*На правах рукописи*

**УДАЧКИНА**

**Елена Васильевна**

**ВКЛАД РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И  
ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ В РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ И КАЛЬЦИНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.22 – Ревматология

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

|  |  |
| --- | --- |
| **Научный руководитель:** | **Новикова Диана Сергеевна,**  доктор медицинских наук. |
| **Официальные оппоненты:** | **Князева Лариса Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.  **Ежов Марат Владиславович**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России. |
| **Ведущая организация:** | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. |

Защита диссертации состоится «24» мая 2019 г. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А) и на сайте [www.rheumatolog.su](http://www.rheumatolog.su).

*Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_ 2019 г.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ученый секретарь  диссертационного совета  кандидат медицинских наук | H:\elena\Загрузки\Новый документ 2019-03-13 09.39.19_1.jpg | И. С. Дыдыкина |

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы.** Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). Ведущую роль в этом играет ускоренное развитие атеросклероза под действием традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и воспаления (Solomon D. H., 2006 г.; Насонов Е. Л., 2008 г.; Попкова Т. В.; 2010 г.). Широко применяемые в общей популяции инструменты оценки ССР, в том числе шкала SCORE, у больных РА могут его недооценивать (Peters M. J., 2010 г.). Для более точной оценки ССР у больных РА требуется проведение дополнительных методов обследования, позволяющих выявлять изменения в сердечно-сосудистой системе на субклинической стадии. К таким методам относятся дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий (СА) и исследование коронарного кальциноза с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) СА, наличие атеросклеротических бляшек (АТБ) в СА и кальциноза коронарных артерий (ККА) являются независимыми предикторами ССЗ и их осложнений, как в общей популяции (Gepner A. D., 2015 г.; Madhavan M. V., 2014 г.), так и у больных РА (Yiu K. H., 2012 г.; Ikdahl E., 2016 г.). По результатам мета-анализа ТИМ СА и частота АТБ СА у больных РА выше, чем среди населения в целом (Ambrosino P., 2015 г.). Это касается и частоты ККА, которая независимо от социально-демографических факторов и ТФР ССЗ достоверно выше среди пациентов с РА (Giles J. T., 2009 г.; Paccou J., 2014 г.).

Высокая активность РА ассоциируется с увеличением ССР (Myasoedova E., 2011 г.). По данным мета-анализа, подавление активности РА ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и метотрексатом (МТ) ассоциируется со снижением риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений на 30% и 28% соответственно (Roubille C., 2015 г.). Риск острого коронарного синдрома у пациентов с ранним РА остается выше, чем в общей популяции, несмотря на улучшение контроля активности болезни (Holmqvist M., 2018 г.).

**Степень разработанности темы.** Данные о влиянии противоревматической терапии на ТИМ СА разнятся. Имеются сообщения, что активное лечение раннего РА в течение 1 года сопровождается уменьшением ТИМ СА (Georgiadis A., 2008 г.; Guin A., 2013 г.). В 2016 г. Raczkiewicz A. и соавт. напротив, выявили быстрое увеличение ТИМ СА у больных РА, несмотря на терапию, проводимую по принципу стратегии «лечение до достижения цели». В одномоментных исследованиях показано, что терапия МТ, ингибиторами ФНО-α у больных РА ассоциируется с меньшей частотой ККА (Paccou J., 2014 г.; Karpouzas G. A., 2011 г.). Проспективных работ, посвященных изучению ККА у больных ранним РА с высокой и умеренной активностью заболевания, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ранее не проводилось.

**Цель:** оценить вклад раннего РА и противоревматической терапии,проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели» в течение 18 месяцев, на атеросклероз сонных и кальциноз коронарных артерий.

**Задачи исследования:**

1.Изучить частоту атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов.

2. Определить динамику изменения показателей атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА по итогам 18-месячной противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели».

3. Оценить липидный профиль у больных ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов и динамику его изменения на фоне лечения.

4. Проанализировать течение атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА в зависимости от наличия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, достижения ремиссии заболевания по шкале DAS28(СОЭ), вида противоревматической терапии.

**Научная новизна:** впервые в России получены данные о частоте атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, нецелевого уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов. Описаны клинические типы дислипидемии у больных ранним РА. Определено значение дуплексного сканирования сонных артерий и исследования кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных РА. Получены данные о динамике атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий на фоне противоревматической терапии, проводимой согласно стратегии «лечение до достижения цели». Выделены факторы, ассоциирующиеся с наличием и прогрессированием атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у пациентов с РА.

**Практическая значимость.** Результаты проведенной работы позволили выделить факторы, ассоциирующиеся с наличием атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, и сформулировать рекомендации по использованию дуплексного сканирования сонных артерий и исследованию кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии у больных ранним РА. Показано, что применение данных методик у пациентов с РА позволяет значительно улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска, в более ранние сроки начать мероприятия по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, помогает мотивировать пациента к модификации образа жизни и контролю артериального давления. Установлено, что предикторами прогрессирования атеросклероза сосудов являются высокая кумулятивная воспалительная нагрузка, оцененная по уровню СРБ, и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Раннее назначение эффективной противоревматической терапии позволяет уменьшить кумулятивную воспалительную нагрузку, способствует повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности.

**Методология и методы исследования.** Для решения поставленных задач использовалась система руководящих принципов, способов и приемов организации и построения теоретической и практической деятельности диссертационного исследования. В качестве основных методов теоретического познания использовались статистические и сравнительные методы. Основным эмпирическим методом было наблюдение. Работа основана на изучении материалов исследований, посвященных дуплексному сканированию СА и оценке коронарного кальциноза с помощью МСКТ при РА.

В открытое проспективное, нерандомизированное, обсервационное исследование вошли пациенты, отвечающие **критериям включения:** возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз РА (критерии ACR/EULAR, 2010 г.); длительность заболевания менее 12 месяцев; позитивность по РФ и/или АЦЦП; умеренная или высокая активность заболевания; отсутствие предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или глюкокортикоидами. Всем пациентам проведено обследование по стандартам, рекомендованным ассоциацией ревматологов России (2004 г.). Оценку активности РА, определение уровня СРБ, СОЭ проводили при включении в исследование и далее каждые 12 недель. Уровень IgM РФ, АЦЦП определялся при включении в исследование. Уровень клинических, биохимических показателей крови определяли унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – канд. биол. наук Л. Н. Кашникова. Иммунологическое исследование крови проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – д-р мед. наук Е. Н. Александрова.

В исследование включено 74 пациента с ранним РА, из них 54 (73%) женщины (Таблица 1). Медиана (Ме) возраста составила 56 лет, Ме длительности РА – 6 месяцев, Ме DAS28 (СОЭ) – 5,4.

**Таблица 1** – Клинико-инструментальные характеристики больных ранним РА, включенных в исследование (n = 74)

|  |  |
| --- | --- |
| *Показатель* | *Значение* |
| Возраст (годы), Ме [ИР] | 56 [46; 61] |
| Женщины, n (%) | 54 (73) |
| Длительность РА (месяцы), Ме [ИР] | 6 [4; 8] |
| Рентгенологическая стадия РА, n (%): |  |
| I | 13 (17,6) |
| II | 56 (75,7) |
| III | 5 (6,7) |
| IV | 0 (0) |
| DAS28 (СОЭ), Ме [ИР] | 5,4 [4,9; 6,0] |
| Индекс HAQ (баллы), Ме [ИР] | 1,69 [0,75; 2,4] |
| IgM РФ, n (%) | 65 (88) |
| АЦЦП (+), n (%) | 74 (100) |

*Примечание*:Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах (25-й; 75-й перцентиль).

Исходно всем пациентам назначалась монотерапия MT в дозе 10 мг в неделю подкожно с быстрой эскалацией до 25–30 мг в неделю. При отсутствии ремиссии или низкой активности РА через 12 недель к MT добавляли ингибитор ФНО-α или абатацепт. При отсутствии ремиссии или низкой активности через 6 месяцев лечения проводилась смена генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). В случае сохранения ремиссии более 6 месяцев, терапия ГИБП завершалась или проводилось снижение дозы препарата. К 18 месяцу лечения на монотерапии МТ находилось 47,3% пациентов, на комбинированной терапии МТ+ГИБП – 52,7% пациентов (ингибитор ФНО-α: адалимумаб – 19 пациентов, цертолизумаб пэгол – 5, инфликсимаб – 1; абатацепт – 12; ритуксимаб – 2).

Через 6 месяцев лечения выявлено достоверное снижение DAS28(СОЭ), СОЭ, уровня СРБ (p < 0,05). Ме среднего (ср) уровня СРБ за 18 месяцев составила 12,3 мг/л, Ме DAS28(СОЭ)ср – 3,81. Через 18 месяцев лечения ремиссия РА отмечалась у 42% пациентов, низкая активность РА – в 16,2% случаев.

Все пациенты были проконсультированы кардиологом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при включении в исследование и через 6 и 18 месяцев лечения. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертензию (АГ) диагностировали согласно российским рекомендациям (РКО, 2008 г. и РКО, 2010 г., соответственно). Индекс массы тела рассчитан по формуле: массы тела (кг) / рост (м2). Абдоминальное ожирение регистрировали при обхвате талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см. Всем пациентам определялся суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ с помощью калькулятора SCORE для стран с высоким риском ССЗ (с учетом уровня ХС ЛВП). Полученный результат умножался на поправочный коэффициент 1,5 (mSCORE). Пациенты с ИБС, сахарным диабетом 2-го типа (СД) были отнесены к категории очень высокого ССР; с АСА со стенозом 20–49%, выраженным ККА (кальциевый индекс (КИ) выше 75 перцентиля для соответствующего пола и возраста в общей популяции или более 300 Ед) – к категории высокого ССР.

Дуплексное сканирование СА выполнено всем пациентам при включении в исследование и после 18 месяцев лечения (лаборатория инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – канд. мед. наук А. В. Волков). Использовался линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, ультразвуковой аппарат Voluson 730 Expert (Австрия). Измерение ТИМ проводилось билатерально в трех точках в местах без АТБ: 1-я точка – общая СА, 10 мм до луковицы; 2-я точка – 5–10 мм краниальнее начала луковицы; 3-я точка – внутренняя СА, 10 мм после разветвления. Рассчитывали среднее арифметическое значение ТИМср с каждой стороны (мм). Также учитывалось максимальное значение ТИМмакс с каждой стороны. Утолщение комплекса интима-медиа регистрировали при ТИМ ≥ 0,9 мм. АСА регистрировали при обнаружении АТБ в местах доступных визуализации. Критерием АТБ СА являлось локальное утолщение ТИМ СА > 50% в сравнении с окружающими участками или > 1,5 мм с протрузией в сторону просвета сосуда (2011 г.). Динамика АСА оценивалась по факту появления новых АТБ СА.

Всем пациентам исходно и после 18 месяцев лечения выполнено исследование ККА методом МСКТ в лаборатории лучевой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – д-р мед. наук А. В. Смирнов. Использовался 32-спиральный КТ-сканер (GE Light Speed VST Pro 32, США). Значения КИ, массы (Ca масса) и объема (Са объем) коронарного кальция определялись стандартными методами с использованием выделенной рабочей станции (GE Windows Advantage, v.4.5) (Agatston A. S., 1990 г.). Учитывалась сумма значений показателей ККА от каждого поражения во всех коронарных артериях. Для определения коронарного возраста и сопоставления полученного для каждого пациента значения КИ с поло-возрастными референсными значениями использовали калькулятор MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

Определение уровня липидов крови проводилось всем пациентам исходно, через 6 и 18 месяцев лечения. Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли колориметрически, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – гомогенным энзиматическим колориметрическим методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – количественным фотометрическим методом (Roche, Швейцария). Индекс атерогенности рассчитан по формуле: (ОХС – ХС ЛВП) / ХС ЛВП. Состояние дислипидемии регистрировали при отклонении значения какого-либо липидного параметра от уровня, рекомендованного для российской популяции (2012 г.). Индивидуальные оптимальные значения липидных параметров определялись для каждого пациента с учетом суммарного ССР (РКО, 2012 г.). При включении в исследование и далее не реже 1 раза в 12 недель проводилось исследование уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, а при наличии терапии статинами также и креатинфосфокиназы, кинетическим методом (Cobas Integra, Roche, Швейцария).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью SPSS15. Распределение анализируемых показателей описывалось посредством Ме с интерквартильным размахом (ИР). Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Манна – Уитни или Краскела – Уоллеса. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки), использовался критерий Вилкоксона. При сравнении между группами частот дискретных параметров использовался критерий χ2 «хи-квадрат». Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при p < 0,05. Для выделения предикторов прогрессирования АСА применялась пошаговая логистическая регрессия методом Вальда. Для показателей липидного спектра, DAS28 (СОЭ), уровня СРБ рассчитано среднее арифметическое от их значений, полученных на момент включения в исследование, через 6 и 18 месяцев лечения.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. При раннем РА до назначения противоревматической терапии наблюдается высокая частота атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий. Выраженность кальциноза коронарных артерий выше, чем в общей популяции.

2. Проведение дуплексного сканирования сонных артерий у больных ранним РА позволяет добиться значительного улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска в данной когорте пациентов.

3. У больных ранним РА отмечается значимое прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий в течение 18 месяцев, несмотря на проведение противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели». Среднегодовое прогрессирование кальциноза коронарных артерий у пациентов с ранним РА превышает данный показатель в общей популяции.

4. Независимым предиктором прогрессирования атеросклероза сонных артерий у больных ранним РА является кумулятивная воспалительная нагрузка, рассчитанная как средний уровень СРБ за период болезни, и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности.

**Конкретное участие автора в получении научных результатов.** Автором проведен анализ данных специальной литературы, посвященных теме исследования. Совместно с научным руководителем диссертантом была сформулирована цель исследования, определены задачи, разработан план исследования, в соответствии с которым проведен набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов. Автором освоена методика исследования кальциноза коронарных артерий с помощью МСКТ, разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Под руководством старшего научного сотрудника отдела информационных технологий ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой кандидата физико-математических наук С. И. Глуховой произведен статистический анализ. На основе полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты данной работы, проведенной в рамках научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (регистрационный номер ГР 01200907561 ГЗ 0514-2014-0003), внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, используются при чтении лекций для врачей.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ: 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 2 статьи в зарубежных журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, 1 тезисы в материалах международной научной конференции.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на симпозиуме международного общества по изучению атеросклероза (Санкт-Петербург, 2016 г.), ежегодном конгрессе европейского общества кардиологической радиологии (Краков, Польша, 2017 г.), московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017 г.), ежегодных форумах кардиологов и терапевтов (Москва, 2017–2018 гг.), научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов – науке» в рамках XVII Всероссийской Школы ревматологов имени академика В.А. Насоновой (Москва, 2018 г.), российском конгрессе кардиологов (Москва, 2018 г.), IV Евразийском конгрессе ревматологов (награждена дипломом победителя конкурса за лучший научный доклад) (Москва, 2018г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 17 апреля 2018 года. Проведение исследования одобрено комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 111 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение), выводов, практических рекомендация и библиографического списка, включающего 14 отечественных и 230 зарубежных источников. Диссертация содержит 16 таблиц и 35 рисунка.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

*ТФР ССЗ и проводимая терапия.*Исходно у больных ранним РА выявлена высокая частота АГ, абдоминального ожирения, дислипидемии (Таблица 2).

**Таблица 2 –** Традиционные факторы риска и сердечно-сосудистые заболевания, выявленные на момент включения в исследование (n = 74)

|  |  |
| --- | --- |
| *Показатель* | *Значение* |
| Индекс массы тела (кг/м2), Ме [ИР] | 25,9 [22,8; 30,8] |
| Абдоминальное ожирение, n (%) | 49 (66,2) |
| Менопауза, n (%) | 38/54 (70,4) |
| Курение, n (%) | 15 (20,3) |
| CАД (ммHg), Ме [ИР] | 123 [110; 140] |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 46 (62,2) |
| Дислипидемия, n (%) | 46 (62,2) |
| Сахарный диабет 2-го типа, n (%) | 5 (6,8) |
| ИБС, n (%) | 12 (16,2) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 2 (2,7) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%) | 0 (0,0) |
| Хроническая болезнь почек 3-й стадии и более (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м2) | 0 (0,0) |

У 68,9% пациентов проводилась терапия сердечно-сосудистыми препаратами. Значимого изменения уровня АД в динамике не зарегистрировано. На момент включения в исследование статины принимали 4 (5,4%) пациентов. После включения в исследование терапия статинами была рекомендована 63,5% больным ранним РА (47 пациентов с высоким и очень высоким ССР). В течение первых 6 месяцев наблюдения статины принимали 25 (33,8%) пациентов. С 6-го месяца лечения их число увеличилось до 34 (46%) человек (Ме дозы аторвастатина и розувастатина 10 мг/сутки). К 18-му месяцу наблюдения из 47 больных РА, кому был рекомендован прием статинов, 32% пациентов их не принимали.

*АСА у больных ранним РА до назначения терапии БПВП.*Исходно среди больных ранним РА Ме ТИМмакс СА находилась на верхней границе нормальных значений (слева – 0,90 [0,76; 1,00] мм; справа – 0,85 [0,73; 0,94] мм), утолщение комплекса интима-медиа СА выявлено у 38 (51,4%) пациентов, из них двое были моложе 45 лет. У больных ранним РА (n = 74) АСА выявлен у 41 (55,4%) пациента, из них трое были моложе 45 лет. Случаев АСА со стенозированием просвета артерии на 50% и более не зарегистрировано. Частота случаев увеличения ТИМ среди больных ранним РА значительно превышает таковую в российской популяции (51,4% и 5% соответственно) при сопоставимой частоте АСА (55,4% и 59% соответственно) (Бойцов С. А., 2012).

*ККА у больных ранним РА до назначения терапии БПВП.*Среди пациентов с ранним РА (n = 74) ККА был выявлен у 34 (46%). Ни у одного пациента моложе 45 лет (n = 16) ККА не обнаружено. Доля пациентов с КИ > 0 среди больных РА старше 45 лет (n = 58, Ме возраста 57 лет) составила 59% (Ме КИ=77 [36; 304] Ед; Ме Са массы=8 [4; 43] мг; Ме Са объема=31 [10; 118] мм3). Среди пациентов с РА старше 45 лет без ИБС (бессимптомные) частота ККА составила 48%, у пациентов с ИБС – 100%. В исследовании Chung C.P. и соавт. (2005 г.), в которое в том числе включались пациенты с ИБС, ККА был диагностирован у 42,9% больных ранним РА. Различия в частоте ККА могут быть связаны с более неблагоприятным иммуновоспалительным статусом больных РА, включенных в наше исследование и с тем, что обследованные нами пациенты были старше.

Среди больных ранним РА с исходным ККА у 25 (73,5%) пациентов КИ был выше 75 перцентиля поло-возрастных референсных значений для общей популяции, у 8 (23,5%) – более 300 Ед. У пациентов с ИБС коронарный возраст был выше, чем у бессимптомных пациентов с ККА, в обеих подгруппах он на 12 и 9 лет, соответственно, превышал фактический (p < 0,05).

*Влияние результатов дуплексного сканирования СА и исследования ККА методом МСКТ на стратификацию ССР у больных ранним РА.*После стратификации ССР по шкале mSCORE и учета анамнеза ИБС, СД, большинство включенных в исследование больных ранним РА (67,5%) отнесены к категории низкого и среднего ССР (Рисунок 1а). После проведения дуплексного сканирования СА и исследования ККА 25 пациентов были переведены в категорию высокого ССР (Рисунок 1б и 1в). Таким образом, после применения шкалы mSCORE и учета анамнеза ССР был недооценен в 34% случаев. Среди пациентов без ССЗ применение шкалы mSCORE недооценило ССР в 44% (у 25 из 57 пациентов). Частота реклассификации пациентов в группу высокого ССР при дуплексном сканировании СА выше, чем при исследовании ККА (p = 0,059). Проведение дуплексного сканирования СА и исследования ККА привело к увеличению в 6 раз доли пациентов с абсолютными показаниями к назначению статинов (5/7 и 30/32 пациентов до и после обследования, соответственно).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| рис9-1 | рис9-2 | рис9-3 |
| (**а**) mSCORE и анамнез | (**б**) После поправки на АСА | (**в**) После поправки на ККА |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Низкий ССР |  | Средний ССР |  | Высокий ССР |  | Очень высокий ССР |

**Рисунок 1** *–* Результаты стратификации ССР у больных ранним РА до начала противоревматического лечения (n = 74)

*Динамика изменения ТИМ СА и АСА у больных ранним РА на фоне терапии.*Через 18 месяцев лечения значимого изменения ТИМ СА не выявлено (Таблица 3).

**Таблица 3 –** Результаты дуплексного сканирования СА исходно и после 18 месяцев лечения

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Исходно* | *Через 18 месяцев* | *Р* |
| ТИМмакс справа (мм), Ме [ИР] | 0,85 [0,73; 0,94] | 0,85 [0,72; 0,93] | p > 0,05 |
| ТИМмакс слева (мм), Ме [ИР] | 0,90 [0,76; 1,00] | 0,88 [0,76; 1,00] | p > 0,05 |
| Утолщение комплекса интима-медиа, n (%) | 38 (51,4) | 35 (47,3) | p > 0,05 |

Среди 33 больных ранним РА, не имевших признаков АСА на момент включения, у 8 (24,2%) пациентов были выявлены АТБ (p < 0,05). Среди больных ранним РА с исходным АСА (n = 41) увеличение количества АТБ зарегистрировано у 19 (46,3%) пациентов (p < 0,05).

*Динамика изменения показателей ККА у больных ранним РА на фоне терапии.*Через 18 месяцев лечения зарегистрировано достоверное увеличение значений КИ, Са массы, Са объема (p < 0,01). Среди пациентов моложе 45 лет не было выявлено ни одного случая ККА. Через 18 месяцев у 4 (16,7%) из 24 пациентов старше 45 лет без исходного ККА выявлен ККА. Показатели ККА увеличились у 82,4% пациентов с исходным ККА: среди бессимптомных пациентов у 86,4%, среди больных ИБС у 75% (Таблица 4).

**Таблица 4 –** Изменение показателей ККА у пациентов с исходным ККА

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Показатель* | *Бессимптомные пациенты (n = 22)* | | *Пациенты с ИБС (n = 12)* | |
| исходно | 18 месяцев | исходно | 18 месяцев |
| КИ (Ед), Ме [ИР] | 55,0 [33,0; 142,0] | 75,0 [53,0; 142,0]\*\* | 304,0 [49,0; 605,0] | 330,0  [65,0; 653,0]\* |
| Са масса (мг), Ме [ИР] | 8,0 [3,0; 15,0] | 11,0 [7,0; 19,0]\*\* | 38,0 [8,0; 39,00] | 52,0  [8,0; 93,0]\* |
| Са объем (мм3), Ме [ИР] | 25,0 [7,0; 51,0] | 35,0 [23,0; 56,0]\*\* | 110,0 [20,0; 206,0] | 118,0 [30,0; 254,0]\* |

*Примечание*: \* – различие между значениями на момент включения в исследование и через 18 месяцев после начала лечения с достоверностью p < 0,05; \*\* – различие между значениями на момент включения в исследование и после 18 месяцев лечения с достоверностью p < 0,01.

Среди пациентов с исходным ККА и ΔКИ > 0 (n = 28) среднегодовое увеличение КИ составило 21,3 Ед (13,3 Ед для женщин, 58,0 Ед для мужчин), процент среднегодового прироста КИ – 20,0% (19,8% для женщин, 37,0% для мужчин). В исследовании MESA среднегодовой прирост КИ в общей популяции среди женщин составил 14 Ед, среди мужчин – 21 Ед (Kronmal R. A., 2007 г.). У 57% пациентов с ранним РА и исходным ККА ΔКИ превысила уровень среднегодового прироста КИ в общей популяции (MESA). Темп прогрессирования ККА у больных ранним РА превышал данный показатель в общей популяции. Это согласуется с данными о прогрессировании ККА у пациентов с длительным РА (Liu J. H., 2017 г.).

*Характеристика липидного профиля у больных ранним РА.*Исходно среди больных ранним РА (n = 74) повышение уровня ОХС выявлено у 42% пациентов, гипертриглицеридемия – у 22%, повышение уровня ХС ЛНП – у 43%, снижение ХС ЛВП – у 31%. Дислипидемия наблюдалась у 46 пациентов (62,2%), из них изолированная гиперхолестеринемия – у 50%, смешанная гиперлипидемия – у 28,2%, изолированная гипертриглицеридемия – у 2,2%, изолированное снижение уровня ХС ЛВП – у 19,6%. Превышение индивидуального оптимального значения ОХС наблюдалось у 69% пациентов, ХС ЛНП – у 78,4%. Только у 12% пациентов все исследованные липидные параметры находились в диапазоне рекомендованных значений. Через 6 месяцев после начала лечения отмечалось повышение уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП (p<0,05) без дальнейшего достоверного изменения их концентрации к 18 месяцу (Таблица 5).

**Таблица 5** – Динамика изменения показателей липидного статуса (n = 74)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Показатель* | *На момент включения в исследование* | *Через 6 месяцев лечения* | *Через 18 месяцев лечения* |
| ОХС (ммоль/л), Ме [ИР] | 5,22 [4,64; 6,00] | 5,60 [4,94; 6,30]**\*** | 5,45 [4,82; 6,36] |
| ТГ (ммоль/л), Ме [ИР] | 1,13 [0,86; 1,62] | 1,10 [0,77; 1,5] | 1,00 [0,74; 1,55] |
| ХС ЛНП (ммоль/л), Ме [ИР] | 3,41 [2,84; 4,14] | 3,70 [3,00; 4,25]**\*** | 3,36 [2,85; 4,14] |
| ХС ЛВП (ммоль/л), Ме [ИР] | 1,32 [1,03; 1,62] | 1,65 [1,21; 2,00]**\*** | 1,54 [1,25; 1,90]**\*\*** |
| Индекс атерогенности, Ме [ИР] | 2,94 [2,20; 4,20] | 2,50 [1,70; 3,40]**\*** | 2,60 [1,80; 3,70]**\*\*** |
| Все липидные параметры в диапазоне рекомендованных значений, n (%) | 9 (12) | 8 (10,8) | 8 (10,8) |

*Примечание*: \* – различие между значениями на момент включения в исследование и через 6 месяцев после начала лечения (p < 0,05); \*\* – различие между значениями на момент включения в исследование и после 18 месяцев лечения (p < 0,05).

После 18 месяцев лечения отмечалось повышение концентрации ХС ЛВП и снижение индекса атерогенности (p<0,05) по сравнению с исходным уровнем. При этом количество пациентов с рекомендованным уровнем ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП на протяжении исследования значимо не изменялось. Терапия статинами в использованных дозах не привела к значимому изменению количества пациентов с целевым уровнем ОХС и ХС ЛНП. Случаев устойчивого повышения уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы выше 3 верхних границ нормы и повышения уровня общей креатинфосфокиназы выше верней границы референсных значений на протяжении исследования не зарегистрировано.

Исходно выявлена отрицательная корреляция уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и положительная корреляция индекса атерогенности с DAS28(СОЭ) и DAS28(СРБ) (r=0,4; p<0,01), уровнем СРБ (r=0,3; p<0,05). После 6 месяцев лечения ΔСРБ отрицательно коррелировала с ΔОХС, ΔХС ЛНП, ΔХС ЛВП (r=0,3; p<0,05). Более выраженное повышение уровня липидов в динамике наблюдалось при более интенсивном снижении СРБ. Через 18 месяцев уровень СРБ отрицательно коррелировал с ХС ЛВП (r=0,3; p<0,05) и положительно с индексом атерогенности (r=0,3; p<0,01). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов (Boyer J. F., 2011 г.; Chung C. P., 2012 г.).

*Факторы, ассоциирующиеся с наличием и прогрессированием АСА у больных ранним РА.*Исходно ТИМ СА положительно коррелировала с возрастом (r=0,6; p<0,01), индексом массы тела (r=0,4; p<0,01), САД и ДАД (r=0,5; p<0,01), ОХС, ТГ, ХС ЛНП (r=0,3; p<0,05). ТИМмакс и ТИМср с обеих сторон была больше у пациентов с ИБС, АГ, абдоминальным ожирением (p<0,05). Связи ТИМ с полом, курением не выявлено. Наличие АСА и количество АТБ СА положительно коррелировали с возрастом, АГ, ИБС (p<0,05). Достоверной связи ТИМ, АСА и количества АТБ, зарегистрированных на момент включения в исследование, с DAS28(СОЭ), СОЭ, СРБ не обнаружено. В работе Pereira I. A. и соавт. (2009 г.) связи между АСА и активностью РА при одномоментной оценке уровня DAS28, СОЭ, СРБ также не выявлено.

Появление новых случаев АСА (n = 8) положительно коррелировало с исходными значениями ТИМ СА, САД и ДАД, абдоминальным ожирением (p < 0,05). Больные ранним РА с исходным АСА были разделены на две группы: первая группа (n = 22) – пациенты без увеличения количества АТБ СА в динамике; вторая группа (n = 19) – пациенты, у которых количество АТБ СА через 18 месяцев терапии увеличилось. Среди больных РА с прогрессированием АСА реже отмечался исходный уровень ХС ЛНП ≥ 3,5 ммоль/л и был ниже исходный ХС ЛВП, ХС ЛВПср и ОХСср, в то время как исходные значения обхвата талии СРБ и СРБср были достоверно выше, чем у пациентов без увеличения количества АТБ в динамике (p < 0,05) (Таблица 6).

**Таблица 6** – Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия прогрессирования и без прогрессирования АСА, выявленного при включении в исследование

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Показатель* | *Пациенты без изменения количества АСА в динамике, n = 22* | *Пациенты с увеличившимся количеством АСА в динамике, n = 19* | *Р* |
| Пациенты с исходным уровнем ХС ЛНП ≥ 3,5 ммоль/л, n (%) | 10 (45,5) | 5 (26,3) | p < 0,05 |
| ОХСср (ммоль/л), Ме [ИР] | 5,70 [5,20; 6,50] | 5,30 [4,60; 5,70] | p < 0,05 |
| ХС ЛВП (ммоль/л), Ме [ИР] | 1,45 [1,20; 2,10] | 1,20 [0,90; 1,50] | p < 0,05 |
| ХС ЛВПср (ммоль/л), Ме [ИР] | 1,70 [1,40; 2,00] | 1,40 [1,10; 1,70] | p < 0,05 |
| Обхват талии (см), Ме [ИР] | 89,00 [82,00; 97,00] | 99,00 [84,00; 109,00] | p < 0,05 |
| СРБ (мг/л), Ме [ИР] | 10,80 [2,20; 23,30] | 41,10 [18,30; 90,70] | p < 0,05 |
| СРБср (мг/л), Ме [ИР] | 7,50 [2,40; 13,40] | 20,90 [10,40; 43,50] | p < 0,05 |

Указанные показатели были внесены в модель пошаговой логистической регрессии, коэффициент множественной детерминации R2 = 0,55. Полученная логистическая модель позволяет оценить риск прогрессирования АСА по следующим показателям: ХС ЛВПср отношение шансов (ОШ) = 0,051; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,003 – 0,810; p = 0,035; СРБср ОШ = 1,138, 95%-й ДИ 1,030–1,259; p = 0,011. Pope J. E. и соавт. (2016 г.) также показали, что среди показателей активности РА уровень СРБ является наиболее надежным предиктором прогрессирования АСА, в отличие от СОЭ, DAS28 (СОЭ) и DAS28 (СРБ).

Значимого влияния терапии статинами на динамику ТИМ СА и АСА не выявлено. Взаимосвязи между прогрессированием АСА (увеличение количества АТБ, ∆ количества АТБ) с исходной активностью РА (DAS28(СОЭ), СОЭ, СРБ), уровнем DAS28(СОЭ)ср, ∆DAS28(СОЭ), ∆СОЭ, ∆СРБ, ремиссией РА и низкой активности РА к 6-му и 18-му месяцам лечения, а также с видом противоревматической терапии (монотерапия МТ, МТ+ГИБП) не выявлено.

*Факторы, ассоциирующиеся с наличием, выраженностью и прогрессированием ККА у больных ранним РА.*Пациенты старше 45 лет были разделены на 3 группы: группа 1 – бессимптомные пациенты без ККА (n = 24), группа 2 – бессимптомные пациенты с ККА (n = 22), группа 3 – пациенты с ИБС (n = 12). Возраст, уровень САД, частота AГ и ТИМ СА увеличивались от группы 1 к группе 3 (p < 0,05) (Таблица 7). У бессимптомных пациентов с ККА частота АГ была в 1,6 раза выше по сравнению с бессимптомными пациентами без ККА (р < 0,05).

**Таблица 7 –** Характеристика больных ранним РА старше 45 лет в зависимости от наличия ККА и ИБС (n = 58)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Показатель* | *Группа 1. Бессимптомные пациенты без исходного ККА (n = 24)* | *Группа 2. Бессимптомные пациенты с исходным ККА (n = 22)* | *Группа 3. Пациенты  с ИБС (n = 12)* |
| *1* | *2* | *3* | *4* |
| Женщины, n (%) | 20 (83,3) | 16 (72,7) | 6 (50) |
| **Возраст (лет), Ме [ИР]** | **55 [51; 60]** | **58 [53; 63]** | **63 [57; 67]\*\*** |
| Курильщики, n (%) | 5 (20,8) | 4 (18,2) | 4 (33,3) |
| Абдоминальное ожирение, n (%) | 14 (58,3) | 18 (81,8) | 11 (91,7) |
| **САД (ммHg), Ме [ИР]** | **120 [110; 130]** | **130 [118; 145]** | **140 [123; 145]\*\*** |
| **Артериальная гипертензия, n (%)** | **13 (54,2)** | **19 (86,4)\*** | **11 (91,7)\*\*** |
| Сахарный диабет 2-го типа, n (%) | 1 (4,2) | 3 (13,6) | 1 (8,3) |
| ОХС (ммоль/л), Ме [ИР] | 5,60 [4,70;6,20] | 5,20 [4,70;6,00] | 5,20 [4,40;5,90] |
| ХС ЛНП (ммоль/л), Ме [ИР] | 3,50 [3,10; 4,40] | 3,50 [3,10; 4,00] | 3,10 [2,40; 4,00] |
| ХС ЛВП (ммоль/л), Ме [ИР] | 1,30 [1,00; 1,60] | 1,20 [0,90; 1,50] | 1,40 [1,00; 1,90] |

Продолжение таблицы 7

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *1* | *2* | *3* | *4* |
| АСА, n (%) | 13 (54,2) | 14 (63.6) | 11 (91,7) |
| **ТИМ максимальный (слева) (мм), Ме [ИР]** | **0,88 [0,80; 0,90]** | **0,93 [0,90; 1,00]** | **1,00 [0,90; 1,20]\*\*** |
| DAS28 (СОЭ), Ме [ИР] | 5,2 [4,9; 5,9] | 5,5 [5,2; 6,8] | 5,5 [4,9; 5,9] |
| СРБ (мг/л), Ме [ИР] | 25,2 [8,7; 45,2] | 38,8 [17,1; 53,7] | 18,3 [1,9; 84,5] |

*Примечание*: \* – различие между значениями в группе 1 и в группе 2 (p < 0,05); \*\* – различие между значениями тренда 3 групп больных (p < 0,05).

Выраженность ККА была значимо выше у мужчин и пациентов с ИБС (Таблица 8). Выявленная ассоциация ККА с мужским полом и наличием АГ согласуется с данными литературы (Kalra S. S., 2012 г.). Связи наличия и выраженности ККА с исходным уровнем липидов крови и активностью РА не обнаружено.

**Таблица 8 –** Выраженность ККА у больных ранним РА старше 45 лет в зависимости от пола и наличия ИБС (n = 34)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Показатель* | *Пол* | | *Наличие ИБС* | |
| Женщины  (n = 22) | Мужчины  (n = 12) | Бессимптомные пациенты (n = 22) | Пациенты с ИБС (n = 12) |
| КИ (Ед), Ме [ИР] | 55,0 [33,0; 142,0] | 304,0 [49,0; 605,0] | 55,0 [33,0;142,0] | 304,0 [49,0;605,0]\* |
| Са масса (мг), Ме [ИР] | 8,0 [3,0; 15,0] | 38,0 [8,0; 39,0] | 25,0 [7,0;51,0] | 110,0 [20,0;206,0]\* |
| Са объем (мм3), Ме [ИР] | 25,0 [7,0; 51,0] | 110,0 [20,0; 206,0] | 8,0 [3,0;15,0] | 38,0 [8,0;39,0]\* |

*Примечание*: \* – различия в показателях в зависимости от наличия ИБС с достоверностью p < 0,05.

Среди 32 пациентов с ΔКИ>0 (28 пациентов с исходным ККА и 4 пациента с вновь выявленным ККА) степень увеличения показателей ККА (ΔКИ, ΔCа масса, ΔСа объем) была выше у мужчин и пациентов с АГ (p<0,05) (Рисунок 2). Среди пациентов с ΔКИ>0 (n=32) связи ΔКИ с ТФР ССЗ, наличием ИБС, исходным уровнем ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП, Δ ХС ЛВП, приемом статинов не зарегистрировано. Также не выявлено связи ΔКИ с исходной активностью РА (DAS28(СОЭ), СОЭ, СРБ), ΔDAS28(СОЭ), ΔСОЭ, ΔСРБ, кумулятивной воспалительной нагрузкой (DAS28(СОЭ)ср, СРБср), ремиссией РА и низкой активностью РА к 6-му и 18-му месяцам лечения, видом противоревматической терапии (монотерапия МТ, МТ+ГИБП).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **∆КИ (Ед)** | **\* p<0,05** | |
|  | **Мужчины (n = 10)** | **Женщины (n = 22)** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **∆КИ (Ед)** | **\* p<0,05** | |
|  | **АГ «+» (n = 25)** | **АГ «-» (n = 7)** |

(**а**) Взаимосвязь с полом (**б**) Взаимосвязь с АГ

*Примечание*:  медиана;  25–75%; мин. – макс.

**Рисунок 2** – Связь ∆КИ с полом и наличием АГ (n = 32)

**ВЫВОДЫ**

1. При раннем РА до назначения противоревматической терапии наблюдается высокая частота утолщения комплекса интима-медиа (51,4%), атеросклероза сонных (55,4%) и кальциноза коронарных артерий (46%). Выраженность кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА превышает поло-возрастные референсные значения для общей популяции более чем в 70% случаев. Проведение дуплексного сканирования сонных артерий и исследование кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии у больных ранним РА без сердечно-сосудистых заболеваний в 44% случаев приводит к реклассификации ССР.

2. Через 18 месяцев зарегистрированы как новые случаи атеросклероза сонных (24,2%) и кальциноза коронарных артерий (16,7%), так и случаи их прогрессирования (46,3% и 82,4%, соответственно). У 57% пациентов с исходным кальцинозом коронарных артерий темп среднегодового прироста коронарного кальциевого индекса превышал данный показатель в общей популяции.

3. У пациентов с ранним РА до назначения противоревматической терапии отмечается высокая частота дислипидемии (62,2%) с превалированием изолированной гиперхолестеринемии (50%). Частота смешанной гиперлипидемии составила 28,2%, низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности – 31%. Нецелевой уровень общего холестерина наблюдался у 69% пациентов, холестерина липопротеидов низкой плотности – у 78,4%, что в 1,6 и в 1,8 раза, соответственно, превышает частоту гиперлипидемии по данным показателям.

4. Уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности находятся в обратной зависимости от активности РА. На фоне эффективного противоревматического лечения через 18 месяцев наблюдается повышение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности и снижение индекса атерогенности (p < 0,05). Однако доля пациентов с рекомендованным уровнем липидных параметров значимо не изменяется (исходно – 12%, через 18 месяцев – 11%). Терапия статинами без достижения индивидуальных оптимальных значений общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности не влияет на прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий.

5. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий положительно коррелирует с возрастом, индексом массы тела, уровнем артериального давления и липидов (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды). Наличие атеросклероза сонных и кальциноз коронарных артерий и их выраженность положительно коррелируют с возрастом, наличием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Также наличие и выраженность кальциноза коронарных артерий ассоциируются с мужским полом. Предикторами прогрессирования атеросклероза сонных артерий является кумулятивная воспалительная нагрузка, оцененная по уровню СРБ, и более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Выраженность прогрессирования кальциноза коронарных артерий ассоциируется с мужским полом и наличием артериальной гипертензии. Не установлено влияния достижения ремиссии РА по шкале DAS28(СОЭ) и вида противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем больным ранним РА старше 18 лет сразу после постановки данного диагноза рекомендуется проведение оценки сердечно-сосудистого риска по шкале mSCORE. С этой целью необходимо использовать шкалу SCORE с последующим умножением результата на поправочный коэффициент 1,5. Пациенты с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек, а также при наличии высокой выраженности одного из традиционных факторов риска (например, уровень общего холестерина более 8,0 ммоль/л, артериальное давление 180/110 ммHg и выше) автоматически относятся к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска.

2. С целью выявления субклинического поражения артерий у пациентов старше 45 лет с низким и средним сердечно-сосудистым риском по шкале mSCORE рекомендуется проведение дуплексного сканирования сонных артерий или исследование кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии. Пациентам моложе 45 лет и средним сердечно-сосудистым риском по шкале mSCORE рекомендовано проведение дуплексного сканирования сонных артерий.

3. С целью снижения риска развития и прогрессирования атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА требуется модификация образа жизни и профилактика абдоминального ожирения, эффективное лечение артериальной гипертензии, своевременное назначение липидснижающей терапии с достижением индивидуальных оптимальных значений общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности. С этой же целью наряду с достижением ремиссии РА по шкале DAS28 (СОЭ) необходимо добиваться максимального снижения уровня СРБ.

**По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

**Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях указанных в перечнях ВАК при Минобрнауки России**

1. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) / **Е. В. Удачкина**, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, И. Г. Кириллова, Ю. Н. Горбунова, Е. И. Маркелова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Н. В. Демидова, М. А. Канонирова, Г. В. Лукина, А. В. Волков, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (2). – С. 164–170.

2. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «лечение до достижения цели» / **Е. В. Удачкина**, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, И. Г. Кириллова, Е. И. Маркелова, Ю. Н. Горбунова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Н. В. Демидова, М. А. Борисова, Г. В. Лукина, С. И. Глухова, А. В. Волков // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (4). – С. 449–455**.**

**Статьи, опубликованные в зарубежных рецензируемых научных журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus**

3. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy / **H. V. Udachkina**, D. S. Novikova, T. V. Popkova, I. G. Kirillova, E. I. Markelova, E. L. Luchikhina, G. V. Lukina, V. E. Sinitsyn, D. E. Karateev, E. L. Nasonov // Rheumatol. Int. – 2018. – № 38 (2). – P. 211–217.

4. 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.

**Другие публикации**

5.Implementation of the Treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis patients could not prevent an atherosclerosis progression in carotid arteries / **E. Udachkina**, D. Novikova, T. Popkova, I. Kirillova, E. Markelova, Y. Gorbunova, D. Karateev, E. Luchihina, A. Volkov, E. Nasonov // Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society (St. Petersburg, Russia, June 2–4, 2016) – book of abstracts. – P. 115.

**УДАЧКИНА**

**Елена Васильевна**

**ВКЛАД РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И**

**ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ В РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ И КАЛЬЦИНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать: 11.03.2019

Формат х/. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.

Типография.

Индекс, г. Москва, ул., д. .