelli, M. E. Pfisterer, J. Muller-Brand, M. J. Zellweger // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2009. — № 36 (11). — P. 1842–1850.

245. Myasoedova, E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E Myasoedova [et al] // *Ann Rheum Dis*. — 2011. — № 70. — P. 482–487.

246. Naranjo, A. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al] // *Arthritis Res. Ther*. — 2008. — № 10. — R30.

247. Newby, D. E. CT angi-ography and 5-year risk of myocardial infarction / D. E. Newby [et al] // *N Engl J Med*. — 2018. — № 379. — P. 924–933.

248. Ogdie, A. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / A. Ogdie [et al] // *Ann Rheum Dis.* — 2015. — № 74 (2). — P. 326–332.

249. Oikonomou, E. K. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data / E. K. Oikonomou [et al] // *Lancet.* — 2018. — № 392. — P. 929–939.

250. Okano, T. High titer of anti-citrullinated peptide antibody is a risk factor for severe carotid atherosclerotic plaque in patients with rheumatoid arthritis: the TOMORROW study / T. Okano [et al] // *Int J Rheum Dis.* — 2017. — № 20 (8). — P. 949–959.

251. O'Leary, D. H. Imaging of atherosclerosis: carotid intima–media thickness / D. H. O'Leary, M. L. Bots // *European heart journal.* — 2010. — T. 31, №. 14. — P. 1682–1689.

252. Omelchenko, V. Atherosclerotic lesion of carotid arteries in rheumatoid arthritis and its association with cardiovascular risk factors / V. Omelchenko [et al] // *The siberian medical journal.* — 2019. — № 34. — P. 107–117.

253. Ouchi, N. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue / N. Ouchi [et al] // *Circulation.* — 2003. — № 107 (5). — P. 671–674.

254. Özkan, U. Rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidities / U. Özkan, N. Kakilli, M. Gürdoğan, N. Taştekin, M. Birtane // *Explor Musculoskeletal Dis.* — 2023. — № 1. — P. 264–288.

255. Panoulas, V. F. Hypertension in rheumatoid arthritis / V. F. Panoulas [et al] // *Rheumatology.* — 2008. — Vol. 47, Issue 9. — P. 1286–1298.

256. Panoulas, V. F. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V. F. Panoulas [et al] // *Rheumatology (Oxford).* — 2007. — № 46 (9). — P. 1477–1482.

257. Papadopoulos, N. G. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? / N. G. Papadopoulos [et al] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2005. — № 23. — P. 861–866.

258. Pasceri, V. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis / V. Pasceri, E. T. Yeh // *Circulation.* — 1999. — № 100 (21). — P. 2124–2126.

259. Patrick, D. M. The role of inflammation in hypertension: Novel concepts / D. M. Patrick, J. P. Van Beurden, A. Kirabo // *Curr. Opin. Physiol.* — 2021. — № 19. — P. 92–98.

260. Pober, J. S. Cytokines and endothelial cell biology / J. S. Pober, R. S. Cotran // *Physiol Rev.* — 1990. — № 70 (2). — P. 427–451.

261. Polak, J. F. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: An independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years / J. F. Polak [et al] // *Cardiovascular Health Study.* — 1998. — № 208 (3). — P. 649–654.

262. Pope, J. E. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks / J. E. Pope, T. Nevskaya, L. Barra, G. Parraga // *Open Rheumatol J.* — 2016. — № 10. — P. 49–59.

263. Popescu, D. Cardiovascular Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis: Accelerated Atherosclerosis, New Biomarkers, and the Effects of Biological Therapy / D. Popescu [et al] // *Life.* — 2023. — T. 13, № 2. — P. 319.

264. Puja, K. Mehta. Chronic rheumatologic disorders and cardiovascular disease risk in women, *American Heart Journal Plus* / Puja K. Mehta [et al] // *Cardiology Research and Practice.* — 2023. — Vol. 27. — P. 100267.

265. Pujades-Rodriguez, M. Rheumatoid Arthritis and Incidence of Twelve Initial Presentations of Cardiovascular Disease: A Population Record-Linkage Cohort Study in England / M. Pujades-Rodriguez [et al] // *PLoS One.* — 2016. — № 11. — P. e0151245.

266. Raadsen, R. POS0524 Cardiovascular disease risk in inflammatory arthritis patients still substantially elevated in 2020 / R. Raadsen [et al] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2021. — T. 80. — Suppl 1. — P. 495–496.

267. Radovits, Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis / B. J. Radovits [et al] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. — 2010. — № 62. — P. 362–370.

268. Raj, R. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review / R. Raj, S. Thomas, V. Gorantla // *F1000Res*. 2022. — № 11. — P. 466.

269. Rangaswamaiah, H. Correlation of adiponectin levels with disease activity score in rheumatoid arthritis patients / H. Rangaswamaiah, H. S. Madhuvan, C. Manigandan // *International Journal of Health Sciences*. — 2022. — № 6 (S8). — P. 4011–4019.

270. Rantapaa-Dahlqvist, S. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis / S. Rantapaa-Dahlqvist, S. Wallberg-Jonsson, G. Dahlen // *Ann Rheum Dis*. — 1991. — № 50. — P. 366–368.

271. Recio-Mayoral, A. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease / A. Recio-Mayoral [et al] // *Eur Heart J*. — 2009. — № 30. — P. 1837–1843.

272. Recio-Mayoral, A. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease / A. Recio-Mayoral, O. E. Rimoldi, P. G. Camici, J. C. Kaski // *JACC Cardiovasc Imaging*. — 2013. — № 6. — P. 660–667.

273. Reiter, M. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients / M. Reiter [et al] // *Radiology*. — 2008. — № 248. — P. 1050–1055.

274. Rho, Y. H. Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Relationship between Current Use and Cardiovascular Risk Factors / Y. H. Rho, A. Oeser, C. P. Chung, G. L. Milne, C. M. Stein // *Arch Drug Inf*. — 2009. — № 2 (2). — P. 34–40.

275. Rho, Y. H. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Y. H. Rho [et al] // *Arthritis Rheum*. — 2009. — № 61 (11). — P. 1580–1585.

276. Rhoads, J. P. Fine tuning of immunometabolism for the treatment of rheumatic diseases / J. P. Rhoads, A. S. Major, J. C. Rathmell // *Nat Rev Rheumatol.* — 2017. № 13 (5). — P. 313–320.

277. Ridker, P. M. Canakinumab for Residual Inflammatory Risk / P. M. Ridker // *Eur Heart J.* — 2017. — № 38 (48). — P. 3545–3548.

278. Ridker, P. M. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker [et al] // *N Engl J Med.* — 2017. — № 377. — P. 1119.

279. Ridker, Paul M. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease / Paul M. Ridker [et al] // *Circulation.* — 1998. — № 97.5. — P. 425–428.

280. Rincón, del I. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis / Rincón del I. [et al] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — № 52(11). — P. 3413–3423.

281. Rincón, del I. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Rincón del I. [et al] // *Ann Rheum Dis.* — 2015. — № 74 (6). — P. 1118–1123.

282. Robertson, A. K. T cells in atherogenesis: For better or for worse? / A. K. Robertson, G. K. Hansson // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* — 2006. — № 26. — P. 2421–2432.

283. Rollefstad, S. Association of Chest Pain and Risk of Cardiovascular Disease with Coronary Atherosclerosis in Patients with Inflammatory Joint Diseases / S. Rollefstad [et al] // *Front Med (Lausanne).* — 2015. — № 2. — P. 80.

284. Ross, R. Atherosclerosis — an inflammatory disease / R. Ross // *N Engl J Med.* — 1999. — № 340. — P. 115–126.

285. Rothwell, P. M. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques / P. M. Rothwell, R. Villagra, R. Gibson, R. C. Donders, C. P. Warlow // *Lancet.* — 2000. — № 355. — P. 19–24.

286. Roy, P. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity / P. Roy, M. Orecchioni, K. Ley // *Nat Rev Immunol.* — 2022. — № 22 (4). — P. 251–265.

287. Safiri, S. Global, Regional and National Burden of Rheumatoid Arthritis 1990–2017: A Systematic analysis of The Global Burden of Disease Study 2017 / S. Safiri [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2019. — № 78. — P. 1463–1471.

288. Sage, A. P. Regulatory B cell-specific interleukin-10 is dispensable for atherosclerosis development in mice / A. P. Sage, M. Nus, L. L. Baker, A. J. Finigan, L. M. Masters, Z. Mallat // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2015. — № 35 (8). — P. 1770-1773.

289. Sagris, M. Inflammation in coronary microvascular dysfunction / M. Sagris [et al] // *Int J Mol Sci.* — 2021. — № 22. — P. 134–159.

290. Sakaguchi, M. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion / M. Sakaguchi [et al] // *Ultrasound Med Biol.* — 2003. — № 29 (3). — P. 367–371.

291. Sandoo, A. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study / A. Sandoo, G. D. Kitas, D. Carroll, J. J. Veldhuijzen van Zanten // *Arthritis Res Ther.* — 2012. — № 14. — R117.

292. Sandoo, A. Veldhuijzen van Zanten JJ., Carroll D, Kitas GD. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review / A. Sandoo, G. D. Kitas, D. Carroll, J. J. Veldhuijzen van Zanten, G. S. Metsios // *Rheumatology.* — 2011. — № 50. — P. 2125–2139.

293. Sattar, N. Explaining How “High-Grade” Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis / Naveed Sattar, David W. McCarey, Hilary Capell, Iain B. McInnes // *Circulation.* — 2003. — № 108. — P. 2957–2963.

294. Sattar, N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions / N. Sattar, E. Choi // *Ann Rheum Dis.* — 2009. — № 68. — P. 460–469.

295. Sattar, N. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions / N. Sattar, I. B. McInnes // *Curr Opin Rheumatol.* — 2005 — № 17 (3). — P. 286–292.

296. Semb, A. G. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis / A. G. Semb, E. Ikdahl, G. Wibetoe [et al] // *Nat Rev Rheumatol.* — 2020. — Vol. 16. — P. 361–379.

297. Semb, A. G. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis / A. G. Semb [et al] // *J Rheumatol.* — 2013. — № 40 (4). — P. 359–368.

298. Semb, A. G. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study / A. G. Semb [et al] // *Ann Rheum Dis.* — 2010. — № 69. — P. 1996–2001.

299. Sen, G. Cardiac manifestations of rheumatological disease: a synopsis for the cardiologist / G. Sen, P. Gordon, D. M. Sado // *Heart.* — 2021. — № 107 (14). — P. 1173–1181.

300. Shah, A. S. The Proteomic diversity of high density lipoproteins: Our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond / A. S. Shah, L. Tan, J. Lu Long, W. S. Davidson // *J Lipid Res.* — 2013. — Vol. 54, Issue 10. — P. 2575–2585.

301. Shah, F. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? / F. Shah // *Vasc Med.* — 2007. — № 12 (4). — P. 291–297.

302. Shalhoub, J. Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis / J. Shalhoub // *Stroke.* — 2011. — № 42. — P. 3634–3636.

303. Shioi, A. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression / A. Shioi, Y. Ikari // *J Atheroscler Thromb.* — 2018. — № 25. — P. 294–303.

304. Sidhu, P. S. The 26. EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications:

update 2017 (long version) / P. S. Sidhu [et al] // *Ultraschall Med.* — 2018. — № 39 (2). — P. e2-e44.

305. Sijl, van A. M. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis / A. M. van Sijl [et al] // *Seminars in arthritis and rheumatism.* — 2011. — T. 40. — №. 5. — C. 389–397.

306. Singh, G. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis / G. Singh [et al] // *J Rheumatol.* — 2003. — № 30 (4). — P. 714–719.

307. Skeoch, S. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? / S. Skeoch, I. N. Bruce // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2015. — № 11. — P. 390–400.

308. Skeoch, S. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation / S. Skeoch [et al] // *Sci Rep.* — 2017. — № 7 (1). — P. 827.

309. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis // J. S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // *Lancet.* — 2016. — № 388 (10055). — P. 2023–2038.

310. Smolen, J. S. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, G. Steiner // *Nature reviews Drug discovery.* — 2003. — T. 2, №. 6. — P. 473–488.

311. Södergren, A. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis / A. Södergren, B. Stegmayr, V. Lundberg, M. L. Ohman, S. Wållberg-Jonsson // *Ann Rheum Dis.* — 2007. — № 66 (2). — P. 263–266.

312. Sokka, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update / T. Sokka, B. Abelson, T. Pincus // *Clin Exp Rheumatol.* — 2008. — № 26. — S35–S61.

313. Solomon, D. H. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D. H. Solomon [et al] // *Circulation.* — 2003. — № 107 (9). — P. 1303–1307.

314. Solomon, D. H. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events / D. H. Solomon [et al] // *Arthritis Rheumatol.* — 2015. — № 67 (6). — P. 1449–1455.

315. Soltis, E. E. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness / E. E. Soltis, L. A. Cassis // *Clin Exp Hypertens.* — 1991. — A13. — P. 277–296.

316. Staub, D. Atherosclerotic plaque neovascularization and inflammation — is there a link? / D. Staub // *Vasa.* — 2015. — № 44 (3). — P. 163–165.

317. Sterpetti, A. V. Inflammatory cytokines and atherosclerotic plaque progression. Therapeutic implications / A. V. Sterpetti // *Curr Atheroscler Rep.* — 2020. — № 22. — P. 75.

318. Störk, S. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, populationbased cohort study / S. Störk [et al] // *Circulation.* — 2004. — № 110 (3). — P. 344–348.

319. Stride, E. Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy / E. Stride // *Cerebrovasc Dis.* — 2009. — № 27 (suppl 2). — P. 1–13.

320. Su, S. A. Interleukin-17A mediates cardiomyocyte apoptosis through Stat3-iNOS pathway / S. A. Su [et al] // *Biochim Biophys Acta.* — 2016. — № 1863 (11). — P. 2784–2794.

321. Tehan, P. E. Relationship between lower limb vascular characteristics, peripheral arterial disease and gait in rheumatoid arthritis / P. E. Tehan [et al] // *International journal of rheumatic diseases.* — 2019. — T. 22, №. 11. — P. 2017–2024.

322. Touboul, P. J. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 / P. J. Touboul [et al] // *Cerebrovas Dis.* — 2012. — № 34. — P. 2906.

323. Trevethan, R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice / R. Trevethan // *Front Public Health.* — 2017. — Vol. 5. — P. 307.

324. Tsimikas, S. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality:

results from the Bruneck study / S. Tsimikas [et al] // *Eur Heart J.* — 2009. — № 30. — P. 107–115.

325. Turesson, C. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / C. Turesson [et al] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2007. — T. 66, №. 1. — P. 70–75.

326. Udachkina, H. V. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy / H. V. Udachkina [et al] // *Rheumatol Int.* — 2018. — № 38 (2). — P. 211–217.

327. Udachkina, H. V. Dynamic of changes in coronary artery calcification in early rheumatoid arthritis patients over 18 months / H. V. Udachkina, D. S. Novikova, T. V. Popkova, I. G. Kirillova, E. I. Markelova // *Rheumatol Int.* — 2018. — № 38 (7). — P. 1217–1224.

328. Urman, A. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease / A. Urman, N. Taklalsingh, C. Sorrento, Isabel M. McFarlane // *Scifed J Cardiol.* — 2018. — № 2 (3). — 23 p.

329. Van Doornum, S., McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? / S. Van Doornum, G. McColl, I. P. Wicks // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — P. 862–873.

330. Van Lenten, B. J. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures / B. J. Van Lenten // *J Clin Invest.* — 1995. — № 96 (6). — P. 2758–2767.

331. Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (CD106): A Multifaceted Regulator of Joint Inflammation. [(accessed on 15 February 2023)] // *Arthritis Rheum.* — 2001. — № 44 (5). — P. 985–994.

332. Verhagen, S. N. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis / S. N. Verhagen, F. L. Visseren // *Atherosclerosis.* — 2011. — № 214. — P. 3–10.

333. Vijay, Nambi. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of

cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography / Vijay Nambi [et al] // *J Am Soc Echocardiogr.* — 2020. — № 33. — P. 917–933.

334. Visseren, F. L. Relation of epicardial adipose tissue radiodensity to coronary artery calcium on cardiac computed tomography in patients at high risk for cardiovascular disease / F. L. Visseren [et al] // *Am J Cardiol.* — 2017. — № 119. — P. 1359–1365.

335. Vuilleumier, N. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity / N. Vuilleumier [et al] // *Scand J Rheumatol.* — 2010. — № 39. — P. 447–453.

336. Wah-Suarez M. I. Carotid ultrasound findings in rheumatoid arthritis and control subjects: A case-control study / M. I. Wah-Suarez [et al] // *Int J Rheum Dis.* — 2019. — № 22 (1). — № 25–31.

337. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset / S. Wallberg-Jonsson, H. Johansson, M. L. Ohman, S. Rantapaa-Dahlqvist // *J Rheumatol.* — 1999. — № 26. — P. 2562–2571.

338. Wang, L. Role and mechanism of vascular cell adhesion molecule-1 in the development of rheumatoid arthritis / L. Wang [et al] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* — 2015. — T. 10, №. 3. — P. 1229–1233.

339. Watson, D. J. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database / D. J. Watson, T. Rhodes, H. A. Guess // *J Rheumatol.* — 2003. — № 30. — P. 1196–202.

340. Wibetoe, G. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis / A. G. Semb, E. Ikdahl, G. Wibetoe [et al.] // *Nat Rev Rheumatol.* — 2020. — № 16. — P. 361–379.

341. Weir-McCall, J. R. Highlights of the thirteenth annual scientific meeting of the Society of Cardiovascular Computed Tomography / J. R. Weir-McCall [et al] // *J Cardiovasc Comput Tomogr.* — 2018. — № 12. — P. 523–528.

342. Westhorpe, C. L. Endothelial cell activation promotes foam cell formation by monocytes following transendothelial migration in an in vitro model / C. L. Westhorpe [et al] // *Exp Mol Pathol.* — 2012. — № 93. — P. 220–226.

343. Why are autoimmune diseases more prevalent in women? // *Tidsskr Nor Laegeforen.* — 2017. — Vol. 137. — P. 866–868.

344. Widdifield, J. P. J. Causes of death in rheumatoid arthritis: How do they compare to the general population? / J. P. J. Widdifield, A. Huang, S. Bernatsky // *Arthritis Care and Research.* — 2018. — № 70 (12). — P. 1748–1755.

345. Williams, M. C. Coronary CT angi-ography and 5-year risk of myocardial infarction / SCOT-HEART Investigators, M. C. Williams // *N Engl J Med.* — 2018. — № 379. — P. 924–933.

346. Xinping, Zhang. Strategies for visualizing inflammation / Xinping Zhang, Xiaoyang Liu, Yuxin Guo, Fu-Gen Wu // *View.* — 2021. — Vol. 2, Iss: 1. — P. 20200025.

347. Yamada, H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease / H. Yamada // *J Inflamm Res.* — 2010. — № 3. — P. 33–44.

348. Yelin, E. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Group / E. Yelin, L. F. Callahan // *Arthritis Rheum.* — 1995. — № 38. — P. 1351–1362.

349. Yosino, T. Elevated levels of resistin, leptin and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis / T. Yosino [et al] // *Intern Med.* — 2011. — № 50. — P. 269–275.

350. Yvan-Charvet, L. Cholesterol, inflammation and innate immunity / L. Yvan-Charvet, A. R. Tall // *Nat Rev Immunol.* — 2015. — № 15 (2). — P. 104–116.

351. Ziad, Mallat. Current understanding and management of cardiovascular involvement in rheumatic immune-mediated inflammatory diseases / Maya H. Buch, Ziad Mallat, Marc R. Dweck, Jason M. Tarkin, Declan P. O'Regan, Vanessa Ferreira,

Taryn Youngstein & Sven Plein // *Nature reviews rheumatology*. — 2024. — № 20. — P. 614–634.

352. Zegkos, T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps / T. Zegkos, G. Kitas, T. Dimitroulas // *Ther Adv Musculoskelet Dis*. — 2016. — № 8 (3). — P. 86–101.

353. Zhang, J. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / J. Zhang [et al] // *Ann Rheum Dis*. — 2014. — № 73. — P. 1301.

354. Zhou, Y. An assessment of the vulnerability of carotid plaques: a comparative study between intraplaque neovascularization and plaque echogenicity / Y. Zhou [et al] // *BMC Med Imaging*. — 2013. — № 13. — P. 13.

355. Zink, A. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis — results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers / A. Zink, J. Braun, J. Listing, J. Wollenhaupt // *J Rheumatol*. — 2000. — № 27. — P. 613–622.

356. Zou K. Risk of cardiovascular disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study based on hospital medical records in 10 years / K. Zou [et al] // *PLoS One*. — 2017. — № 12. — P. e0180376.

357. Zúñiga L. A. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity / L. A. Zúñiga [et al] // *J Immunol*. — 2010. — № 185 (11). — P. 6947–6959.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Информированные согласия

1. Информированное согласие на проведение ультразвукового исследования сосудов с внутривенным введением ультразвукового контрастного препарата

Уважаемый пациент!

Вам предлагается проведение ультразвукового исследования сосудов с внутривенным введением контрастного препарата для ультразвуковых исследований на основе гексафторида серы, представляющего собой суспензию микропузырьков, заполненных инертным нетоксичным газом.

Применение контрастного вещества позволяет значительно повысить информативность ультразвукового исследования сосудов, избежать ошибок в постановке диагноза.

Дуплексное сканирование (ДС) сосудов — высокоинформативное, неинвазивное ультразвуковое диагностическое исследование сосудов, не связанное с вредным воздействием на организм. Дуплексное сканирование сосудов позволяет определить наличие атеросклеротических бляшек, степень стеноза сосуда, ультразвуковую структуру бляшки. По сравнению со стандартным ДС, применение контрастного усиления способствует улучшению визуализации границы раздела стенки артерии-сосуд, повышая точность определения степени стеноза, увеличивая возможность выявления изъязвления поверхности бляшки, позволяет оценивать неососуды в теле бляшки, указывающие на ее нестабильность. Процедура ДС с констатированием не является обременительной, ее длительность не превышает длительности стандартного ультразвукового исследования сосудов.

Исследование проводится в специально оборудованном процедурном кабинете.

Для повышения информативности метода и постановки правильного диагноза будет использован ультразвуковой контрастный препарат, вводимый в

периферическую вену через катетер врачами, имеющими опыт проведения диагностических ультразвуковых исследований. Однократно вводимая доза контрастного препарата составляет 2,4 мл, максимальная доза 4,8 мл. Ультразвуковые контрастные вещества высоко безопасны, характеризуются низкой частотой нежелательных эффектов и в течение нескольких минут полностью выводятся из организма с выдыхаемым воздухом. Это вещество состоит из микроскопических пузырьков гексафторида серы, инертного нетоксичного газа, не вступающего во взаимодействие с тканями организма. Используемое в клинической практике контрастное вещество в большинстве случаев хорошо переносится нашими пациентами. В редких случаях возможно возникновение нежелательной реакции на введение контрастного вещества, не требующих лечения, в виде головной боли и тошноты (2,3%), ограниченных кожных реакций в месте инъекции, включая кровоподтеки, чувство жжения, парестезии (1,7%) и локальные болезненные ощущения (1,4%). В очень редких случаях (от 0,01 до 0,1%) у пациента могут возникнуть: нечеткость зрения, головокружения, боли в животе, боли в области спины, гипергликемия, зуд или эритематозная сыпь, снижение артериального давления. Наш медицинский персонал подготовлен к подобным ситуациям и сможет вовремя и в достаточном объеме оказать Вам необходимую помощь.

До проведения исследования, необходимо чтобы Вы сообщили персоналу, проводящему исследование, следующую информацию о себе:

ВОПРОС: Да Нет

1. Имеются ли у Вас аллергические реакции на лекарства. Если да, то на какие виды лекарств?

2. Имеется ли у Вас тяжелая форма легочной гипертензии (легочное артериальное давление более 90 мм рт.ст.)?

3. Были ли у Вас за последние 7 дней: острый коронарный синдром, включая острый инфаркт миокарда, нестабильная ишемическая болезнь сердца, ухудшение показателей ЭКГ, лабораторных или клинических показателей?

4. Переносили ли Вы острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес.?

5. Имеется ли у Вас острая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по NYHA), тяжелая аритмия?

6. Есть ли у вас неконтролируемая форма артериальной гипертензии?

7. Имеется ли у Вас беременность, период грудного вскармливания?

Если вы можете отнести себя к одной из вышеперечисленных групп пациентов, пожалуйста, сообщите об этом врачу-исследователю.

На протяжении всего исследования регистрируется ЭКГ, все исследование записывается на электронный носитель.

Я, _____

(Ф.И.О. пациента / законного представителя)

настоящим подтверждаю, что в соответствии со статьей 20 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», в соответствии с моей волей, в доступной для меня форме, проинформирован(а) о технике проведения процедуры, возможными осложнениями и способами их лечения. На все поставленные вопросы я получил(а) исчерпывающие ответы и даю свое добровольное согласие на проведение дуплексного сканирования сосудов с внутривенным введением ультразвукового контрастного препарата.

Подпись: _____ Дата: «_____» _____ 20____ года.

(реквизиты документа пациента / законного представителя)

_____, _____
(Ф.И.О. лечащего врача)

(подпись)

2. Информация для пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании НИОКТР № 26 «Разработка методов диагностики сердечно-сосудистой патологии для снижения риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите».

Информация об исследовании, пользе и потенциальном риске

Вам предлагается принять участие в клиническом исследовании, целью которого является разработка методов диагностики сердечно-сосудистой патологии при ревматоидном артрите с учетом особенностей заболевания и определения значения специфических, связанных с болезнью, и традиционных факторов риска в развитии и прогрессировании атеросклероза; оценка роли противовоспалительной и антиревматической терапии в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите. В ходе исследования Вам будет проводиться ряд лабораторно-инструментальных обследований.

Лабораторные обследования: общий анализ крови с оценкой СОЭ; биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, КФК, общий белок, креатинин, мочевины, холестерин общий, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, вчСРБ), а также определение ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-1, ФНО α .

Инструментальные обследования: ультразвуковое исследование сонных артерий в том числе с внутривенным введением ультразвукового контрастного препарата; мультиспиральная компьютерная томография (далее «МСКТ») с контрастированием коронарных артерий, с определением индекса убывания периваскулярного жира, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (далее «ОЭКТ») миокарда с нагрузкой и в покое.

Участие в исследовании сопряжено с незначительным риском осложнений.

1. Связанные с процедурой взятия образца крови - боль, жжение в месте прокола иглой, обморок. Анализ крови будет браться утром натощак после голодания в течение 12 часов, возможен прием утренних медикаментов и воды. Объем венозной крови для анализов составляет около 35 мл.

2. Лучевая нагрузка при МСКТ зависит от конституциональных особенностей обследуемого, а также от цели выполняемого исследования. В целях получения диагностически значимого изображения используют контрастные препараты, вводимые в периферическую вену. Используемое в клинической практике «неионное» контрастное вещество (Омнипак, Визипак, Ультравист, Оптирей) в большинстве случаев хорошо переносится пациентами. Однако, как и при любой внутривенной инъекции могут возникнуть осложнения, такие как повреждение нерва, артерии или вены, а также аллергическая реакция на вводимое вещество. У пациентов возможно появление незначительной реакции на внутривенное введение контрастного препарата в виде чихания и крапивницы. В редких случаях могут возникнуть более тяжелые реакции на внутривенное введение контрастного препарата. Наши врачи и медперсонал подготовлены к таким ситуациям и смогут вовремя и в достаточном объеме оказать помощь пациенту. Пациентам, имеющим в анамнезе реакции легкой или средней степени тяжести на контрастные препараты (тошнота, рвота, крапивница, кожный зуд, бронхоспазм, отек Квинке, брадикардия), а также пациентам, страдающим контролируемой бронхиальной астмой или аллергическими заболеваниями, может быть назначена премедикация (метилпреднизолон 32 мг per os за 12 и 2 часа, антигистаминный препарат за 1 час до исследования с внутривенным контрастированием). За 24 часа до исследования с внутривенным контрастированием необходимо отменить нефротоксические препараты (диуретики, метформин, глюкофаж, нестероидные противовоспалительные препараты, такие как вольтарен, ибупрофен, индометацин, диклофенак, целекоксиб, мовалис, кетанол, нимесулид, нуروفен и др.).

3. Во время пробы ОЭКТ миокарда с нагрузкой и в покое будет оцениваться физическая работоспособность, Вам будет введен внутривенно радиофармацевтический препарат (РФП), состоящий из двух частей. Одна часть – фармакологическая, она позволяет избирательно накапливаться препарату в изучаемом органе или системе, а изотопная его составляющая обеспечивает визуализацию исследуемого органа\системы. По интенсивности накопления

и / или скорости транзита препарата через изучаемый орган / систему делается вывод о функциональном состоянии изучаемого органа / системы. В целях предосторожности и безопасности при проведении обследования будут постоянно регистрироваться электрокардиограмма, частота пульса и артериальное давление. Причиной прекращения теста могут явиться симптомы, такие как усталость, одышка, дискомфорт в области грудной клетки и т. д., а также патологические отклонения ряда показателей, контролируемых медицинским персоналом. Риск нагрузочной пробы минимален, однако могут появиться нарушения ритма сердца, развитие болевого приступа. Медицинский персонал будет постоянно присутствовать во время пробы и в случае необходимости окажет вовремя необходимую помощь. Данное исследование сопряжено с определенной контролируемой физической нагрузкой и лучевой нагрузкой, с эффективной дозой облучения не превышающей 30 мЗв.

Подписывая данный документ, Вы подтверждаете, что Вас информировали о сути Вашего заболевания, планируемых диагностических и лечебных процедурах, возможных неудобствах, риске и осложнениях, которые могут возникнуть в ходе проведения исследования.

Ф.И.О. пациента

подпись

дата

Противопоказаний для включения в исследование нет.

Ф.И.О. врача

подпись

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**
 НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2820216

**Способ определения плотности периваскулярной
жировой ткани по данным мультиспиральной
компьютерной томографии**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный Медицинский Исследовательский
Центр Кардиологии имени академика Е.И. Чазова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ
"НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова" Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Гаман Светлана Александровна (RU), Фомичева Ольга
Аркадьевна (RU), Карпов Юрий Александрович (RU), Терновой
Сергей Константинович (RU)*

Заявка № **2023118865**

Приоритет изобретения **17 июля 2023 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **30 мая 2024 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **17 июля 2043 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов

