Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

На правах рукописи

ШАЛЫГИНА Мария Владимировна

АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ У ЖЕНЩИН С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Попкова Татьяна Валентиновна
доктор медицинских наук

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 5

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 13

1.1. Сердечно-сосудистые заболевания при системной красной волчанке (СКВ) и ревматоидном артрите (РА) 13

1.2. Патогенез сосудистого повреждения при СКВ и РА 15

1.2.1. Эндотелиальная дисфункция 16

1.2.2. Хроническое воспаление 17

1.2.3. Клетки адаптивного иммунитета 20

1.2.4. Антитела 20

1.3. Артериальная ригидность..... 21

1.3.1. Методы оценки артериальной ригидности 24

1.3.2. Показатели артериальной ригидности 24

1.3.3. Артериальная ригидность при СКВ 26

1.3.4. Артериальная ригидность при РА 29

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 34

2.1. Общая характеристика пациентов..... 34

2.2. Клиническая характеристика пациентов с СКВ 36

2.3. Клиническая характеристика пациентов с РА 39

2.4. Методы исследования..... 43

2.5. Статистический анализ..... 47

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 49

3.1. Артериальная ригидность у женщин с СКВ в сравнении с контрольной группой..... 49

3.1.1. Связь возраста с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ..... 50

3.1.2. Связь длительности заболевания с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ *51*

3.1.3. Связь клинико-иммунологических проявлений СКВ с артериальной ригидностью *52*

3.1.4. Связь противоревматической терапии с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ *58*

3.1.5. Связь ТФР с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ ... *62*

3.1.6. Связь сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK-3 и субклинических проявлений атеросклероза с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ *65*

3.1.7. Связь цитокинов с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ *68*

3.1.8. Факторы, ассоциированные с повышенной артериальной ригидностью при СКВ *71*

3.2. Артериальная ригидность у женщин с РА в сравнении с контрольной группой 76

3.2.1. Связь возраста с артериальной ригидностью у пациентов с РА *77*

3.2.2. Связь длительности заболевания с артериальной ригидностью у пациентов с РА *78*

3.2.3. Связь клинико-иммунологических проявлений РА с артериальной ригидностью *79*

3.2.4. Связь противоревматической терапии с артериальной ригидностью у пациентов с РА *81*

3.2.5. Связь ТФР с артериальной ригидностью у пациентов с РА *85*

3.2.6. Связь сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK-3 и субклинических проявлений атеросклероза с артериальной ригидностью у пациентов с РА *89*

3.2.7. Связь цитокинов с артериальной ригидностью при РА *92*

3.2.8. Факторы, ассоциированные с повышенной артериальной ригидностью при РА *94*

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ **98**

4.1. Артериальная ригидность при СКВ и РА 98

4.2. Связь возраста с артериальной ригидностью при СКВ и РА 99

4.3. Связь длительности заболевания с артериальной ригидностью при СКВ и РА 100

4.4. Связь клинико-иммунологических проявлений СКВ и РА с артериальной ригидностью 101

4.5. Связь противоревматической терапии с артериальной ригидностью при СКВ и РА 106

4.6. Связь ТФР с артериальной ригидностью при СКВ и РА 109

4.7. Связь сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK-3 и субклинических проявлений атеросклероза с артериальной ригидностью при СКВ и РА 111

4.8. Связь цитокинов с артериальной ригидностью при СКВ и РА 112

ЗАКЛЮЧЕНИЕ **114**

ВЫВОДЫ 119

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ **121**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ **124**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, поражением любого органа и системы, в следствие чего развивается широкий спектр клинических проявлений [1].

Ревматоидный артрит (РА) – ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [2].

По данным метаанализов, у пациентов с СКВ и РА, несмотря на достижения в диагностике и терапии, сохраняется повышение общей летальности. Стандартизированный коэффициент смертности при данных заболеваниях составляет 2,87 и 1,52 соответственно [3; 4]. При этом среди причин летальности ключевую роль играют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), риск развития которых при СКВ и РА увеличен в 1,8–2,8 раза. Его повышение наблюдается уже в молодом возрасте на ранних стадиях заболеваний, прогрессирует с увеличением длительности болезни и сопоставим с риском при сахарном диабете 2-го типа и артериальной гипертензии (АГ) [5].

Одним из ключевых факторов повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при СКВ и РА является раннее развитие и ускоренное прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов.

В ряде исследований подчеркивается важная роль традиционных факторов риска (ТФР), однако при исключении всех ТФР риск атеросклеротического поражения сосудов при СКВ и РА остается высоким.

В последние годы атеросклероз стали рассматривать не только как следствие нарушения липидного обмена, но и как хроническое воспалительное заболевание сосудистой стенки [6], в основе которого лежит активация врожденного и адаптивного иммунитета и эндотелиальная дисфункция [7]. Учитывая, что аутоиммунное

воспаление является одним из главных механизмов патогенеза СКВ и РА, его участие в атерогенезе может объяснять более раннее развитие сосудистых нарушений и высокую частоту субклинических проявлений ССЗ у данной категории больных. Кроме того, вклад противоревматической терапии в развитие ССО остается неоднозначным. Полагают, что лекарственные препараты, с одной стороны, обладают «антиатерогенным» действием за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза и могут оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, а с другой – оказывают негативное влияние на сосудистую стенку, тем самым увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф [8].

Современные шкалы расчета риска развития ССЗ основаны на ТФР и применяются у лиц старше 45 лет. Это ограничивает их применение у пациентов молодого возраста и ухудшает своевременную диагностику ССЗ. В связи с этим актуальным остается вопрос совершенствования методов выявления доклинических атеросклеротических изменений у пациентов с СКВ и РА.

В настоящее время особое внимание уделяется ранним предикторам субклинического поражения сосудов, одним из которых является артериальная ригидность (жесткость). Артериальная ригидность (АР) – это ранний и интегральный маркер сердечно-сосудистого риска (ССР), характеризующий структурные и функциональные изменения сосудистых стенок, возникающие вследствие эндотелиальной дисфункции и ремоделирования средней оболочки сосуда (медиа), и использующийся для оценки риска развития ССЗ и определения прогноза у пациентов, уже имеющих кардиоваскулярные заболевания [9]. АР оценивается в первую очередь по скорости пульсовой волны (СПВ) и индексу аугментации (AIx, augmentation index) [10]. «Золотым стандартом» оценки АР является СПВ, которая рекомендована клиническими рекомендациями в качестве основного метода ее определения. Вместе с тем для комплексной характеристики функционального состояния сосудистой стенки дополнительно используется AIx, отражающий вклад отраженной пульсовой волны. По данным проспективных исследований показатели АР рассматриваются как независимые предикторы ССО у лиц без клинических проявлений ССЗ, при

этом их увеличение выявляется еще на доклинических стадиях сердечно-сосудистого поражения.

В многочисленных исследованиях показано, что при СКВ и РА развитие ранних проявлений атеросклероза обусловлено иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний [7].

Хотя истинные механизмы субклинических нарушений, прежде всего АР, до конца не ясны, обсуждается участие различных факторов, обусловленных СКВ и РА: активности и длительности заболевания, тяжести повреждения внутренних органов, кумулятивной дозы глюкокортикоидов (ГК), а также связь СПВ и AIx с иммунологическими маркерами и различными цитокинами [11; 12].

Исследования, касающиеся взаимосвязи между клинико-иммунологическими проявлениями СКВ, РА, различными биомаркерами и АР немногочисленны, а результаты неоднозначны. Кроме того, существует потребность в определении суррогатных предикторов кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с СКВ и РА для скрининга ранних признаков ССЗ на стадии доклинических поражений.

Степень разработанности темы исследования

Результаты большинства исследований демонстрируют, что у пациентов с СКВ и РА значения показателей АР выше по сравнению с лицами без ревматических заболеваний, а их оценка рассматривается как один из вспомогательных методов диагностики ССЗ [11].

Повышение показателей АР при СКВ может быть связано с возрастом, наличием АГ [13], длительностью [14] и активностью СКВ [13], индексом необратимых органных повреждений [15], наличием аутоантител [16] и длительным применением ГК [13]. При РА обсуждается взаимосвязь увеличения показателей артериальной жесткости с возрастом, длительностью РА [17], системным воспалением, в том числе повышением уровней маркеров острой фазы воспаления [18] и противоревматической терапией [19]. Однако данные о связи показателей АР с активностью СКВ, РА и лабораторными маркерами воспаления противоречивы. Также недостаточно изученным остается вклад аутоантител и клинических проявлений ревматических заболеваний в формирование функциональных изменений в сосудах [11].

Кроме того, в работах используются разные методы оценки АР, что затрудняет сопоставление полученных результатов. Отсутствие единых пороговых значений СПВ и AIx затрудняет возможность широкого применения данных показателей в клинической практике.

Таким образом, несмотря на большое число исследований, посвященных сердечно-сосудистому риску при СКВ и РА, проблема раннего выявления субклинического сосудистого поражения и определения факторов, ассоциированных с повышением АР, изучена недостаточно. Сохраняющаяся высокая частота ССЗ у пациентов с СКВ и РА, неоднозначность имеющихся данных предыдущих исследований послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Изучить особенности артериальной ригидности у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом женского пола

Задачи исследования

1. Проанализировать связь клинико-иммунологических проявлений системной красной волчанки, ревматоидного артрита, традиционных кардиоваскулярных факторов риска с показателями артериальной ригидности.

2. Определить сопряженность артериальной ригидности со шкалой QRISK-3, доклиническими проявлениями атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом.

3. Уточнить взаимосвязь цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-18 и ИЛ-1Ра) с показателями артериальной ригидности при системной красной волчанке, ревматоидном артрите.

4. На основе многофакторного анализа выделить наиболее значимые факторы риска, ассоциирующиеся с показателями артериальной ригидности у пациентов с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом.

Научная новизна

Впервые в России проведена оценка показателей артериальной ригидности (скорость пульсовой волны и индекс аугментации) у женщин с СКВ, РА с учетом

клинико-иммунологических характеристик заболеваний, противоревматической терапии, традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявлено, что повышенные значения показателей артериальной ригидности ассоциированы не только с возрастом и ТФР, но и с клинико-иммунологическими проявлениями СКВ, РА. Продемонстрирована взаимосвязь АР с индексом необратимых органных повреждений при СКВ и наличием осложнений при РА. Полученные данные позволяют предположить наличие связи сосудистых изменений с более тяжелым течением заболеваний.

Впервые выполнен анализ взаимосвязей цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-18 и ИЛ-1Ра) с показателями АР. Выявлено, что при СКВ повышенные значения СПВ ассоциируются с высокими уровнями цитокинов, а при РА, наоборот, – более высокие значения показателей АР были связаны с пониженной концентрацией цитокинов.

Разработана регрессионная модель, которая позволяет выделить наиболее значимые факторы, ассоциированные с показателями артериальной ригидности у женщин с СКВ, РА.

Теоретическая и практическая значимость

Показано значение показателей АР как ранних маркеров субклинического сосудистого поражения у пациентов с СКВ, РА. Установлено, что ТФР не полностью объясняют повышение показателей АР у данных пациентов. В связи с этим при оценке сердечно-сосудистого риска необходимо учитывать не только ТФР, но и особенности течения ревматического заболевания.

Полученные данные свидетельствуют об участии хронического системного воспаления, иммунологических нарушений и тяжелого течения заболевания в формировании структурно-функциональных изменений сосудов. Определение скорости пульсовой волны и индекса аугментации может быть использовано для раннего выявления изменений сосудов у пациентов с СКВ и РА до формирования клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Артериальная ригидность при СКВ, РА обусловлена факторами, связанными с заболеванием.

2. Артериальная ригидность при СКВ, РА ассоциирована с традиционными факторами риска ССЗ, суммарным сердечно-сосудистым риском и субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов.

3. Связь уровней ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-1Ра и ФНО-α с артериальной ригидностью у больных СКВ и РА позволяет рассматривать их как «предикторы» сосудистой ригидности.

4. Независимые факторы риска (позитивность по анти-La/SS-B, индекс повреждения, артериальная гипертензия, возраст) ригидности у больных СКВ и РА позволяют прогнозировать увеличение показателей артериальной ригидности и выделять группы повышенного риска развития ранних проявлений атеросклеротического поражения сосудов.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XXIV Всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Прогресс в ревматологии: смена парадигм» (2025 г.); на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (2025 г.); в рамках конкурса для молодых учёных – совместного проекта Благотворительного фонда «Система» и Российской академии наук, проходящего при поддержке Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) и российских технологических компаний (2025 г.); на XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (2025 г.); на Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (2025 г.).

Результаты исследования были представлены в виде постерных докладов на 27-м международном конгрессе ревматологов Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (27th APLAR 2025) и на 94-м европейском конгрессе European Atherosclerosis Society Congress (94th EAS 2026).

Результаты работы были отмечены на конкурсах: диплом I степени на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» в секции «Седьмой Всероссийский терапевтический научный конкурс мо-

лодых ученых им. С. П. Боткина» за доклад «Ранний предиктор сердечно-сосудистого риска у больных системной красной волчанкой»; Диплом I степени на XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» в секции «Конкурс молодых ученых – аспирантов и научных сотрудников» за доклад «Признаки субклинического сосудистого поражения у больных ревматоидным артритом: роль скорости пульсовой волны и индекса аугментации».

Конкретное участие автора в получении научных результатов

В соответствии с целью исследования, автором изучена научная литература по теме работы, подготовлен и опубликован литературный обзор. Совместно с научным руководителем определены цель, задачи и дизайн исследования. Автором были разработаны индивидуальная тематическая карта и электронная база данных, заполняемые на каждого пациента. Автором проводился осмотр пациентов, анализ медицинской документации, освоена методика ультразвукового исследования общих сонных артерий, которая была выполнена всем включенным пациентам для оценки показателей артериальной ригидности. Все полученные данные проанализированы и статистически обработаны. Полученные результаты сопоставлены с результатами других авторов, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы внедрены и применяются в клинической практике ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой». Материалы исследования используются при чтении лекций, проведении практических занятий для ординаторов, на циклах повышения квалификации врачей ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который

включает в себя 19 отечественных и 108 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 55 таблицами и 11 рисунками.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: 1 литературный обзор, 2 оригинальные статьи в журнале, рекомендованном Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований, 6 тезисов в материалах российских и международных научных конгрессов, съездов и конференций.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная группа системных хронических болезней с общими механизмами патогенеза, связанными с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям, характеризующихся хроническим воспалением и прогрессирующими необратимыми нарушениями функций внутренних органов [20]. К ИВРЗ относятся системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА).

СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, поражением любого органа и системы, вследствие чего развивается широкий спектр клинических проявлений [1].

РА – ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [2].

1.1. Сердечно-сосудистые заболевания при системной красной волчанке (СКВ) и ревматоидном артрите (РА)

Установлено, что риск преждевременной летальности при СКВ и РА выше, чем в общей популяции, при этом стандартизированный коэффициент смертности составляет 2,87 и 1,52 соответственно [3; 4]. Повышенная смертность ассоциирована с тяжестью иммуновоспалительного процесса, являющегося причиной поражения жизненно важных органов и систем с развитием широкого спектра сопутствующих болезней. Среди таких патологий центральное место занимают ССЗ.

По данным крупного популяционного исследования, включавшего 446 449 больных с аутоиммунными заболеваниями (включая ИВРЗ) и без ССЗ на момент включения, в течение 6 лет наблюдения у 15% пациентов впервые развились ССЗ по сравнению с 11% лиц контрольной группы, сопоставимых по демографическим

характеристикам [5]. Несмотря на современные достижения в диагностике и терапии, все ИВРЗ ассоциировались с повышенным ССР, при этом наиболее высокие риски наблюдались у больных СКВ (в 2,82 раза выше) и РА (в 1,83 раза выше), чем у лиц без аутоиммунных заболеваний. Кроме того, наиболее высокий риск ССЗ наблюдается у молодых людей и приходится на более ранний возраст по сравнению с контрольной группой (67±14,1 лет против 70,4±13,2 лет, $p < 0,001$). Относительный риск (ОР) развития ССЗ до 65 лет почти в 2 раза выше (ОР 1,97 [95%-й ДИ 1,90–2,05]) у больных аутоиммунными патологиями.

Повышенный риск развития ССО при СКВ и РА обусловлен такими сердечно-сосудистыми состояниями, как воспалительная и дилатационная кардиомиопатии, миокардит, перикардит, аритмии и сердечная недостаточность [21]. Повышенный ССР у пациентов с СКВ и РА связан с формированием сосудистого поражения вследствие хронического иммуновоспалительного процесса, способствующего нарушению микроциркуляции, развитию ремоделирования сосудов, васкулопатии и васкулита. Наряду с этим раннее развитие и ускоренное прогрессирование атеросклероза рассматривают как один из ведущих механизмов ССО. Среди различных нозологических форм, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов, наибольший риск представляют заболевания периферических артерий (ОР = 2,09), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОР = 1,60) и инсульты (ОР = 1,39) [5].

По данным метаанализа F Forte и соавт. распространенность заболеваний периферических артерий у пациентов с СКВ составила 15,8%, а в контрольной группе 3,9% (отношение шансов (ОШ) 4,1 [1,5–11,6], $p < 0,001$) [22]. В отношении РА результаты неоднозначны: согласно отдельным исследованиям, риск развития заболеваний периферических артерий при РА повышен (ОР до 2,29), однако имеются работы, где статистически значимых различий не получено [23].

В течение последних 30 лет обсуждается «воспалительная» теория атеросклероза [6]. По современным представлениям развитие атеросклеротического поражения сосудов происходит вследствие активации врожденного и адаптивного иммунитета, эндотелиальной дисфункции и воспалительных реакций [7]. У больных

СКВ и РА атеросклероз характеризуется более ранним началом и быстрым прогрессированием, что связывают с общими механизмами патогенеза.

При СКВ выше распространенность эндотелиальной дисфункции, атеросклеротических бляшек (АТБ), а также отмечается ускоренное прогрессирование субклинического атеросклероза, проявляющегося более частым появлением новых и увеличением существующих АТБ (до 10% случаев в год в сравнении с 5% у лиц без СКВ). У пациентов с РА субклинический атеросклероз встречается чаще независимо от ТФР, а частота его прогрессирования в 5 раз выше, чем в общей популяции [7].

Наряду с этим субклинические проявления атеросклеротического поражения сосудов наблюдаются уже на ранней стадии ИВРЗ, ассоциируются с высокой клинической активностью [24], длительностью основного заболевания и лечением ГК [25].

Важно отметить, что ТФР полностью не объясняют различия между пациентами с СКВ, РА и общей популяцией по частоте атеросклеротического поражения сосудов. Это подчеркивает значимую роль хронического системного воспаления и иммунных нарушений в развитии функциональных и структурных нарушений сосудистой стенки у данной категории больных [8].

В настоящее время показано, что хроническое воспаление является одним из ключевых механизмов патогенеза не только ревматических заболеваний, но и ССЗ, активно изучаются взаимосвязи между воспалением, иммунной системной и кардиометаболическими факторами. Кроме того, вклад противоревматической терапии в развитие ССО недостаточно изучен. С одной стороны, терапия подавляет воспаление и тем самым может снижать ССР, с другой – за счет накопления побочных эффектов противоревматических препаратов его увеличивать [8].

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение патогенетических механизмов поражения сосудов при данных патологиях.

1.2. Патогенез сосудистого повреждения при СКВ и РА

Известно, что сосудистое поражение при СКВ и РА является многофакторным процессом [26; 27]. При данных заболеваниях могут наблюдаться различные

виды сосудистого поражения, включая васкулиты, васкулопатии, нарушение микроциркуляции и ускоренное развитие атеросклероза, приводящие к структурным и функциональным изменениям сосудистой стенки [28].

При СКВ в развитии сосудистых нарушений существенную роль играют иммунокомплексное повреждение сосудистой стенки, активация системы комплемента, интерферон (ИФН) I типа, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), а также антифосфолипид-ассоциированная васкулопатия [29]. Кроме того, у пациентов с СКВ возможно развитие васкулита сосудов различного калибра, также приводящего к структурному ремоделированию сосудистой стенки; при РА значимое значение принадлежит хроническому цитокин-опосредованному повреждению сосудов, преимущественно обусловленному гиперпродукцией фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина (ИЛ) 6, а также развитие ревматоидного васкулита, сопровождающегося воспалительным поражением преимущественно мелких и средних сосудов [30].

Таким образом, несмотря на наличие определенных особенностей повреждения сосудов при СКВ и РА, ключевые механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, широкий спектр провоспалительных медиаторов и «иммунных» клеток, лежащих в основе заболеваний, участвуют в развитии сосудистого поражения [28].

1.2.1. Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция – раннее звено в патогенезе атеросклероза, характеризующееся рядом патологических изменений в эндотелии [31]. СКВ и РА ассоциируются с повышенной эндотелиальной дисфункцией, которая развивается на фоне хронического системного воспаления и активации иммунной системы [26]. Циркулирующие иммунные комплексы и провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1β, ФНО-α при РА, ИФН I типа при СКВ, приводят к нарушению функции эндотелия, что способствует снижению активности оксида азота (nitric oxide, NO) синтазы, уменьшению биодоступности NO и, как следствие, нарушению вазодилатации [32; 33].

Помимо провоспалительных цитокинов, циркулирующие иммунные клетки – нейтрофилы – способны индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток [34]. При СКВ, несмотря на возможное снижение абсолютного числа нейтрофилов, отмечается увеличение доли функционально активных нейтрофилов [35], способных приводить к повреждению эндотелия. Данный процесс обусловлен образованием NETs и высвобождением протеолитических ферментов, включая матриксные металлопротеиназы [35; 36]. Помимо опосредованных действий, аномально активированные нейтрофилы и ИФН-α нарушают напрямую регенерацию эндотелия, способствуя формированию эндотелиальной дисфункции [36].

Циркулирующие тромбоциты также приводят к эндотелиальной дисфункции путем секреции ИФН I типа, ИЛ-1β и высвобождения везикул, активирующих нейтрофилы [37].

1.2.2. Хроническое воспаление

Цитокины, прежде всего ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-18, и ИФН I типа, являются ключевыми медиаторами воспалительных реакций, которые лежат в основе аутоиммунных процессов и атеросклероза [30,38]. Активация врожденного иммунитета при СКВ и РА сопровождается их гиперпродукцией. Усиленное распознавание нуклеиновых кислот через Toll-подобные рецепторы приводит к повышенному синтезу ИФН I типа. Активация инфламмасом способствует продукции ИЛ-1β, а ФНО-α с ИЛ-1β индуцируют синтез ИЛ-6, который запускает синтез белков острой фазы воспаления [26; 28; 39].

ИЛ-6 – один из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующий в цитокиновом каскаде, индуцируя синтез различных медиаторов, включая ФНО-α, ИЛ-1β. ИЛ-6 обладает плейотропными биологическими эффектами, влияя на различные звенья иммунного ответа, воспаления и сосудистую функцию [40]. Уровень ИЛ-6 повышен при многих аутоиммунных заболеваниях, включая РА [26] и СКВ [41]. Также показано, что ИЛ-6 обладает выраженными проатерогенными свойствами [42], которые реализуются через активацию эндотелиальных клеток и воспалительных медиаторов, мигра-

цию гладкомышечных клеток, и может рассматриваться как маркер ССР [43]. В проспективном исследовании M Khan и соавт. [44] более высокий уровень ИЛ-6 у взрослых без диагностированного ССЗ ассоциировался с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности (ОР = 1,55 [95%-й ДИ 1,05–2,3]). В обзорной статье N. Mehta и соавт. [45] ИЛ-6 рассматривается как ключевой провоспалительный цитокин, участвующий в развитии атеросклеротического поражения. Повышенные уровни ИЛ-6 ассоциировались с увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ), прогрессированием атеросклеротического поражения сонных артерий, а также с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта.

ФНО-α – еще один центральный провоспалительный цитокин, участвующий в развитии РА и ССЗ. Способствуя активации эндотелиальных клеток, повышению адгезии молекул и хемокинов, усилению продукции цитокинов, ФНО-α оказывает проатерогенное действие, приводя к прогрессированию атеросклеротического процесса [26; 42]. Повышенные уровни ФНО-α у больных РА ассоциированы с высоким ССР и выраженностью субклинического атеросклероза. Показано, что ингибирование ФНО-α приводило к снижению толщины КИМ [46].

Семейство ИЛ-1 включает ИЛ-1α, ИЛ-1β, рецепторный антагонист ИЛ (ИЛ-1Ра), ИЛ-18 и др. [47]. ИЛ-1β – один из ключевых цитокинов, индуцирующих синтез ФНО-α и ИЛ-6, медиаторов воспаления, хемокинов, и тесно связанный с воспалительным процессом как при ИВРЗ, так и при атеросклерозе [47]. Он способствует активации эндотелиальных клеток, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и усилению экспрессии матриксной металлопротеиназы, что приводит к прогрессированию атеросклеротических нарушений [26]. Роль семейства ИЛ-1 в патогенезе СКВ и РА менее выражена по сравнению с другими цитокинами, однако уровень ИЛ-1β коррелирует с активностью заболевания и может увеличивать риск развития ССЗ у данных больных [26]. ИЛ-1Ра является ингибитором ИЛ-1 и препятствует провоспалительным эффектам. Нарушение баланса между данными цитокинами способствует поддержанию хронического воспаления при РА и усиливает сосудистое воспаление, внося вклад в развитие ССЗ [48].

ИЛ-18 – провоспалительный цитокин, член семейства ИЛ-1, который рассматривается как медиатор иммуновоспалительного процесса при ИВРЗ [49]. По данным метаанализа [50] у пациентов с СКВ отмечается повышение концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови по сравнению с группой здорового контроля, ассоциирующееся с активностью заболевания, тяжестью течения и риском развития волчаночного нефрита [51]. При РА данные о патогенетическом значении ИЛ-18 ограничены, однако обсуждается его участие в развитии системных проявлений заболевания [52]. Помимо этого, ИЛ-18 может участвовать в развитии сердечно-сосудистой патологии: повышение его концентрации в сыворотке крови ассоциировано с увеличением риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти, а также с признаками меньшей стабилизации АТБ [27]. При этом связи ИЛ-18 с КИМ не выявлено, что, вероятно, обусловлено его ролью в развитии воспалительной активности и дестабилизации АТБ, чем с выраженностью атеросклеротического процесса.

Проатерогенные эффекты цитокинов реализуются через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию лейкоцитов, нарушение вазорелаксации и усиление захвата окисленных липопротеинов низкой плотности (ок-ЛПНП) [26]. В частности, ФНО-α и ИФН I типа приводят к атерогенезу через развитие дисфункции и повреждение эндотелия, нарушают вазорелаксацию, стимулируют поглощение модифицированных ЛПНП и ок-ЛПНП. ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 вызывают активацию и миграцию лейкоцитов, ИЛ-1β стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, ФНО-α вызывает дисфункцию регуляторных Т-клеток, ИЛ-1β и ИЛ-6 содействуют формированию протромботической среды за счет увеличения экспрессии ингибитора активатора плазминогена [26; 30; 53]. Все эти механизмы приводят к ремоделированию сосудистой стенки и развитию атеросклеротических изменений, независимо от уровня липидов в сыворотке крови [30].

Ряд клинических исследований продемонстрировали ассоциацию С-реактивного белка (СРБ) с ССР [54], роль СРБ в развитии ССЗ и прогрессировании атеросклероза [38]. СРБ активирует систему комплемента, индуцирует апоптоз и эндотелиальную дисфункцию, увеличивает адгезию лейкоцитов и генерацию активных форм кислорода, а также способствует дестабилизации АТБ и тромбообразованию [38].

1.2.3. Клетки адаптивного иммунитета

В настоящее время активно изучается вклад клеток адаптивного иммунитета в развитие атеросклеротических нарушений. Аутоиммунные реакции адаптивного иммунного ответа, потенциально влияющие на атеросклеротические ССЗ, включают гиперактивацию аутореактивных В-клеток и продукцию аутоантител к антигенам, ассоциированным с атеросклерозом. Снижение иммуносупрессивных клеточных популяций (регуляторных Т-клеток и В-клеток) может привести к снижению способности ограничивать патогенные реакции эффекторных Т-клеток. Дисбаланс в отношении регуляторных и эффекторных Т-клеток может способствовать проатерогенным реакциям. Предполагается вклад в атерогенез таких патологических субпопуляций, как возраст-ассоциированные В-клеток и CD28-CD4+ Т-клеток, способных накапливаться в АТБ [26].

1.2.4. Антитела

Появляется все больше данных о вкладе гуморального иммунитета в развитие атеросклеротических нарушений, однако роль антител в развитии атеросклеротического поражения сосудов изучена недостаточно. Определенные иммуноглобулины (immunoglobulin, Ig) способны депонироваться в АТБ, образую иммунные комплексы с ок-ЛПНП [55].

По результатам экспериментальных исследований на животных моделях, различные классы Ig оказывают влияние на атерогенез. В частности, IgM, ориентированные против окислительно-модифицированных эпитопов, обладают защитной функцией, тогда как IgG – проатерогенной и ассоциируются с прогрессированием атеросклероза [26].

Вопрос о влиянии аутоантител при ИВРЗ на развитие ССЗ остается дискутабельным. В обзоре F Porsch и соавт. обсуждается, что мишенями антител при атеросклерозе могут быть, помимо ок-ЛПНП, антигены, характерные для СКВ (двуспиральная ДНК, β2-гликопротеин 1, кардиолипин) и РА (ревматоидный фактор (РФ), циклический цитруллинированный пептид) [55]. Однако остается неясно,

участвуют ли эти антитела в патогенезе сосудистого поражения или отражают более тяжелое течение аутоиммунного заболевания и связанного с ним ССР.

Данные экспериментальных работ, изучающих роль антифосфолипидных антител (аФЛ) в развитии атеросклеротического поражения, остаются противоречивыми. Однако показано, что аФЛ способны связываться с компонентами клеточных мембран и липопротеинами в АТБ, что позволяет предполагать их непосредственное участие в атерогенезе [26; 55]. В то же время имеются данные, что аФЛ класса IgM обладают протективными свойствами, способствуя снижению воспаления и тем самым замедлению прогрессирования атеросклероза [55]. Так, в работе D. Thiagarajan и соавт. [56] изучалась связь IgM к фосфохолину с ССР. Авторы обнаружили, что высокие титры IgM связаны со сниженным ССР у пациентов с СКВ.

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) потенциально могут участвовать в повреждении сосудистой стенки, так как в атеросклеротических бляшках выявляются цитруллинированные белки, которые являются потенциальными мишенями для АЦЦП [26]. Однако в крупном исследовании не выявлена связь между ССР и уровнем АЦЦП у пациентов с РА [24].

Таким образом, активация врожденного и адаптивного иммунитета, провоспалительные цитокины, дисбаланс между клеточными популяциями и формирование аутоантител приводят к развитию ССЗ при СКВ и РА.

Все указанные процессы лежат в основе развития сосудистого ремоделирования и могут способствовать изменению механических свойств сосудистой стенки.

1.3. Артериальная ригидность

Существующие методы оценки ССР, основанные на анализе ТФР (шкала Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE), алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm (QRISK)), не в полной мере отражают реальный риск развития ССО у больных СКВ и РА. При этом значительная часть ССО развивается у данных пациентов с исходно низким или умеренным риском [5; 8], что обуславливает необходимость поиска дополнительных ранних суррогатных маркеров субклинического

поражения сердечно-сосудистой системы для стратификации риска и выбора терапевтической тактики.

В последние годы особое внимание в современных исследованиях уделяется маркерам субклинического сосудистого поражения – кальцификации коронарных артерий, утолщению КИМ сонных артерий (СА), увеличению ригидности магистральных сосудов [57], повышению центрального аортального давления, снижению лодыжечно-плечевого индекса [58]. В частности, снижение эластичности артерий может быть маркером ранних сосудистых изменений, предрасполагающих к развитию ССЗ.

Для оценки риска развития ССЗ и определения прогноза у больных, уже страдающих ССЗ, по рекомендациям Американской кардиологической ассоциации важная роль уделена измерению ригидности магистральных артерий [9]. Артериальная ригидность (жесткость) – это ранний и интегральный маркер ССР, характеризующий структурные и функциональные изменения сосудистых стенок, возникающие вследствие эндотелиальной дисфункции и ремоделирования средней оболочки сосуда (медиа) [10]. Измерение артериальной ригидности (АР) и центрального давления рекомендуют в качестве одного из методов стратификации ССР пациентам, у которых поражение органов-мишеней не было выявлено рутинными методами, а также пациентам с промежуточным риском по шкале SCORE. Результаты многоцентровых исследований демонстрируют, что определение АР у пациентов с ИВРЗ является одним из вспомогательных методов диагностики ССЗ [59; 60]. Согласно мнению российских экспертов, при определении АР в клинической практике, наиболее востребованными диагностическими методами являются методики по оценке распространения скорости пульсовой волны и ее вариаций, включая каротидно-феморальную скорость пульсовой волны и определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса [61].

Повышение АР наблюдается еще на доклинической стадии сосудистого поражения и рассматривается как независимый фактор риска развития ССО. Увеличение ригидности сосудистой стенки способствует развитию артериальной гипертензии и повышению пульсового давления в микроциркуляторном русле органов-

мишеней [62; 63]. Формирование АР обусловлено сочетанием функциональных (эндотелиальная дисфункция) и структурных изменений (выраженность атеросклеротического поражения, скорость изменения эластина, увеличение содержания коллагена), которые ассоциированы с вазоактивными гормонами, острофазовыми показателями (СРБ, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), продуктами оксидативного стресса и активностью гладкомышечных клеток [63].

Формирование ригидности сосудов происходит за счет взаимодействия внутренних и внешних факторов в течение всей жизни. К внутренним факторам можно отнести генетическую предрасположенность и активность воспалительного процесса (повышенные уровни СРБ, провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и ФНО-α), а к внешним – факторы окружающей среды. Воздействие этих факторов приводит к структурным (пролиферация гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, ремоделирование внеклеточного матрикса, увеличение отложения коллагена и его «сшивание», разрушение эластина) и функциональным изменениям (переключению фенотипа гладкомышечных клеток, активации провоспалительных сигнальных путей, эндотелиальная дисфункции) стенки сосуда, вызывая снижение ее эластичности и нарушение функции [10; 60; 64].

Эндотелиальная дисфункция является одним из наиболее ранних этапов сосудистых изменений и предшествует развитию АР. Ключевая молекула, обеспечивающая нормальную функцию эндотелия, – NO, который поддерживает эластические свойства сосудистой стенки. Провоспалительные цитокины снижают биодоступность NO, а образующиеся при воспалении активные формы кислорода усиливают его инактивацию, что способствует развитию АР [60].

Ключевые механизмы развития АР:

1. Системное воспаление (ИЛ-6, ФНО-α и др. цитокины) приводит к нарушению синтеза NO, способствует инфильтрации лейкоцитов и увеличивает окислительный стресс, и как следствие развивается утолщение стенок артерий;

2. Механическое или воспалительное повреждение способствует переходу гладкомышечных клеток от сократительного фенотипа к пролиферативному;

3. Нарушение обновления внеклеточного матрикса (снижение эластина, увеличение коллагена, усиление поперечного «сшивания» волокон гликированного коллагена друг с другом) вызывает нарушение эластичности и увеличение жесткости артерий;

4. Сопутствующие заболевания – АГ, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек усугубляют все описанные механизмы из-за воспаления, инсулинорезистентности и окислительного стресса [64].

1.3.1. Методы оценки артериальной ригидности

В настоящее время существует несколько методов измерения параметров сосудистой ригидности.

Одним из распространённых методов оценки АР является апланационная тонометория, основанная на регистрации датчиком пульсовых волн в области двух зон путем частичного уплощения поверхностной артерии [65].

Осциллометрический метод анализирует колебания давления в манжете при ее постепенном спуске [65].

Ультразвуковой метод оценки показателей АР позволяет проводить локальную оценку ригидности с анализом изменений диаметра сосуда за время сердечного цикла [66]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) обладает высокой информативностью и в отличие от других методов позволяет одновременно оценить как локальные показатели АР, так и структурные изменения сосудистой стенки, включая толщину КИМ и наличие АТБ, что делает этот метод перспективным для выявления ранних субклинических сосудистых поражений.

1.3.2. Показатели артериальной ригидности

Существуют несколько показателей оценки АР, обладающих прогностической ценностью для общей популяции и различных групп пациентов.

«Золотым стандартом» определения сосудистой ригидности считается как в клинической практике, так и в научных исследованиях – скорость пульсовой волны

(СПВ). СПВ – это общепринятый параметр, отражающий скорость распространения пульсовой волны между двумя участками артериального русла в момент выброса крови из левого желудочка, выражаемый в метрах в секунду (м/с) [11]. СПВ обладает высокой прогностической ценностью в отношении ССО и включен в современные европейские рекомендации для стратификации ССР. По мере увеличения жесткости стенки сосудов значение СПВ повышается. В зависимости от исследуемого сосудистого сегмента выделяют каротидно-феморальную (кфСПВ), плечелодыжечную СПВ и локальную СПВ [11; 66]. Несмотря на широкое применение всех видов оценки СПВ, только для кфСПВ определено пороговое значение (10 м/с), ассоциированное с повышенным риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий [64]. Для других видов СПВ единые пороги отсутствуют, что может затруднять интерпретацию результатов.

Определение СПВ широко используется благодаря относительной простоте измерения. Однако одним из самых значимых недостатков СПВ является ее зависимость от значений артериального давления (АД): при увеличении давления также увеличивается СПВ, поэтому необходимо учитывать данный фактор при интерпретации результатов или корректирования значения [67].

Другой широко используемый параметр оценки АР основан на измерении показателей, связанных с отражением пульсовой волны от периферических отделов артериального русла (зоны бифуркаций артерий и повышенного сосудистого сопротивления). При увеличении АР скорость отраженных волн прямо пропорционально возрастает, вследствие чего волны раньше возвращаются и усиливают прямую (антероградную) пульсовую волну [67]. Это приводит к повышению систолического давления (прирост давления – augmentation pressure), снижению диастолического, вызывая увеличение пульсового давления. Индекс аугментации (augmentation index, AIx) – это отношение прироста центрального систолического давления, вызванного отраженной волной, к пульсовому давлению, измеряемое в процентах (%) [12]. Показатель чувствителен к ранним функциональным изменениям стенок сосудов, обусловленным эндотелиальной дисфункцией и сосудистым тонусом. Более высокое значение AIx свидетельствует о

преждевременном возвращении отраженной волны, что отражает повышение АР. Важной особенностью AIx является его зависимость от частоты сердечных сокращений (ЧСС): при высокой ЧСС отраженная волна возвращается в позднюю фазу сердечного цикла, что приводит к снижению AIx. В связи с этим в исследованиях часто используется AIx, стандартизированный к ЧСС 75 уд/мин. Использование AIx совместно со СПВ позволяет комплексно оценить состояние сосудистой стенки. Характеристика СПВ и AIx представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Показатели артериальной ригидности

Показатель	*Клиническое значение*	*Формулы*
Скорость пульсовой волны (м/с)	Оценка артериальной ригидности	$\frac{D}{\Delta t}$
Индекс аугментации (%)	Оценка отраженной пульсовой волны	$\frac{AP}{PP} \times 100\%$
Примечание – D – расстояние между двумя точками регистрации пульсовой волны (м), Δt – время прохождения пульсовой волны между двумя точками (с), AP – augmentation pressure, давление аугментации, PP – pulse pressure, пульсовое давление.		

Клиническая значимость СПВ и AIx обусловлена не только высокой прогностической ценностью, но и связью с воспалительными процессами. Так, в работе P. Pettersson-Pablo и соавт. [68] AIx независимо ассоциировался с уровнем ИЛ-6, СПВ коррелировала с урокиназным активатором плазминогена – белком, участвующим в процессах ремоделирования тканей. Авторы сделали вывод, что каждый показатель имеет собственные особенности взаимосвязи с воспалительными маркерами, что подтверждает целесообразность их использования в комплексной оценке сосудистого поражения. Однако в исследовании R. Woodman и соавт. [69] не было выявлено связи СПВ и AIx с СРБ.

1.3.3. Артериальная ригидность при СКВ

Большинство опубликованных исследований, включая метаанализ P. Wang и соавт. [70], демонстрируют повышение маркеров АР у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой [13; 71], при этом данные различия выявляются даже в молодом возрасте. Важно отметить, что ни в одном исследовании кфСПВ даже

среди пациентов с СКВ не превышали порога 10 м/с, являющимся показателям существенного повышения АР, что можно указывать о клинической значимости даже менее выраженного повышения показателя у данных больных. Сравнительная характеристика исследований АР при СКВ приведена в Таблице 2.

Таблица 2 – Артериальная ригидность при СКВ

Авторы	*n*	*Возраст, лет*	*Показатель*	*Основные результаты*
Ding F и соавт., 2016 [71]	161	33 (26–45)*	СПВ	СПВ была выше при СКВ, чем у контрольной группы. Многофакторный анализ показал, что возраст, АД, СОЭ, терапия ГК, активность СКВ связаны с СПВ
Vázquez-Del Mercado M и соавт., 2018 [72]	66	33±12	СПВ	Не было выявлено разницы между СКВ и лицами контроля по значениям СПВ. СПВ коррелировала с QRISK-3 (r = 0,569)
Mercurio V и соавт., 2019 [15]	43	41±11	AIx, AoPP	AIx был выше при СКВ, чем в контроле. AIx коррелировал с суточной дозой ГК (r = 0,33), ИП SLICC/ACR (r = 0,3)
Parra S и соавт., 2019 [16]	69	48±12	AIx	AIx был выше при СКВ, чем в контроле. AIx коррелировал с С4 (r = 0,259), анти-β2-ГП1 (r = 0,321), тКИМ (r = 0,503)
Stortz и соавт., 2020 [73]	125	46 (35–54)*	СПВ	Не было выявлено различий между СКВ и контролем по СПВ. Возраст (r = 0,55), АД (r = 0,3), СКФ (r = -0,2) связаны с СПВ у СКВ
Ammar W и соавт., 2020 [13]	50	29 (18–45)*	СПВ, AIx	У пациентов с СКВ СПВ была выше, чем в контроле ($p < 0,05$)
Du T и соавт., 2020 [74]	51	31 (24–41)*	СПВ	В течение 12 мес. наблюдения отмечено снижение СПВ
Wang H и соавт., 2021 [14]	94	нет данных	СПВ	В многофакторном анализе длительность СКВ, АД и ХС-ЛПНП являлись независимыми предикторами повышения СПВ
Dziedzic-Oleksy H и соавт., 2022 [75]	26	39±12	СПВ	У пациентов с СКВ с аФЛ СПВ выше, чем у пациентов без аФЛ
Blachut D и соавт., 2022 [76]	43	57±8	СПВ	У пациентов, получавших ГК, СПВ был ниже, чем у пациентов без ГК
Blachut D и соавт., 2024 [77]	98	60±11	СПВ	СПВ была выше в группе СКВ, чем в контроле (9,7 м/с против 7,9 м/с, p = 0,02). СПВ прямо коррелировала с АД, длительностью СКВ. Разницы СПВ между пациентами с низкой и высокой активностью не получено

Продолжение таблицы 2

Авторы	*n*	*Возраст, лет*	*Показатель*	*Основные результаты*
Pędzich E и соавт., 2025 [78]	28	41±12	СПВ, AIx	Обнаружена корреляция СПВ и AIx с уровнем мочевины (r = 0,487 и r = 0,362, p < 0,05)
Jung J и соавт., 2025 [79]	67	47 [44; 53]	СПВ	Разница с контролем не получена. СПВ коррелировала с тКИМ (r = 0,429), наличием АТБ (r = 0,408), FRS (r = 0,408)
Soufla A и соавт., 2026 [80]	194	нет данных	СПВ, AIx	У пациентов с СКВ AIx был выше, чем в контроле, но различий по СПВ в общей выборке нет. В подгруппе 18-37 лет значения СПВ и AIx были выше по сравнению с группой контроля. Возраст и АД были связаны с СПВ и AIx

Примечание – n – количество пациентов, включенных в исследование, * – данные представлены как медиана возраста, минимальный и максимальный возраст, СПВ – скорость пульсовой волны, СКВ – системная красная волчанка, АД – артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ГК – глюкокортикоиды, QRISK-3 – алгоритм 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm 3, AIx – augmentation index, индекс аугментации, ИП SLICC/ACR – индекс повреждения при СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index), анти-β2-ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1, тКИМ – толщина комплекса интима-медиа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, SLEDAI-2K – индекс активности СКВ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, аФЛ – антифосфолипидные антитела, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ТФР – традиционные факторы риска, МК – мочевая кислота, FRS – Framingham Risk Score, Фрамингемская шкала риска.

Так, по данным F. Ding и соавт. [71] пациенты с СКВ подвергаются риску ССЗ в более раннем возрасте: прирост СПВ для каждой возрастной группы (< 25 лет, 25–34 года, 35–45 лет и > 45 лет) по их данным составил 61 см/с, 132 см/с и 155 см/с, а в контроле – 30 см/с, 52 см/с и 121 см/с, соответственно (p < 0,05). В самой молодой группе (с пациентами до 25 лет) статистически значимых различий по СПВ между пациентами и группой контроля не было выявлено.

Другими существенными факторами повышения ригидности сосудов у пациентов с СКВ являются уровень АД и длительность СКВ. В работе H. Wang и соавт. [14] по результатам многофакторного анализа независимыми предикторами повышения СПВ были АД, длительность СКВ и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Аналогичные данные получены в исследовании D. Blachut и соавт. [77], где выявлена положительная корреляционная связь СПВ с уровнем АД и длительностью СКВ, тогда как связи с активностью заболевания не

получено. Данные литературы о ассоциации АР и активности неоднозначны – в нескольких исследования связь между активностью СКВ и АР не выявлена [81]. Это может быть объяснено тем, что индекс активности СКВ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) отражает активность заболевания в конкретный момент времени и не учитывает кумулятивное воздействие заболевания на стенки сосудов. Однако в проспективном исследовании T. Du и соавт. [74] после 12 месяцев наблюдения пациентов с СКВ, получавших лечение, снижение индекса SLEDAI-2K коррелировало со снижением СПВ после поправки на возраст, длительность СКВ, АД и терапию, что указывает на возможную связь между уменьшением активности СКВ и улучшением СПВ.

Кроме того, есть данные о наличии ассоциаций между СПВ и индексом повреждения (ИП) СКВ Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) [15].

При анализе влияния активности аутоиммунитета на значения показателей АР, только наличие антител к β2-гликопротеину 1 (анти-β2-ГП1) значимо коррелировало с AIx [16]. Отдельного внимание заслуживает возможное влияние терапии ГК на показатели АР при СКВ. Рядом авторов терапия ГК рассматривается как фактор риска повышенных значений ригидности [71; 77] и обсуждается ее зависимость от суточной дозы ГК [15]. Вместе с тем имеются данные и о более низких значениях СПВ у пациентов, получавших ГК [76]. Вероятно, это отражение сочетания противовоспалительного и неблагоприятного эффектов ГК.

Таким образом, сосудистая ригидность при СКВ имеет многофакторный характер и включает факторы, связанные с системным воспалением и аутоиммунным процессом, противоревматической терапией и ТФР, но вклад каждого из них требует дальнейшего изучения.

1.3.4. Артериальная ригидность при РА

Анализ литературы показывает, что данные о взаимосвязи РА и сосудистой ригидности остаются противоречивыми, а результаты исследований, посвященные

факторам, влияющим на ее формирование, до настоящего времени остаются дискуссионными. Сравнительная характеристика исследований АР при РА приведена в Таблице 3.

Таблица 3 – Артериальная ригидность при РА

Авторы	*n*	*Возраст, лет*	*Показатель*	*Основные результаты*
Ikdahl E и соавт., 2016 [19]	138	59 [51; 70]	СПВ, AIx	Высокие значения СПВ и AIx ассоциировались с большей частотой ССС. Предикторами ССС были СПВ, возраст, терапия ГК
Cioffi G и соавт., 2016 [82]	226	60±12	AoSI	При РА значения AoSI и частота его повышения достоверно выше в сравнении с контролем. AoSI ассоциировался с возрастом, сист. АД, не назначением НПВП
Youssef G и соавт, 2016 [83]	90	40±9	СПВ	У пациентов показатели АР были выше, чем в контроле. Возраст, длительность РА значимо ассоциировались с АР. Связи DAS28 и СРБ с АР не выявлено
Botta E и соавт., 2016 [84]	44	56±10	СПВ	У пациентов с высокой активностью РА значения СПВ были выше в сравнении с пациентами с низкой активностью РА
Dzieża-Grudnik A и соавт., 2017 [85]	26	40±10	СПВ, AIx	Разница в значениях СПВ и AIx между пациентами с РА и лицами контроля не обнаружена
Vázquez-Del Mercado M и соавт., 2017 [17]	106	46±12	СПВ	Многофакторный анализ показал взаимосвязь СПВ с возрастом и длительностью РА
Pieringer H и соавт., 2017 [86]	287	58±13	AIx	AIx выше у пациентов с РА в сравнении с контролем. AIx положительно коррелировал с QRISK
Anyfanti P и соавт., 2018 [87]	104	60±11	СПВ	СПВ коррелировала с СОЭ ($r = 0,214$, $p = 0,03$), СРБ ($r = 0,271$, $p = 0,009$) и DAS28 ($r = 0,233$, $p = 0,025$). В многофакторном анализе терапия ГК независимо связана с СПВ
Yang Y и соавт., 2019 [18]	72	47±7	СПВ	Многофакторный анализ показал взаимосвязь СПВ с наличием РА, даже после корректировки на ТФР
Taverner D и соавт., 2019 [88]	214	58±12	СПВ, AIx	Показатели АР коррелировали с DAS28, длительностью РА, СОЭ и СРБ, а также с ИМТ, значениями АД и возрастом

Продолжение таблицы 3

Авторы	*n*	*Возраст, лет*	*Показатель*	*Основные результаты*
Giollo A и соавт., 2021 [89]	107	2 группы: с БПВП 58 [53; 66]; с ГИБП 58 [49; 67]	AoSI	AoSI через 12 мес. увеличился на терапии БПВП, но уменьшился в группе, получавших ингибитор ФНО-α
Blanken A и соавт., 2023 [90]	61	2 группы: с БПВП 64±9 с ГИБП 60±7	СПВ, AIx	На фоне терапии БПВП в течение 6 мес. снизились значения СПВ, AIx
Linde A и соавт., 2024 [91]	77	55±11	СПВ, AIx	В динамике СПВ увеличилась, AIx не изменился. Прирост СПВ ассоциировался с исходно высокими значениями DAS28, ИМТ, повышением сист. АД и наличием СД
Tasci V и соавт., 2025 [92]	75	51±11	СПВ, AIx	СПВ была выше в группе РА в сравнении с контролем. Не выявлено связи АР с DAS28 и длительностью РА
Xu C и соавт., 2025 [93]	49	61±8	СПВ	Снижение минеральной плотности ткани связано с ЭД, но не с ригидностью
Mangoni A и соавт., 2025 [94]	62	2 группы: с МТ 57±15; с СС 54±17	AIx	AIx не изменился на фоне терапии метотрексатом или сульфасалазином
Angeloudi E и соавт., 2026 [95]	103	61±12	СПВ	СПВ прямо коррелировал с асимметричным диметиларгинином (маркер ЭД)

Примечание – n – количество пациентов, включенных в исследование, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – index augmentation, индекс аугментации, ССС – сердечно-сосудистые события, ГК – глюкокортикоиды, AoSI – aortic stiffness index, индекс жесткости аорты, АД – артериальное давление, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, РА – ревматоидный артрит, АР – артериальная ригидность, DAS28 – шкала активности ревматоидного артрита Disease Activity Score с оценкой 28 суставов, СРБ – С-реактивный белок, QRISK-3 – алгоритм 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm 3, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ТФР – традиционные факторы риска, ИМТ – индекс массы тела, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, СД – сахарный диабет, ЭД – эндотелиальная дисфункция, МТ – метотрексат, СС – сульфасалазин.

В большинстве исследований у больных РА в сравнении с лицами контрольной группы выявляются повышенные значения различных индексов ригидности. Однако в ряде работ статистических различий между пациентами и контролем не выявлено [85; 96].

Подавляющее большинство существующих исследований являются одномоментными. В связи с этим интерес представляют два проспективных исследования.

В работе E. Ikdahl и соавт. [19], включающей 138 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение 6 лет, были изучены индексы АР, проведены клинические и лабораторные обследования. Развитие ИМ, стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование через 5,5 лет было зафиксировано в 7,2% случаев. Пациенты, у которых впоследствии развились ССЗ исходно имели значительно более высокие уровни СПВ ($p < 0,001$) и AIx ($p = 0,04$) по сравнению с теми пациентами, у кого не было ССЗ во время наблюдения. В регрессионном анализе отмечено, что предикторами ССЗ являлись повышение значений СПВ, возраст и применение ГК, в то время как значения AIx не были связаны с развитием осложнений ССЗ.

В другом проспективном исследовании G. Cioffi и соавт. [82] для оценки распространенности ригидности, факторов, связанных с ней, и определения прогностической роли индекса жесткости аорты (aortic stiffness index, AoSI) проанализировали 226 пациентов с РА и 226 здоровых лиц контрольной группы. Значения AoSI были значительно выше у пациентов, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Повышенные значения AoSI выявлены у 41% больных РА, тогда как в контрольной группе – у 21% ($p < 0,001$). Факторами, ассоциированными с AoSI, были возраст, высокое систолическое АД и отсутствие назначения терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). У 26 пациентов, имеющих высокие значения индекса, при дальнейшем наблюдении в течение 12 месяцев диагностированы ССЗ – ишемия миокарда, фибрилляция предсердий. На основании этого авторы предположили, что в развитии неблагоприятного клинического исхода у пациентов с РА ключевая роль принадлежит АР.

Данные о взаимосвязи АР с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА, включая индексы активности РА Disease Activity Score с оценкой 28 суставов (DAS28), клинический – clinical disease activity index (CDAI) [97], а также уровнями маркеров острой фазы воспаления (СОЭ и СРБ), остаются неоднородными. В частности, в работе Anyfanti и соавт. [87] СПВ положительно коррелировала с СОЭ ($r = 0,214$, $p = 0,03$), СРБ ($r = 0,271$, $p = 0,009$) и DAS28 ($r = 0,233$, $p = 0,02$), что указывает на возможную зависимость структуры стенки сосуда от выраженности воспалительного процесса. Однако G. Youssef и соавт. [83]

в своей работе не получили статистически значимых ассоциаций между показателями ригидности и уровнями СОЭ и СРБ, что может отражать многофакторный характер сосудистых изменений при РА.

По-видимому, наиболее значимыми факторами, связанными с повышением ригидности сосудов при РА, являются возраст [17] и длительность самого ревматического заболевания [83]. В большинстве исследований именно эти показатели демонстрируют сильные корреляционные связи с СПВ, AIx и другими индексами [11]. При этом есть данные, что AIx может быть более чувствительным в качестве маркера ригидности и риска развития ССЗ у молодых людей, тогда как СПВ более применима у лиц пожилого возраста [98].

Наряду с факторами, связанными с самим заболеванием, существенный вклад в снижение эластичности сосудов вносят традиционные сердечно-сосудистые факторы риска. Показаны ассоциации развития АР с уровнем АД, индексом массы тела (ИМТ) и наличием СД [12].

Кроме того, выявлено возможное влияние проводимой противоревматической терапии на структуру сосудистой стенки: в отдельных работах показана взаимосвязь повышения АР с терапией ГК, БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [87; 89; 99]. Показано значимое снижение АР, измерявшейся по СПВ, у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α [89]. При этом анти-В клеточный препарат ритуксимаб, несмотря на его эффективность в уменьшении активности заболевания и улучшении липидного профиля крови, не оказывал существенного влияния на АР после 6 и 12 месяцев лечения [100].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о увеличении АР при СКВ и РА. Однако имеющиеся результаты не позволяют однозначно определить факторы риска, ассоциированные с повышением ее показателей. Вероятно, функциональные изменения сосудистой стенки имеют многофакторный характер и могут быть обусловлены ТФР и факторами, связанными с самим заболеванием.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (НИИР) в лаборатории системной красной волчанки в период 2023 г. по 2026 г. В одномоментное исследование включено 200 пациентов женского пола, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в институте: 100 с СКВ и 100 с РА. Для всех пациентов разработана и заполнена индивидуальная карта наблюдения и электронная база данных. Для каждой группы пациентов сформированы две контрольные группы по 30 относительно здоровых человек (сотрудники НИИР) без иммуновоспалительных ревматических заболеваний, сопоставимых по возрасту с обследованными больными (Рисунок 1).

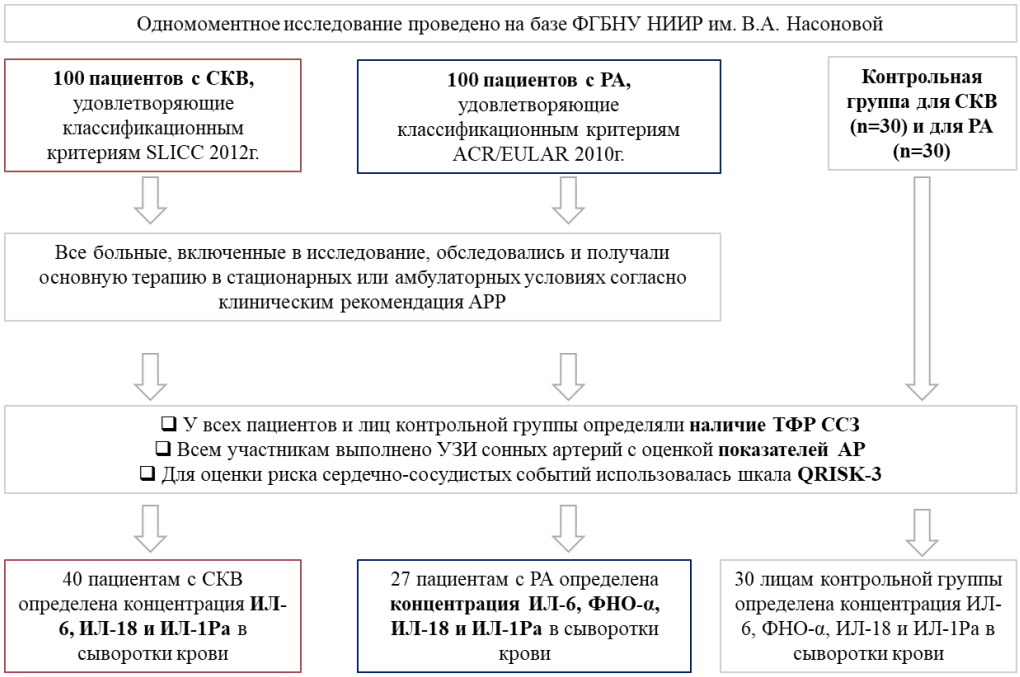


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Протокол диссертационного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (протокол № 20 от 12.10.2023).

Критерии включения в исследование были:

1) женщины в возрасте от 18 до 60 лет;

2) подписанное пациентом добровольное информированное согласие;

3) достоверный диагноз СКВ и РА согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. и ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, Американская коллегия ревматологов/ Европейский альянс ревматологических ассоциаций) соответственно.

Критерии невключения в исследование были:

1) терапия ГИБП в течение 12 мес. до включения в исследование;

2) неконтролируемая АГ с уровнем АД ≥ 140/90 мм рт. ст. на момент проведения УЗИ сонных артерий;

3) наличие антифосфолипидного синдрома, онкологических заболеваний, ИБС, хронической сердечной недостаточности II-IV класса по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация), инфекционных заболеваний в стадии обострения.

Диагноз СКВ установлен на основании классификационных критериев SLICC, разработанных в 2012 г. [101]. Количественную оценку активности СКВ проводили по индексу SLEDAI-2K [102; 103]. Выделяли 4 степени активности по SLEDAI-2K согласно российским клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) 2025 г. [104]: нет активности/ремиссия – 0 баллов, низкая активность – 1–4 балла, средняя степень – 5–10 баллов, высокая степень – более 10 баллов.

Степень необратимых изменений внутренних органов определяли при помощи ИП SLICC/ACR [105]. За отсутствие повреждений принимали значения 0 баллов, низкий ИП – 1 балл, средний ИП – 2–4 балла, высокий ИП – более 4 баллов.

Диагноз РА основывался на классификационных критериях ACR/EULAR 2010 г. [106]. Активность РА оценивали с помощью индексов DAS28 [107], упрощенного индекса активности (Simplified Disease Activity Index, SDAI) и CDAI [108; 109]. По DAS28 выделяли ремиссию (DAS28 < 2,6 балла), низкую активность (2,6 < DAS28 < 3,2 балла), среднюю (DAS28 = 3,2–5,1 балла) и высокую (DAS28 > 5,1) активность. Оценку суставного статуса проводили с помощью методик подсчета числа припухших суставов (ЧПС), числа болезненных суставов

(ЧБС). При помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) определяли выраженность болей в суставах пациентов.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Общая характеристика обследуемых пациентов и группы контроля

Показатели	СКВ (n = 100)	Контроль СКВ (n = 30)	РА (n = 100)	Контроль РА (n = 30)
Возраст, лет	38 [30; 47]*	37 [29; 48]	43 [34; 51]*	39 [29; 48]
Длительность заболевания, лет	8,5 [4; 15]	–	5,3 [3; 12]	–
П р и м е ч а н и е – Данные представлены как Me [25-й; 75-й, перцентили]; СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, n – количество пациентов в группе; «–» – отсутствует показатель, * – $p < 0,05$ при сравнении двух групп.				

Согласно данным Таблицы 4, пациенты с СКВ были младше по сравнению с группой пациентов с РА ($p = 0,002$). В связи с этим для больных СКВ и РА сформированы отдельные контрольные группы, сопоставимые по возрасту: для СКВ включены 30 лиц, для РА – 30 (часть лиц группы была включена в обе контрольные группы). Длительность заболевания между больными СКВ и РА была сопоставима ($p = 0,115$).

2.2. Клиническая характеристика пациентов с СКВ

В группу СКВ включено 100 пациенток с медианой возраста 38 [30; 47] лет, с длительностью заболевания (с момента появления первого признака) 8,5 [4; 15] лет. Частота клинических и иммунологических проявлений за весь период заболевания и на момент включения в исследование согласно классификационным критериям SLICC 2012 г. представлена в Таблице 5. Согласно Таблице 5 анамнестически наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ были поражение суставов (77%), кожи (61%), гематологические нарушения (60%), иммунологическими – положительный антинуклеарный фактор (АНФ), повышение уровня антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и гипокомплементемия. На момент включения в исследование преобладали такие же наиболее частые клинические и иммунологические признаки, как и в анамнезе.

Таблица 5 – Клиническая и иммунологическая характеристика пациентов с СКВ в анамнезе и на момент включения в исследование

Признак	*В анамнезе*	*На момент включение в исследование*
Клинические критерии, n (%)		
Поражение кожи	61 (61)	31 (31)
Поражение слизистых	21 (21)	7 (7)
Алопеция	45 (45)	24 (24)
Поражения суставов	77 (77)	58 (58)
Серозиты (перикардит/плеврит)	35 (35) (30 (30)/ 15(15))	19 (19) (17(17)/ 4(4))
Поражение почек (протеинурия >0,5 г/сут)	37 (37)	18 (18)
Поражение ЦНС	12 (12)	3 (3)
Гематологические нарушения (лейкопения $< 4\times10^9$/л и/или тромбоцитопения $< 100\times10^9$/л и/или гемолитическая анемия)	60 (60) (53(53)/ 21(21)/ 22(22))	28 (28) (20(20)/ 5 (5)/ 23(23))
Иммунологические критерии, n (%)		
АНФ (НЕр–2)	100 (100)	100 (100)
Анти-дсДНК	87 (87)	71 (71)
Анти-Sm	33/87 (38)	26/85 (30)
Гипокомплементемия	82 (82)	69 (69)
Антифосфолипидные антитела	32/88 (36)	27/88 (31)
Анти-Ro/SS-A	41/95 (43)	39/98 (40)
Анти-La/SS-B	17/94 (18)	18/98 (18)
Положительная реакция Кумбса	39/74 (53)	38/65 (58)
Примечание – n – число пациентов в группе, ЦНС- центральная нервная система, АНФ (НЕр-2) – антинуклеарный фактор на клеточной линии НЕр-2, анти-дсДНК – антитела к двухспиральной ДНК, анти-Sm – антитела к антигену Смита (Smith), Анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro), Анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-B (La).		

Исходя из данных Таблицы 6 без активности были 3 (3%) пациента с СКВ, с низкой активностью – 26 (26%), большинство пациентов имели среднюю (48 (48%))

степень активности и высокую – 23 (23%) при подсчете при помощи индекса SLEDAI-2K, медиана индекса составила 7 [4; 10] баллов.

Медиана ИП SLICC/ACR равнялась 1 [0; 1]. Согласно балльной оценке у большинства пациентов был низкий индекс ИП (40%) или отсутствовали необратимые повреждения (36%).

Таблица 6 – Индексы активности заболевания и необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ

SLEDAI-2K	
Индекс активности SLEDAI-2K, баллы	7 [4; 10]
Нет активности (SLEDAI-2K = 0 баллов), n (%)	3 (3)
Низкая (SLEDAI-2K = 1–4 баллов), n (%)	26 (26)
Средняя (SLEDAI-2K = 5–10 баллов), n (%)	48 (48)
Высокая (SLEDAI-2K >10 баллов), n (%)	23 (23)
ИП SLICC/ACR	
ИП SLICC/ACR, баллы	1 [0; 1]
Повреждения отсутствуют, n (%)	36 (36)
Низкий ИП (1 балл), n (%)	40 (40)
Средний ИП (2–4 баллов), n (%)	21 (21)
Высокий ИП (>4 баллов), n (%)	3 (3)
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе; SLEDAI-2K – индекс активности СКВ в модификации 2000 г. (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000), ИП SLICC/ACR – индекс повреждения при СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index).	

На момент включения в исследование большинство пациентов (92%) с СКВ получали терапию ГК или цитостатическими препаратами, а 8 (8%) больных ранее не получали противоревматическую терапию, в связи с установлением диагноза впервые. ГК принимали 84 (84%) пациента, медиана дозы в пересчете на преднизолон составила 10 [5; 15] мг, длительность терапии ГК 55,0 [12,0; 120,0] мес., кумулятивная доза ГК составила 14,4 [3,69; 32,7] грамм. Гидроксихлорохин принимали 73%, другие иммуносупрессивные препараты – 36% (Таблица 7).

Таблица 7 – Терапия в анамнезе и на момент включения в исследование у пациентов с СКВ

Препараты	*В анамнезе*	*На момент включения*
Без терапии, n (%)	–	8 (8)
Глюкокортикоиды, n (%)	89 (89)	84 (84)
Доза ГК в момент включения в пересчете на преднизолон, мг	–	10 [5; 15]
Кумулятивная доза ГК, мг	14400 [3690; 32700]	
Длительность терапии ГК, мес	55,0 [12,0; 120,0]	
Гидроксихлорохин, n (%)	84 (84)	73 (73)
Иммунодепрессанты, n (%) – метотрексат – микофенолата мофетила – азатиоприн – циклофосфамид – такролимус – циклоспорин А	62 (62) 24 (24) 31 (31) 18 (18) 27 (27) 1 (1) 3 (3)	36 (36) 5 (5) 17 (17) 13 (13) 1 (1) 1 (1) 0 (0)
с-БПВП	1 (1)	0 (0)
ГИБП, n (%) –ритуксимаб – белимумаб	23 (23) 16 (16) 6 (6)	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й, перцентиль], если не указано иначе; n – количество пациентов в группе; «–» – отсутствие показателя, СКВ – системная красная волчанка, ГК – глюкокортикоиды, с-БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.		

2.3. Клиническая характеристика пациентов с РА

В исследование включены 100 пациентов с достоверным диагнозом РА, медиана возраста составила 43 [34; 51] года и длительностью болезни 5,3 [3,0; 12,0] лет. На момент включения в исследование большинство больных были серопозитивными (90%), из них 68 (68%) по РФ, 83 (83%) по АЦЦП. У 68% пациентов с РА была развернутая стадия заболевания, ранняя и поздняя – у 10% и 22% соответственно. На момент включения в исследование у 24% артрит был неэрозивным, у остальных выявлялись эрозивные изменения в мелких суставах кистей и/или стоп различной степени выраженности. I рентгенологическая стадия по Steinbrocker диагностирована у 9% больных, II стадия – у 53%, III – у 25% и IV у 13% пациентов с

РА. Внесуставные проявления выявлены у 37 (37%) пациентов и представлены болезнью Шегрена (20%), наличием ревматоидных узелков (19%), полинейропатией (5%), перикардита (4%), интерстициальным заболеванием легких (3%) и эписклеритом (1%). Осложнения РА имели 22% больных – остеонекроз (14%), остеопороз (7%), туннельный синдром (3%) и вторичный амилоидоз (1%) (некоторые пациенты имели несколько осложнений) (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с РА

Показатели:	*РА (n = 100)*
Серопозитивный, n (%) – РФ+ –АЦЦП+	90 (90) 68 (68) 83 (83)
Стадия: ранняя/развернутая/ поздняя, n (%)	10(10)/ 68(68)/ 22(22)
Внесуставные проявления, n (%) – ревматоидные узелки – болезнь Шегрена – интерстициальные заболевания легких – перикардит – полинейропатия – эписклерит	37 (37) 19 (19) 20 (20) 3 (3) 4 (4) 5 (5) 1 (1)
Неэрозивный/Эрозивный, n (%)	24(24)/ 76 (76)
Рентгенологическая стадия, n (%): I/II/III/IV	9(9)/ 53(53)/ 25(25)/ 13(13)
Функциональный класс, n (%): I/II/III/IV	9(9) /83(83)/ 8(8)/ 0(0)
Осложнения, n (%) – остеонекроз – остеопороз – туннельный синдром – вторичный амилоидоз	22 (22) 14 (14) 7 (7) 3 (3) 1 (1)
Примечание – n – число пациентов в группе, РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.	

Медиана уровней СРБ составила 7,0 [1,4; 19,2] мг/л, СОЭ – 26 [16; 48] мм/ч. Среднее значение индекса активности DAS28 составило 5,3±1,4 баллов. Распределение по степеням активности по DAS28 было следующим: низкая степень наблюдалась у 9%, умеренная – у 30%, высокая степень активности – у 61% пациентов с РА. По индексу SDAI и CDAI также большее число пациентов имели высокую степень активности – 51% и 71% соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Оценка активности заболевания у пациентов с РА

Показатели:	*РА (n = 100)*
DAS28	
Индекс активности DAS28, балл, M ± σ	5,3±1,4
Ремиссия (DAS28 < 2,6)	0 (0)
Низкая активность (DAS28 = 2,6–3,1), n (%)	9 (9)
Умеренная активность (DAS28 = 3,2–5,1), n (%)	30 (30)
Высокая активность (DAS28 > 5,1), n (%)	61 (61)
SDAI	
Индекс активности SDAI, балл, M ± σ	30,0±14,0
Ремиссия (SDAI < 3,3)	0 (0)
Низкая активность (SDAI = 3,3–11), n (%)	9 (9)
Умеренная активность (SDAI = 11,1–26), n (%)	40 (40)
Высокая активность (SDAI >26), n (%)	51 (51)
CDAI	
Индекс активности CDAI, балл, M ± σ	27,4±13,1
Ремиссия (CDAI < 2,8)	0 (0)
Низкая активность (CDAI = 2,8–10), n (%)	6 (6)
Умеренная активность (CDAI = 11–22), n (%)	23 (23)
Высокая активность (CDAI > 22), n (%)	71 (71)
Число припухших суставов, n	5 [2; 10]
Число болезненных суставов, n	8 [5; 14]
Оценка боли по ВАШ, балл	60 [50; 70]
Примечание – Значения указаны как Me [25-й; 75-й процентиль], если не указано иначе, РА – ревматоидный артрит, DAS28 – Disease Activity Score с оценкой 28 суставов, SDAI – Simplified Disease Activity Index, упрощенный индекс активности, CDAI – Clinical Disease Activity Index, клинический индекс активности, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.	

На момент включения в исследование 90 из 100 больных получали противоревматическую терапию или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Потребность в НПВП была у 90% включенных. Большая часть пациентов

(68%) ранее принимала терапию ГК. На момент включения в исследование ГК принимали 33% пациентов с РА (медиана дозы 5,0 [5,0; 7,5] мг в пересчете на преднизолон, длительность приема составила 24 [10; 55] мес.). БПВП получали 55 (55%) пациентов: метотрексат – 31 (31%), сульфасалазин – 19 (19%) и лефлуномид – 9 (9%). У 78% больных отсутствовала терапия ГИБП за всю историю заболевания, у 22% была терапия ГИБП и у 4% синтетическими БПВП в анамнезе, однако перерыв в лечении был больше года до момента включения в исследование (Таблица 10).

Таблица 10 – Терапия у пациентов с РА

Показатели	*РА (n = 100)*
Без терапии, n (%)	10 (10)
Глюкокортикоиды, n (%)	33 (33)
Глюкокортикоиды в анамнезе, n (%)	68 (68)
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг	5 [5; 7,5]
БПВП, n (%) – метотрексат – сульфасалазин – лефлуномид	55 (55) 31 (31) 19 (19) 9 (9)
Синтетические БПВП в анамнезе, n (%) – тофацитиниб – упадацитиниб	4 (4) 2 (2) 2 (2)
ГИБП в анамнезе, n (%)	22 (22)
–абатацепт	3 (3)
–тоцилизумаб	4 (4)
–олокизумаб	6 (6)
–голимумаб	2 (2)
–адалимумаб	4 (4)
–этанерцепт	5 (5)
–инфликсимаб	1 (1)
Примечание – РА – ревматоидный артрит, ГК – глюкокортикоиды, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.	

2.4. Методы исследования

Всем больным СКВ и РА до включения в исследование проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследования, рекомендованные Ассоциацией ревматологов России в стационарных или амбулаторных условиях [110].

Лабораторные методы обследования включали в себя: общий клинический анализ крови с оценкой СОЭ, биохимический анализ крови (определение уровня глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, общего холестерина и липидного спектра крови) и анализы мочи (общий анализ мочи и суточная протеинурия для пациентов с СКВ). При наличии показаний проводили оценку стандартной коагулограммы. Исследования проводились унифицированными методами в клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (заведующая отделением – кандидат биологических наук Л. Н. Кашникова).

У пациентов с СКВ определяли следующие иммунологические показатели: АНФ (HEP-2), анти-дсДНК, С3, С4 компоненты комплемента, при необходимости – антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro) (анти-Ro/SS-A), антитела к цитоплазматическому антигену SS-B (La) (анти-La/SS-B), антитела к антигену Смита (Smith) (анти-Sm), аФЛ, прямая проба Кумбса, СРБ. У пациентов с РА – РФ, АЦЦП, СРБ. Все исследования выполняли в лаборатории иммунодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (заведующая отделением – кандидат медицинских наук Е. П. Салянова).

Референсные значения для анти-Ro/SS-A составили 0–20 Ед/мл, для анти-β2-ГП1 IgG – 1,0–7,4 Ед/мл, для анти-β2-ГП1 IgM – 0,9–7,6 Ед/мл, для РФ – 0–20 МЕ/мл, для АЦЦП – 0–22 Ед/мл.

У 40 пациентов с СКВ определяли концентрацию ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-1Ра в сыворотке крови. У 27 пациентов с РА определяли концентрацию ИЛ-1Ра, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α в сыворотке крови.

Измерение уровня цитокинов выполнялось на базе лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая лабораторией – доктор медицинских наук А. С. Авдеева).

ИЛ-1Ра определяли в сыворотке крови иммуноферментным анализом (ИФА) при помощи коммерческих тест-наборов «HEA223Hu» (Cloud-Clone Corp, США) согласно инструкции фирмы изготовителя. ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО-α в сыворотке крови оценивали также методом ИФА с помощью набора реагентов Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ и Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ («Вектор-Бест», Россия).

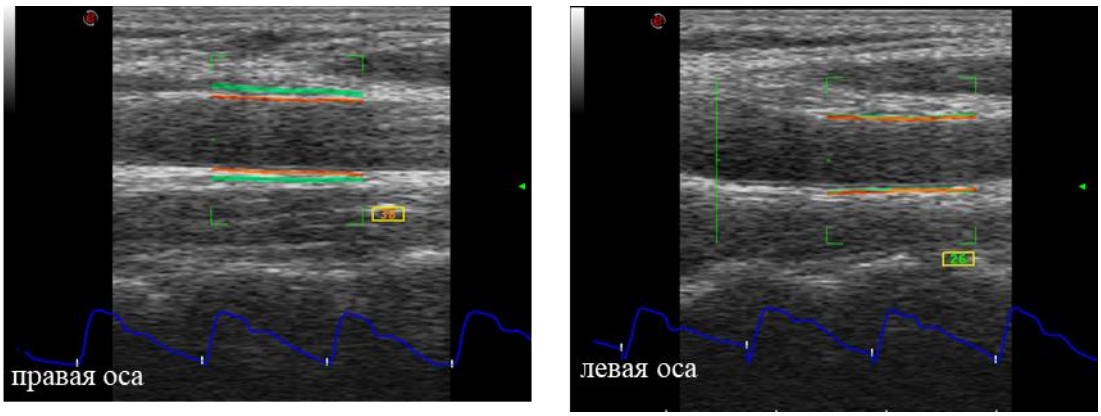
Для каждого цитокина была определена соответствующая граница нормы на основании 30 сывороток здоровых доноров (95-й перцентиль): ИЛ-6 > 0,45 пг/мл, ИЛ-18 > 243,6 пг/мл, ФНО-α > 0,46 пг/мл, ИЛ-1Ра >2,66 пг/мл.

Рентгенологическое исследование кистей и стоп у пациентов с РА проводили в прямой проекции в отделении лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (заведующий отделением – Л. М. Бланк). Оценка рентгенограмм проводилась квалифицированным врачом-рентгенологом. Рентгенологическая стадия устанавливалась согласно классификации по Steinbrocker.

УЗИ общих правой и левой сонных артерий проводили всем включенным в исследование участникам с использованием аппарата My Lab Twice («Esaote», Италия) для оценки показателей АР и обнаружения АТБ. Диагностику проводили в режиме реального времени в В-режиме. При сканировании общих сонных артерий (ОСА) в продольной проекции использовали высокочастотный сосудистый датчик 5–13 МГц. Согласно Манхеймовскому протоколу [111] измерения проводили на 10 мм проксимальнее бифуркации ОСА. Исследование проводили в горизонтальном положении обследуемого, после 10-минутного отдыха.

Показатели АР рассчитывали при помощи встроенного программного обеспечения QAS (Quality Arterial Stiffness). Программа QAS рассчитывала показатели артериальной жесткости по интегрированным в аппарат формулам, основываясь на величине давления в артерии, движении стенки во время сердечного цикла, изменения диаметра и объема в систолу и диастолу. Измерение АД проводили трижды

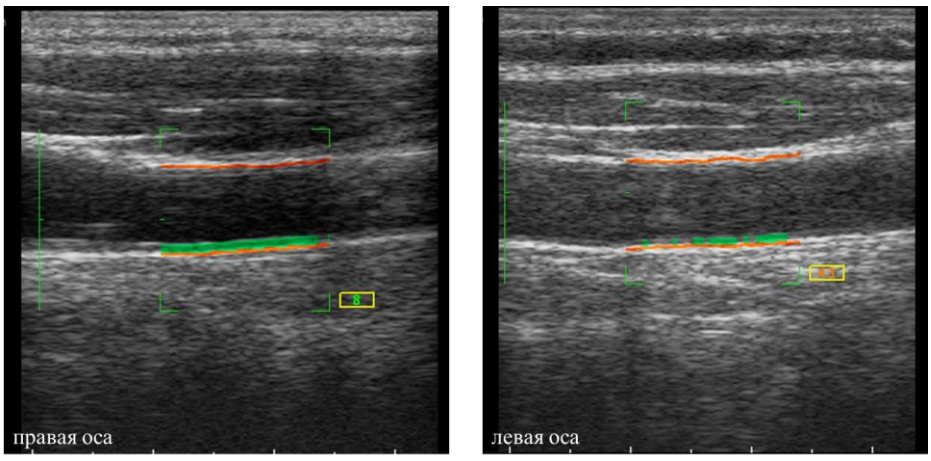
и использовали среднее значение. Анализировались следующие показатели АР: локальная СПВ и AIx. На Рисунке 2 представлены ультразвуковые изображения правой и левой ОСА, полученные при расчете показателей АР в режиме QAS.



Примечание – ОСА – общая сонная артерия

Рисунок 2 – Ультразвуковое исследование правой и левой общих сонных артерий в режиме расчета показателей артериальной ригидности

Толщину КИМ определяли аналогично с использованием технологии автоматического измерения QIMT (Quality Intima Media Thickness) в реальном времени при использовании получаемого радиочастотного сигнала. На Рисунке 3 представлены ультразвуковые изображения правой и левой ОСА, полученные при расчете толщины КИМ в режиме QIMT.



Примечание – ОСА – общая сонная артерия.

Рисунок 3 – Ультразвуковое исследование правой и левой общих сонных артерий в режиме оценки толщины комплекса интима-медиа

Наличие атеросклеротического поражения подтверждалось согласно Манхеймовскому консенсусу 2011 г. [111] при выявлении структуры, выступающей в

просвет сосуда ≥ 1,5 мм или на не менее чем на 0,5 мм или 50% относительно прилегающего КИМ участков стенки артерии.

У всех пациентов с СКВ и РА, а также у лиц контрольной группы оценивали антропометрические показатели с измерением роста, веса и вычислением ИМТ. Всем определяли традиционные кардиоваскулярные факторы риска (возраст, наличие АГ, дислипидемии, ожирения, менопаузы, СД, статус курения и отягощенность семейного анамнеза по ССЗ), липидный профиль (уровень общего холестерина (ОХ), ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)).

АГ – регистрировали согласно пороговому значению систолического АД ≥140 мм рт. ст или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст.

Дислипидемия – отклонение одного или нескольких показателей липидного профиля от референсных значений клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой». Оценивали уровни ОХ, ТГ, ХС-липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и ХС-ЛПВП. Референсные значения составили – ОХ – 3,9–6,2 ммоль/л, ТГ – 0,0–2,3 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,59–3,34 ммоль/л, ХС-ЛПВП – 0,9–2,48 ммоль/л.

Ожирение диагностировали на основании ИМТ. Избыточная масса тела фиксировалась при значении ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2. Ожирение – ≥ 30,0 кг/м^2.

Наличие менопаузы устанавливали на основании данных анамнеза. Менопауза диагностировалась при отсутствии менструального цикла в течение не менее 12 месяцев.

СД определяли при наличии установленного врачом-эндокринологом диагноза, подтвержденного медицинской документацией.

Отягощенную наследственность по ССЗ фиксировали при наличии преждевременных сердечно-сосудистых событий у близких родственников первой линии: у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет.

Статус курения определялся на основании данных анамнеза. Курящими считались лица, сообщавшие о регулярном употреблении табачных изделий независимо от количества сигарет.

Для оценки индивидуального 10-летнего суммарного риска сердечно-сосудистых событий использовался алгоритм QRISK-3 [112].

При расчете индекса QRISK-3 учитываются следующие параметры: возраст (диапазон 25–84 года), этническая принадлежность, пол, статус курения, наличие стенокардии напряжения или инфаркта миокарда у родственников первой линии родства моложе 60 лет, хронической болезни почек (3–5-я стадии), мерцательной аритмии, мигрени, РА и СКВ, психических расстройств (шизофрении, биполярного расстройства, умеренной или тяжелой депрессии), эректильной дисфункции (у мужчин), прием ГК, антигипертензивных и антипсихотических препаратов, ИМТ, а также данные липидного профиля крови, уровня систолического АД и разница в его колебаниях. Расчет показателя QRISK-3 проводился с использованием официального онлайн-калькулятора (доступен по ссылке https://qrisk.org/) [113].

2.5. Статистический анализ

При статистическом анализе результатов диссертационного исследования использовали лицензированные версии статистических программ Statistica 12.0 for Windows (StatSoftInc., USA) и IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (IBM Corporation, USA).

Проверку нормальности распределения количественных переменных проводили с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова.

Результаты количественных показателей представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (σ) при нормальном распределении, при ненормальном – медианой (Me), 25-й; 75-й процентили. Различия между двумя группами для количественных данных, которые отличались от нормального распределения, устанавливали методом непараметрической статистики – критерием Манна – Уитни, при сравнении трех групп и более – критерием Краскела – Уоллиса.

Для описания качественных переменных использовались их абсолютная и относительная (в процентах) частота встречаемости. Для анализа различия частот в

двух независимых группах использовался критерий согласия χ^2 (хи-квадрат, критерий Пирсона), при наличии в группе частот меньше 10 применялся χ^2 с поправкой Йейтса.

Взаимосвязь между признаками определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Для построения прогностических моделей применяли многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ. Результаты регрессионного анализа представляли в виде ОШ и его 95%-го доверительного интервала (95%-го ДИ). Качество моделей оценивали с помощью коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, характеризующего объясняющую способность модели.

Дискриминационную способность моделей оценивали с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic, «кривая ошибок»). ROC-кривая отражала зависимость чувствительности модели от величины 1-специфичность при различных пороговых значениях прогнозируемой вероятности. Количественной характеристикой прогностической способности модели служила площадь под ROC-кривой – AUC (area under the curve) с 95%-м ДИ. Оптимальное пороговое значение прогнозируемой вероятности определяли с использованием индекса Юдена. Для выбранного порога рассчитывали чувствительность, специфичность и общую точность классификации.

Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Артериальная ригидность у женщин с СКВ в сравнении с контрольной группой

Значения показателей артериальной ригидности (СПВ и AIx) анализировали по данным измерения в правой ОСА и в левой ОСА. Средние значения СПВ и AIx рассчитывали как среднеарифметическое значений в правой и левой общих сонных артерий:

ПОКАЗАТЕЛЬ АР $_{среднее}$ = (ПОКАЗАТЕЛЬ АР $_{правая\ ОСА}$ + ПОКАЗАТЕЛЬ АР $_{левая\ ОСА}$)/2.

В случаях, когда статистически значимые различия показателей ригидности выявлялись как в правой, так и в левой ОСА, приводились их средние значения.

Таблица 11 – Значения показателей АР у пациентов с СКВ и в контрольной группе

Показатель	*СКВ (n = 100)*	*Контроль (n = 30)*	*p-value*
СПВ $_{левая\ ОСА}$, м/с	7,2 [6,1; 8,4]*	6,3 [5,8; 7,5]	0,03
min/max СПВ $_{левая\ ОСА}$, м/с	4,4 / 17,4	5,1 / 9,2	
СПВ $_{правая\ ОСА}$, м/с	6,9 [5,8; 7,8]*	6,2 [5,7; 6,9]	0,02
min/max СПВ $_{правая\ ОСА}$, м/с	4,2 / 17,4	4,5 / 7,9	
СПВ $_{среднее}$, м/с	7,0 [6,0; 8,2]*	6,2 [5,9; 6,9]	0,001
Показатель	*СКВ (n = 100)*	*Контроль (n = 30)*	*p-value*
AIx $_{левая\ ОСА}$, %	2,4 [-0,1; 5,8]*	0,0 [-0,9; 1,8]	0,004
min/max AIx $_{левая\ ОСА}$, %	-10,0 / 41,0	-4,2 / 9,0	
AIx $_{правая\ ОСА}$, %	1,5 [-0,1; 5,5]*	0,5 [-0,8; 2,7]	0,03
min/max AIx $_{правая\ ОСА}$, %	-8,5 / 51,9	-6,5 / 8,5	
AIx $_{среднее}$, %	2,0 [-0,1; 5,7]*	0,3 [-0,8; 2,3]	0,0004

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], * – p < 0,05, СКВ – системная красная волчанка, СПВ – скорость пульсовой волны, min – минимальное значение в группе, max – максимальное значение в группе, AIx – augmentation index, индекс аугментации.

Как видно из Таблицы 11, у пациенток с СКВ (n = 100) по сравнению с контрольной группой (n = 30) выявлены более высокие значения показателей АР: СПВ в левой ОСА составила 7,2 [6,1; 8,4] м/с против 6,3 [5,8; 7,5] м/с, СПВ в правой ОСА – 6,9 [5,8; 7,8] м/с против 6,2 [5,7; 6,9] м/с, СПВ среднее – 7,0 [6,0; 8,2] м/с против

6,2 [5,9; 6,9] м/с; AIx в левой ОСА – 2,4 [-0,1; 5,8] % против 0,0 [-0,9; 1,8] %, AIx в правой ОСА – 1,5 [-0,1; 5,5] % против 0,5 [-0,8; 2,7] %, AIx среднее – 2,0 [-0,1; 5,7] % против 0,3 [-0,8; 2,3] %, соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таким образом, у пациентов с СКВ отмечались повышенные величины СПВ и AIx по сравнению с лицами контрольной группы.

3.1.1. Связь возраста с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ

Возраст является одним из основных немодифицируемых кардиоваскулярных факторов риска, приводящий к снижению эластичности сосудистой стенки. Для оценки влияния возраста на показатели ригидности пациенты с СКВ были разделены на группы в зависимости от возраста, начиная с 18 до 60 лет. Выделены четыре возрастные группы: первая – 18–30 лет (n = 29), вторая – 31–40 лет (n = 30), третья – 41–50 лет (n = 26) и четвертая – 51–60 лет (n = 15). По критерию Краскела – Уоллиса выявлены статистически значимые различия значений СПВ и индекса аугментации между возрастными группами ($p < 0,001$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Значения показателей АР в зависимости от возрастных групп у пациентов с СКВ

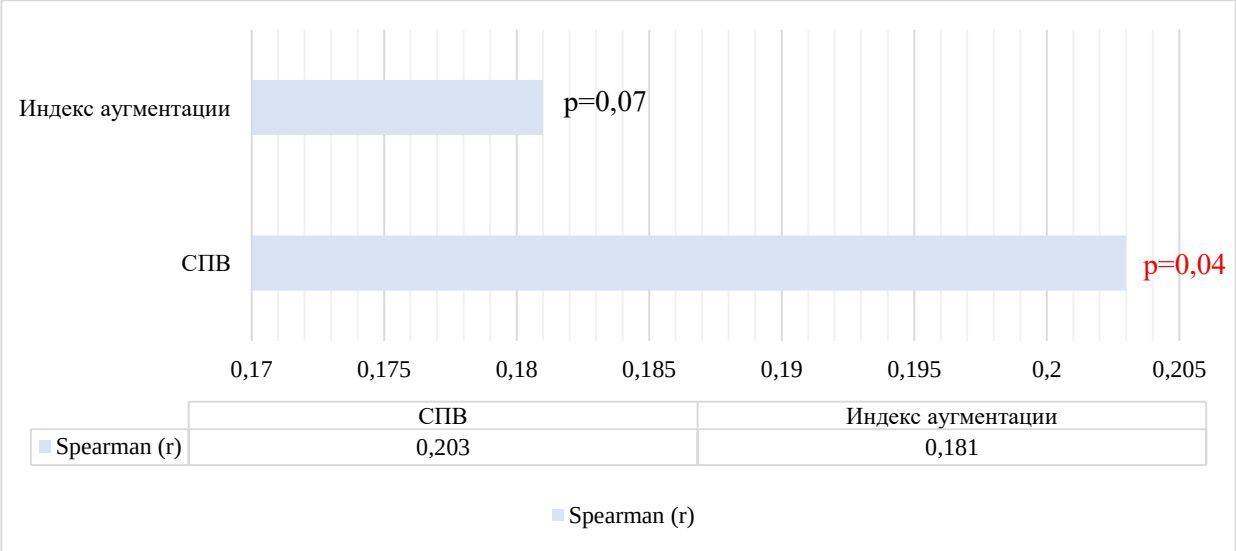
Показатель	*18-30 (n = 29)*	*31–40 (n = 30)*	*41–50 (n = 26)*	*51–60 (n = 15)*	*p-value*
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	5,9 [5,5; 7,2]	6,9 [6,2; 7,9]	7,5 [6,6; 9,0]	8,4 [8,0; 9,8]	< 0,001
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	5,8 [5,3; 6,7]	6,8 [6,2; 7,7]	7,3 [6,3; 8,7]	7,6 [7,0; 9,0]	< 0,001
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	5,9 [5,5; 6,8]	7,0 [6,5; 7,4]	7,5 [6,5; 8,9]	8,2 [7,8; 8,7]	< 0,001
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	-0,1 [-1,0; 1,8]	2,7 [-0,1; 6,8]	4,0 [1,7; 6,2]	5,6 [3,9; 9,5]	< 0,001
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	-0,1 [-1,2; 1,0]	1,4 [0,3; 5,7]	4,3 [1,4; 5,9]	6,1 [1,1; 9,0]	< 0,001
AIx $_{\text{среднее}}$, %	-0,1 [-1,5; 1,1]	1,8 [-0,1; 6,6]	4,2 [2,0; 5,6]	6,2 [4,5; 8,8]	< 0,001
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.					

Согласно нашим результатам, у больных СКВ при увеличении возраста наблюдалось последовательное повышение СПВ и AIx. При последующем попарном сравнении с поправкой Бонферрони статистически значимые различия выявлены между группами 18–30 лет и 41–50 лет ($p = 0,001$), а также между группами

18–30 лет и 51–60 лет (p < 0,001). Различия между остальными возрастными группами статистической значимости не достигали. Аналогичные тенденции отмечены как для СПВ в правой ОСА, так и для СПВ в левой ОСА. При попарном сравнении значений AIx с поправкой Бонферрони статистически значимые различия выявлены между группами 18–30 лет и 41–50 лет (p = 0,001), а также между группами 18–30 лет и 51–60 лет (p < 0,001). Различия между остальными возрастными группами статистической значимости не достигли. Сходные изменения выявлены и при оценке AIx в правой и левой ОСА. Таким образом, у больных СКВ продемонстрирована зависимость показателей АР от возраста.

3.1.2. Связь длительности заболевания с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ

Медиана длительности СКВ составила 8,5 [4,0; 15,0] лет. Для уточнения взаимосвязи длительности СКВ с АР проведен корреляционный анализ: выявлена прямая связь с СПВ (r_s = 0,203, p = 0,04). Также наблюдалась тенденция к ассоциации продолжительности СКВ с AIx (r_s = 0,181, p = 0,07) (Рисунок 4).



Примечание – Spearman (r_s) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СПВ – скорость пульсовой волны

Рисунок 4 – Корреляция длительности СКВ с показателями АР

С учетом выявленных корреляционных связей СПВ и AIx с продолжительностью СКВ проведен сравнительный анализ групп пациентов с длительностью болезни до 10 лет включительно (n = 61) и более 10 лет (n = 39). Выявлено, что у пациентов с длительностью СКВ более 10 лет значения СПВ были выше по сравнению с пациентами с меньшей длительностью заболевания. Статистически значимые различия получены для СПВ правой ОСА (6,6 [5,7; 7,8] м/с против 7,2 [6,8; 8,2] м/с, p = 0,04), а для средней СПВ отмечена пограничная статистическая значимость (6,7 [5,8; 8,2] м/с против 7,4 [6,6; 8,2] м/с, p = 0,05) (Таблица 13).

Показатель AIx в левой ОСА и среднее значение AIx были выше у пациентов с длительностью СКВ более 10 лет, однако различия не достигали статистической значимости (p = 0,13 и p = 0,19, соответственно).

Таблица 13 – Значения показателей АР в зависимости от длительности СКВ

	≤ 10 лет (n = 61)	> 10 лет (n = 39)	p-value
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	6,9 [5,7; 8,2]	7,5 [6,3; 8,6]	0,09
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	**6,6 [5,7; 7,8]**	**7,2 [6,8; 8,2]**	**0,04**
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	6,7 [5,8; 8,2]	7,4 [6,6; 8,2]	0,05
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	1,9 [-0,2; 5,4]	4,2 [0,1; 6,6]	0,13
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	1,1 [-0,1; 5,2]	1,9 [0,8; 5,7]	0,27
AIx $_{\text{среднее}}$, %	1,5 [-0,3; 5,2]	4,2 [0,7; 6,1]	0,19
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.			

Таким образом, выявлена связь скорости пульсовой волны с длительностью заболевания СКВ.

3.1.3. Связь клинико-иммунологических проявлений СКВ с артериальной ригидностью

С учетом наличия клинико-лабораторных проявлений СКВ проведен сравнительный анализ средних значений показателей АР.

На момент включения пациентов в исследование взаимосвязи клинических проявлений СКВ с СПВ и AIx не выявлено (p > 0,05) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение показателей АР у пациентов с СКВ с учетом наличия клинических характеристик на момент включения в исследование

Проявления		*СПВ*	*p*	*AIx*	*p*
Кожно-слизистое поражение	Да (n = 33)	6,8 [6,3; 7,4]	0,13	1,8 [-0,11; 5,2]	0,49
	Нет (n = 67)	7,3 [5,9; 8,3]		3,2 [-0,04; 6,2]	
Поражение суставов	Да (n = 58)	7,2 [6,1; 8,0]	0,84	2,1 [-0,1; 5,6]	0,805
	Нет (n = 42)	6,9 [5,8; 8,5]		3,0 [-0,1; 5,6]	
Серозиты	Да (n = 19)	7,2 [6,2; 7,8]	0,58	4,8 [-0,5; 7,3]	0,25
	Нет (n = 81)	7,0 [5,9; 8,2]		2,3 [-0,1; 5,2]	
Поражение почек	Да (n = 37)	6,6 [5,8; 8,1]	0,14	1,9 [0,6; 4,9]	0,06
	Нет (n = 63)	7,2 [6,3; 8,2]		3,1 [-0,1; 6,1]	
Поражение ЦНС	Да (n = 3)	7,0 [5,8; 7,6]	0,58	6,6 [4,3; 11,1]	0,11
	Нет (n = 97)	7,0 [6,0; 8,2]		2,2 [-0,1; 5,5]	
Гематологические нарушения	Да (n = 28)	6,9 [6,3; 8,1]	0,68	3,5 [0,05; 6,5]	0,4
	Нет (n = 72)	7,2 [6,1; 8,2]		2,2 [-0,2; 5,4]	

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], * – $p < 0,05$, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации, ЦНС – центральная нервная система.

При анализе взаимосвязей показателей АР с уровнем анти-дсДНК, анти-Sm, С3 и С4 компонентами комплемента статистически значимых корреляций не выявлено ($p > 0,05$). Вместе с тем получены ассоциации показателей АР с Анти-Ro/SS-A и аФЛ.

Анти-Ro/SS-A выявлены у 39 из 98 обследуемых пациентов (40%). Уровень анти-Ro/SS-A в сыворотке крови у позитивных пациентов составил 177,8 [104,8; 200] Ед/мл.

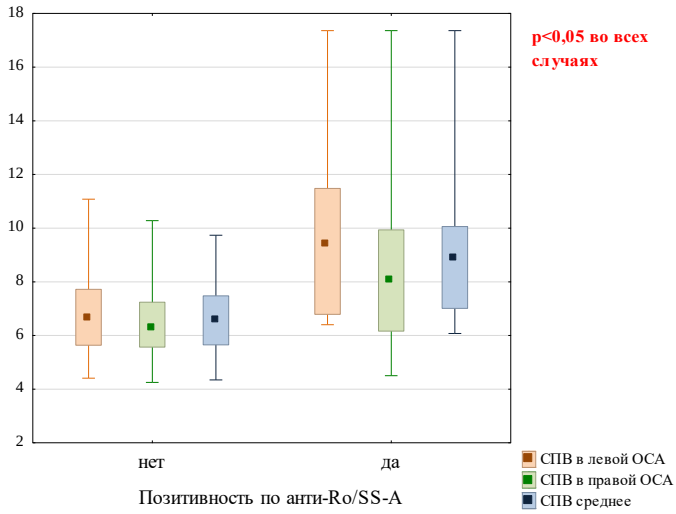
Корреляционный анализ показал прямую связь анти-Ro/SS-A со средней СПВ ($r_s = 0,267$, $p = 0,008$), СПВ левой ОСА ($r_s = 0,271$, $p = 0,007$) и СПВ правой ОСА ($r_s = 0,238$, $p = 0,01$).

С учетом выявленной корреляционной связи между уровнем анти-Ro/SS-A и СПВ проведено сравнение показателей АР в зависимости от позитивности по анти-Ro/SS-A. Выявлено, что у анти-Ro/SS-A-позитивных пациентов значения СПВ были выше, чем у анти-Ro/SS-A-негативных больных. Статистически значимые различия получены для СПВ левой ОСА (8,2 [6,6; 9,2] м/с против 6,6 [5,6; 7,8] м/с, $p < 0,001$), СПВ правой ОСА (7,7 [6,7; 8,7] м/с против 6,5 [5,6; 7,2] м/с, $p < 0,001$) и средней СПВ (7,7 [6,7; 9,0] м/с против 6,6 [5,6; 7,6] м/с, $p < 0,001$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение показателей АР у пациентов с СКВ с учетом наличия и отсутствия анти-Ro/SS-A на момент включения в исследование

	Анти-Ro/SS-A		p-value
	Есть (n = 39)	Нет (n = 59)	
СПВ левая ОСА, м/с	**8,2 [6,6; 9,2]**	**6,6 [5,6; 7,8]**	**< 0,001**
СПВ правая ОСА, м/с	**7,7 [6,7; 8,7]**	**6,5 [5,6; 7,2]**	**< 0,001**
СПВ среднее, м/с	**7,7 [6,7; 9,0]**	**6,6 [5,6; 7,6]**	**< 0,0001**
AIx левая ОСА, %	2,2 [0,04; 8,2]	2,2 [-0,2; 5,2]	0,36
AIx правая ОСА, %	1,1 [-0,1; 4,6]	1,7 [-0,1; 5,7]	0,81
AIx среднее, %	2,5 [-0,1; 6,8]	2,2 [-0,1; 5,2]	0,58
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro), СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации, ОСА – общая сонная артерия.			

Болезнь Шегрена диагностирована у 33% пациенток, в том числе у 27 из 39 (69%) анти-Ro/SS-A-позитивных пациентов. При исключении лиц с сопутствующей болезнью Шегрена статистически достоверная разница в значениях СПВ между позитивными (n = 12) и негативными (n = 53) пациентами сохранялась: в левой ОСА 9,4 [6,8; 11,5] м/с против 6,6 [5,6; 7,7] м/с, в правой ОСА 8,0 [6,2; 9,9] м/с против 6,3 [5,6; 7,2] м/с, среднее СПВ 8,8 [7,0; 10,1] м/с против 6,6 [5,6; 7,5] м/с, $p < 0,05$ во всех случаях (Рисунок 5).



Примечание – Анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro), СПВ – скорость пульсовой волны, ОСА – общая сонная артерия.

Рисунок 5 – Сравнение СПВ у пациентов с СКВ без болезни Шегрена с учетом наличия и отсутствия анти-Ro/SS-A

При сравнении СПВ и AIx у больных в зависимости от наличия анти-La/SS-B статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Позитивных по анти-β2-ГП1 пациентов было 18 (20%) из 89 обследуемых: по анти-β2-ГП1 IgM – 13 (15%), по анти-β2-ГП1 IgG – 16 (18%). Уровень анти-β2-ГП1 IgM у позитивных пациентов составил 20,4 [14,1; 37,7] Ед/мл, анти-β2-ГП1 IgG – 29,9 [11,8; 66,7] Ед/мл.

Выявлена положительная связь уровней анти-β2-ГП1 IgM со значением СПВ в левой ОСА ($r_s = 0,236$, $p = 0,02$), анти-β2-ГП1 IgG со средним AIx ($r_s = 0,323$, $p = 0,002$), AIx левой ОСА ($r_s = 0,294$, $p = 0,005$) и AIx правой ОСА ($r_s = 0,331$, $p = 0,001$).

Проведено сравнение пациентов в зависимости от позитивности по анти-β2-ГП1 IgM и/или IgG. Выявлено, что у позитивных по анти-β2-ГП1 больных значения AIx были выше по сравнению с негативными пациентами. Статистически значимые различия получены для AIx левой ОСА (5,2 [2,2; 8,5] % против 1,9 [-0,1; 5,2] %, $p = 0,03$), AIx правой ОСА (4,6 [0,3; 8,5] % против 1,1 [-0,1; 4,6] %, $p = 0,04$) и по среднем AIx (5,2 [1,3; 11,1] % против 1,5 [-0,6; 5,1] %, $p = 0,01$). Различий по СПВ не получено ($p > 0,05$ во всех случаях) (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение показателей АР у пациентов с СКВ с учетом наличия и отсутствия анти-β2-ГП1 IgM и/или IgG

Показатель	*анти-β2-ГП1 IgM и/или IgG*		*p-value*
	Есть (n = 18)	Нет (n = 71)	
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	7,1 [6,3; 8,9]	6,9 [5,8; 8,0]	0,24
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	7,3 [6,0; 7,8]	6,8 [5,7; 7,8]	0,39
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	7,1 [6,5; 8,7]	6,9 [5,9; 8,0]	0,35
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	**5,2 [2,2; 8,5]**	**1,9 [-0,1; 5,2]**	**0,03**
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	**4,6 [0,3; 8,5]**	**1,1 [-0,1; 4,6]**	**0,04**
AIx $_{\text{среднее}}$, %	**5,2 [1,3; 11,1]**	**1,5 [-0,6; 5,1]**	**0,01**

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], анти-β2-ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации, ОСА – общая сонная артерия.

При сравнении СПВ и AIx в зависимости от наличия антител к кардиолипину (аКЛ), а также при анализе общей группы пациентов с наличием аКЛ и/или анти-β2-ГП1 статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Для оценки влияния активности СКВ на СПВ и AIx пациенты разделены на группы, согласно степени активности по индексу SLEDAI-2K: первая группа (n = 29) – SLEDAI-2K = 0-4 баллов (нет/низкая активность), вторая группа (n = 48) – SLEDAI-2K = 5-10 баллов (умеренная активность) и третья группа (n = 23) – SLEDAI-2K ≥11 баллов (высокая). Достоверной разницы между группами по значениям СПВ и AIx не было (Таблица 17).

Таблица 17 – Значения СПВ и AIx в зависимости от степени активности СКВ

Показатель	*SLEDAI-2K = 0-4 баллов (n = 29)*	*SLEDAI-2K = 5-10 баллов (n = 48)*	*SLEDAI-2K ≥11 баллов (n = 23)*	*p-value*
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	7,4 [6,2; 8,2]	7,2 [6,1; 8,8]	6,6 [5,8; 7,7]	0,37
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	6,8 [5,7; 7,6]	7,2 [6,1; 7,8]	6,7 [5,7; 7,7]	0,29
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	7,2 [6,1; 8,2]	7,2 [6,5; 8,4]	6,9 [5,8; 7,4]	0,29
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	4,2 [1,2; 6,2]	2,2 [0,1; 5,7]	1,5 [-0,6; 4,7]	0,35
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	3,8 [0,7; 6,1]	1,2 [-0,03; 5,1]	1,0 [-0,1; 4,6]	0,33
AIx $_{\text{среднее}}$, %	4,4 [1,5; 6,2]	1,6 [0,3; 5,6]	1,1 [-0,7; 4,9]	0,38
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – индекс активности системной красной волчанки в модификации 2000 г., СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.				

Медиана ИП SLICC/ACR у пациентов с СКВ составила 1,0 [0; 1,0] балла, диапазон значений – 0–5 баллов. У 36 пациентов (36%) отсутствовали необратимые изменения, у большинства (40%) зафиксирована низкая степень ИП (1 балл), у 21 (21%) – средняя степень (2–4 балла) и у 3 (3%) – высокая степень ИП (> 4 баллов).

Наиболее часто встречалось поражение глаз (катаракта) – у 53% пациентов, поражение костно-мышечной системы – у 15%, поражение нервной системы – у 13%. Реже выявлялись поражения сердечно-сосудистой системы (5%), легких (5%), периферических сосудов (4%), почек (3%) и кожи (3%).

Корреляционный анализ между ИП SLICC/ACR и показателями сосудистой ригидности выявил положительную связь ИП с AIx в правой ОСА ($r_s = 0,2$, $p = 0,04$).

Проведен анализ показателей АР в зависимости от наличия наиболее часто встречаемых необратимых органных поражений. Выявлена пограничная статистическая значимость между группами по средней величине СПВ: 7,4 [6,6; 8,1] м/с против 6,5 [5,7; 8,2] м/с, $p = 0,05$ (Таблица 18).

Таблица 18 – Значения показателей АР в зависимости от наличия и отсутствия катаракты у пациентов с СКВ

Показатель	*Катаракта есть (n = 53)*	*Катаракты нет (n = 47)*	*p-value*
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	7,5 [6,4; 8,6]	6,6 [5,6; 8,0]	0,05
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	7,2 [6,2; 7,8]	6,6 [5,6; 7,8]	0,09
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	7,4 [6,6; 8,1]	6,5 [5,7; 8,2]	0,05
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	3,1 [-0,02; 6,2]	2,1 [-0,1; 5,5]	0,74
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	2,4 [-0,1; 6,1]	1,1 [-0,1; 4,6]	0,32
AIx $_{\text{среднее}}$, %	3,6 [-0,1; 6,6]	1,8 [-0,1; 5,2]	0,58
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.			

У пациентов с катарактой кумулятивная доза ГК была выше по сравнению с пациентами без катаракты – 19,3 [6,6; 36,5] грамм против 9,0 [1,2; 26,8] грамм, $p = 0,03$. Для оценки взаимосвязи между показателями АР и индексом необратимых органных повреждений проведен анализ значений СПВ и AIx у больных СКВ с различной степенью ИП SLICC/ACR. По мере увеличения ИП отмечено возрастание медиан показателей, однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$ во всех случаях) (Таблица 19). Таким образом, выявлены статистически значимые взаимосвязи АР с иммунологическими показателями (анти-Ro-SS/A и анти-β_2-ГП1) и с ИП SLICC/ACR. Полученные данные свидетельствуют о возможном участии аутоантител в формировании сосудистых изменений при СКВ, тогда как связь с ИП SLICC/ACR, вероятно, отражает ассоциацию АР с накопленным органным повреждением, который возможно, связано с тяжелым течением заболевания и высокой дозой ГК в анамнезе.

Таблица 19 – Показатели АР в зависимости от степени индекса повреждения при СКВ

Показатель	*ИП = 0 (n = 36)*	*ИП = 1 (n = 40)*	*ИП ≥2 (n = 24)*	*p-value*
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	6,9 [5,6; 8,3]	6,9 [6,2; 8,6]	7,4 [6,7; 8,3]	0,47
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	6,8 [5,5; 8,1]	6,8 [6,0; 7,8]	7,1 [6,1; 7,6]	0,8
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	7,0 [5,6; 8,3]	7,0 [6,2; 8,2]	7,3 [6,7; 7,9]	0,68
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	2,1 [-0,1; 5,4]	1,8 [-0,2; 5,5]	4,2 [1,5; 7,6]	0,18
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	1,0 [-0,1; 4,1]	1,6 [-0,1; 6,4]	4,0 [1,0; 5,9]	0,16
AIx $_{\text{среднее}}$, %	1,7 [-0,1; 5,1]	1,6 [-0,1; 5,9]	4,4 [1,5; 6,7]	0,22
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], ИП – индекс повреждения при системной красной волчанке, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.				

3.1.4. Связь противоревматической терапии с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ

На момент включения в исследование 16 (16%) пациентов с СКВ не получали ГК, 84 (84%) пациента принимали ГК, медиана дозы ГК составила – 10 [5,0; 15,0] мг в сутки, медиана максимальной дозы ГК за всю историю болезни – 30 [15; 40] мг. Возраст пациентов, не получавших терапию ГК (n = 16), составил 43 [32; 50] лет, длительность СКВ – 3,5 [1,0; 10] лет. Наиболее частыми клиническими проявлениями были: поражение суставов (75%), серозиты (37%) и гематологические нарушения (31%), а иммунологическими – позитивность по анти-дсДНК (62,5%) и гипокомплементемия (62,5%). Медиана активности по шкале SLEDAI-2K составила 6 [4,5; 8] баллов (Таблица 20).

Таблица 20 – Клиническая и иммунологическая характеристика пациентов с СКВ, не получавших терапию ГК

Показатели	*Пациенты с СКВ без ГК (n = 16)*
Клинические проявления, n (%)	
Кожно-слизистое поражение	4 (25)
Поражение суставов	12 (75)
Серозиты (перикардит/плеврит)	6 (37)

Продолжение таблицы 20

Показатели	*Пациенты с СКВ без ГК (n = 16)*
Поражение почек	2 (12)
Поражение ЦНС	0 (0)
Гематологические нарушения (лейкопения $< 4\times10^9$/л и/или тромбоцитопения $< 100\times10^9$/л и/или гемолитическая анемия)	5 (31)
Иммунологические критерии, n (%)	
АНФ (HEp-2)	16 (100)
Анти-дсДНК	10 (62,5)
Гипокомплементемия	10 (62,5)
Анти-Sm	2 (12)
Антифосфолипидные антитела	2 (12)
Анти-Ro/SS-A	5 (31)
Анти-La/SS-B	2 (12)
Положительная реакция Кумбса	4 (25)
Примечание – n – число пациентов в группе, ГК – глюкокортикоиды, ЦНС – центральная нервная система, АНФ (HEp-2) – антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2, анти-дсДНК – антитела к двухспиральной ДНК, анти-Sm – антитела к антигену Смита (Smith), Анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro), Анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-B (La).	

При сравнительном анализе влияния терапии ГК на состояние сосудистой стенки выявлены различия по величине AIx у пациентов, получавших и не получавших ГК. Больные без терапии ГК имели более высокое значение среднего AIx: 5,3 [1,1; 7,5] %, против 2,0 [-0,2; 5,1] %, p = 0,02 (Рисунок 6). Разницы между группами по СПВ не обнаружена.

При проведении корреляционного анализа между дозой ГК на момент включения в исследование и максимальной дозой за всю историю болезни СКВ с показателями АР достоверных связей не обнаружено.

Выявлена положительная связь длительности терапии ГК (медиана 55 [12; 120] мес.) и кумулятивной дозы ГК (медиана 14,4 [3,69; 32,7] грамм) со средней СПВ ($r_s = 0,308$ и $r_s = 0,244$) и средним AIx ($r_s = 0,255$ и $r_s = 0,209$) (Рисунок 7).

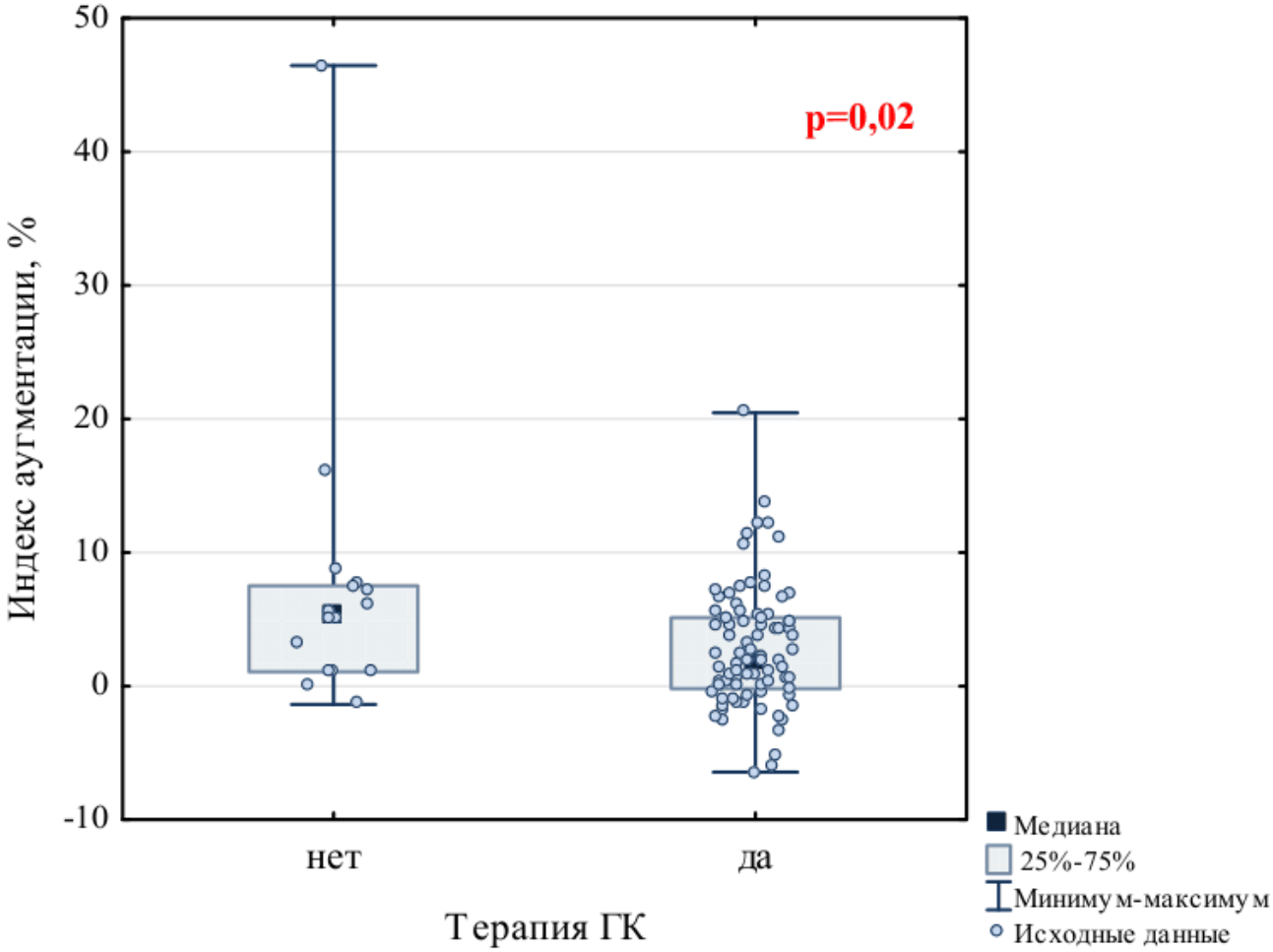
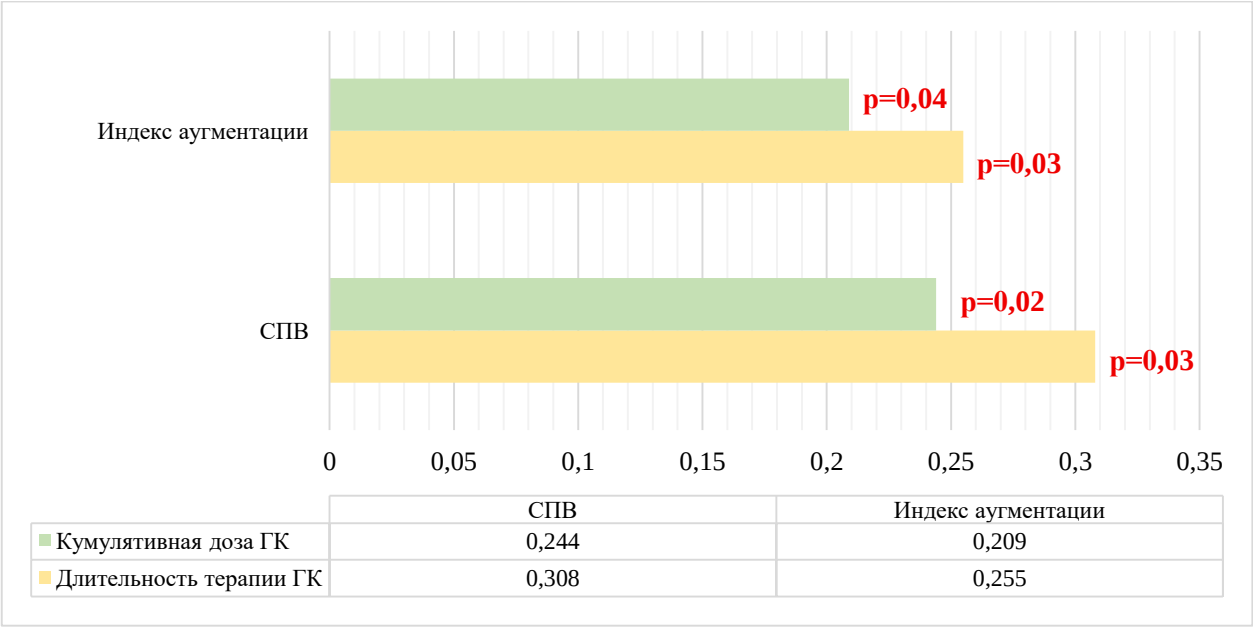


Рисунок 6 – AIx у пациентов с СКВ, получавших терапию ГК и без таковой



	СПВ	Индекс аугментации
Кумулятивная доза ГК	0,244	0,209
Длительность терапии ГК	0,308	0,255

Примечание – СПВ – скорость пульсовой волны, ГК – глюкокортикоиды.

Рисунок 7 – Корреляции длительности терапии ГК и кумулятивной дозы ГК с показателями АР

Для уточнения влияния ГК на АР в зависимости от длительности приема, пациенты разделены на 3 группы: в I группу включены пациенты, получавшие терапию ГК до 3 лет включительно (n = 35), в II – от 3,1 до 5 лет (n = 10) и в III – больше 5 лет (n = 39). При сравнении параметров ригидности сосудов между группами с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлены статистически значимые различия между группами по СПВ и AIx ($p < 0,05$). При этом при парном сравнении с поправкой Бонферрони зафиксирована разница между группами с терапией до 3 лет и более 5 лет по СПВ в правой ОСА (6,2 [5,5; 7,2] м/с против 7,2 [6,1; 8,3] м/с, $p = 0,01$). По AIx в левой ОСА между группами с терапией 3–5 лет и более 5 лет (-0,4 [-4,0; 1,5] против 4,2 [0,1; 6,9] %, $p = 0,01$) (Таблица 21).

Различий в значениях показателей артериальной ригидности между пациентами, получавшими и не получавшими цитостатические препараты (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетила), а также гидроксихлорохин, выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, показатели АР были ассоциированы с терапией ГК. Длительное применение ГК может способствовать развитию функциональных изменений сосудистой стенки и повышению сосудистой ригидности.

Таблица 21 – Значения показателей АР в зависимости от длительности терапии ГК

Показатель	*Длительность терапии ГК на момент включения, лет*			*p-value*
	≤ 3 лет (n = 35)	3,1–5 лет (n = 10)	>5 лет (n = 39)	
СПВ левая ОСА, м/с	**6,3 [5,6; 7,7]***	**7,3 [5,8; 9,0]**	**7,3 [6,4; 8,4]***	**0,03**
СПВ правая ОСА, м/с	**6,2 [5,5; 7,2]***	**7,0 [6,6; 8,7]**	**7,2 [6,1; 8,3]***	**0,01**
СПВ среднее, м/с	**6,5 [5,6; 7,5]***	**7,2 [6,2; 8,9]**	**7,3 [6,6; 8,2]***	**0,02**
AIx левая ОСА, %	**1,9 [-0,4; 4,1]**	**-0,4 [-4,0; 1,5]***	**4,2 [0,1; 6,9]***	**0,01**
AIx правая ОСА, %	0,9 [-0,4; 3,0]	0,8 [-0,3; 4,2]	3,4 [0,1; 5,9]	0,08
AIx среднее, %	**1,4 [-0,3; 4,3]**	**-0,4 [-2,2; 2,7]**	**4,4 [0,7; 6,6]**	**0,02**

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], * – разница между двумя группами при парном сравнении, ГК – глюкокортикоиды, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.

3.1.5. Связь ТФР с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ

С учетом выявленных различий в показателях сосудистой ригидности между пациентами с СКВ и контрольной группой проведен анализ взаимосвязей АР с ТФР, поскольку ТФР играют важную роль в формировании функциональных и структурных изменений сосудов. ТФР (один или более) встречались у 80 из 100 пациентов (80%), в контрольной группе у 15 из 30 женщин (50%) ($p = 0,001$). Преобладали АГ – у 39% и избыточная масса тела – у 39% пациенток с СКВ. Отягощенная наследственность по ССЗ наблюдалась у 22%, менопауза – у 17%, курение – у 18%, СД 2 типа – у 2% больных СКВ. Традиционные кардиоваскулярные факторы риска у пациентов и в контроле представлены в Таблице 22.

У пациенток с СКВ чаще, чем у лиц контрольной группы наблюдались избыточная масса тела (39% против 17%) и дислипидемия (33% против 10%), а также регистрировались повышенные значения систолического артериального давления (135 [120; 150] мм рт. ст. против 120 [120; 130] мм рт. ст.), ИМТ (23,7 [20,6; 27,7] кг/м^2 против 21,5 [20,2; 23,8] кг/м^2) и уровень ТГ (1,5 [1,1; 1,9] ммоль/л против 1,1 [0,7; 1,7] ммоль/л) ($p < 0,05$ во всех случаях).

Из 39 пациентов с СКВ и диагнозом АГ гипотензивную терапию принимали 28 (72%) пациентов: 13 (46%) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), 5 (18%) – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), 5 (18%) – β-адреноблокаторы, 3 (11%) – блокаторы кальциевых каналов и 2 (7%) – комбинированную терапию (диуретик + блокаторы кальциевых каналов + ингибиторы АПФ). Статистически значимых различий между пациентами, принимающими антигипертензивную терапию, и не получающими ее по показателям ригидности не выявлено ($p > 0,05$). Из 7 лиц контрольной группы с диагнозом АГ постоянную антигипертензивную терапию получали 2 (28%). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь средних значений СПВ, а также в левой и правой ОСА с ИМТ ($r_s = 0,254$, $r_s = 0,233$, $r_s = 0,202$ соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 22 – Сравнительная характеристика ТФР у пациенток с СКВ и в контрольной группе

Фактор риска	*СКВ (n = 100)*	*Контроль (n = 30)*	*p-value*
Возраст, годы	38 [30; 46,5]	37,5 [29; 48]	0,98
АГ, n (%)	39 (39)	7 (23)	0,17
САД, мм рт. ст.	135 [120;150]*	120 [120; 130]	0,009
ДАД, мм рт. ст.	80 [72,5; 90]	80 [80;80]	0,57
ИМТ ≥ 25 кг/м^2, n (%)	39 (39)*	5 (17)	0,04
ИМТ, кг/м^2	23,7 [20,6; 27,7]*	21,5 [20,2; 23,8]	0,03
Дислипидемия, n (%)	33 (33)*	3 (10)	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,3; 5,6]	5,2 [4,7; 5,9]	0,77
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,0; 3,4]	2,9 [2,1; 3,6]	0,64
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,9]	1,3 [1,1; 2,2]	0,43
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 1,9]*	1,1 [0,7; 1,7]	0,02
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	22 (22)	6 (20)	0,92
Менопауза, n (%)	17 (17)	3 (10)	0,51
Курение, n (%)	18 (18)	7 (23)	0,69
Сахарный диабет, n (%)	2 (2)	0 (0)	0,94

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], если не указано иначе, * – p < 0,05, СКВ – системная красная волчанка, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Выявлена прямая корреляционная связь СПВ в правой ОСА с уровнем ХС (r_s = 0,249, p = 0,01) (Таблица 23). Статистически значимых ассоциаций между показателями АР с ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ не было выявлено (p > 0,05). Гиполипидемическую терапию (статины) получали 9/100 (9%) пациентов с СКВ. Различий между пациентами, получавшими терапию статинами и не получавшими не выявлено (p > 0,05). Для анализа взаимосвязи АР с ТФР использовались средние значения СПВ и AIx. У пациентов с СКВ, имеющие АГ, избыточную массой тела, менопаузу наблюдались более высокие показатели СПВ по сравнению с больными без вышеперечисленных ТФР: 7,3 [6,4; 9,0] м/с против 6,7 [5,8; 7,8] м/с при АГ, 7,4 [6,3; 8,6] м/с

против 6,7 [5,7; 7,9] м/с при избыточной массе тела, 8,0 [7,1; 9,2] м/с против 6,8 [5,8; 7,8] м/с при менопаузе соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях.

Таблица 23 – Корреляции СПВ с индексом массы тела и холестерином

Показатель	*Индекс массы тела*	
	Spearman (r_s)	p-value
СПВ левая ОСА	**0,233**	**0,02**
СПВ правая ОСА	0,202	0,04
СПВ среднее	**0,254**	**0,01**
	Холестерин	
СПВ левая ОСА	0,07	0,474
СПВ правая ОСА	**0,249**	**0,01**
СПВ среднее	0,17	0,101
Примечание – Spearman (r_s) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СПВ – скорость пульсовой волны, ОСА – общая сонная артерия.		

Значение AIx отличалось только при наличии АГ (4,5 [1,5; 6,8] % против 1,0 [-0,1; 5,0] %) и менопаузы (6,8 [4,9; 8,8] % против 1,5 [-0,1; 4,9] %), $p < 0,05$ в обоих случаях (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение показателей АР у пациентов с СКВ с учетом наличия ТФР

ТФР		*СПВ, м/с*	*P*	*AIx, %*	*p*
Артериальная гипертензия	Да (n = 39)	**7,3 [6,4; 9,0]***	0,004	**4,5 [1,5; 6,8]***	0,004
	Нет (n = 61)	**6,7 [5,8; 7,8]**		**1,0 [-0,1; 5,0]**	
Избыточная масса тела + ожирение	Да (n = 39)	**7,4 [6,3; 8,6]***	0,009	3,6 [0,7; 6,1]	0,37
	Нет (n = 61)	**6,7 [5,7; 7,9]**		2,0 [-0,1; 5,2]	
Ожирение	Да (n = 11)	7,7 [6,2; 8,7]	0,18	1,5 [-0,04; 6,8]	0,29
	Нет (n = 89)	7,0 [5,9; 8,1]		2,6 [-0,1; 5,6]	
Дислипидемия	Да (n = 33)	7,0 [6,0; 8,2]	0,63	1,2 [-1,0; 4,9]	0,103
	Нет (n = 67)	7,0 [6,0; 8,1]		3,5 [0,3; 6,8]	
Отягощенная наследственность по ССЗ	Да (n = 22)	7,3 [6,2; 8,6]	0,23	4,0 [0,2; 6,8]	0,505
	Нет (n = 78)	6,9 [5,8; 8,0]		2,3 [-0,1; 5,5]	
Менопауза	Да (n = 17)	**8,0 [7,1; 9,2]***	< 0,001	**6,8 [4,9; 8,8]***	< 0,001
	Нет (n = 83)	**6,8 [5,8; 7,8]**		**1,5 [-0,1; 4,9]**	
Курение	Да (n = 18)	6,8 [5,8; 7,8]	0,33	2,3 [0,5; 5,1]	0,65
	Нет (n = 82)	7,1 [6,0; 8,2]		2,3 [-0,3; 5,6]	
Сахарный диабет	Да (n = 2)	8,0 [7,3; 8,1]	0,26	4,2 [3,6; 4,9]	0,61
	Нет (n = 98)	7,0 [5,9; 8,2]		2,3 [-0,1; 5,6]	
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], * – p <0,05, ТФР – традиционные факторы риска, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.					

3.1.6. Связь сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK-3 и субклинических проявлений атеросклероза с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ

Таким образом, высокие показатели АР у пациентов с СКВ ассоциировались с кардиоваскулярными факторами риска: АГ, менопаузой, избыточной массой тела, что подтверждает вклад ТФР в формирование сосудистых изменений.

10-летний риск ССЗ у пациентов с СКВ рассчитывали с использованием алгоритма QRISK-3. Пациенты с СКВ имели достоверно более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с контрольной группой (5,0 [2,6; 9,5] % против 0,5 [0,2; 1,8] %, $p < 0,0001$).

Корреляционный анализ выявил прямую связь между QRISK-3 и СПВ и AIx (Таблица 25).

Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь QRISK-3 с ИП SLICC/ACR ($r_s = 0,272$, $p = 0,006$), с уровнем антифосфолипидных антител анти-β_2-ГП1 IgG ($r_s = 0,265$, $p = 0,01$). Достоверной связи с индексом активности SLEDAI-2K ($r_s = 0,03$, $p = 0,7$) и с антинуклеарными антителами не выявлено.

У пациентов с СКВ толщина КИМ в левой ОСА составила 0,51 [0,44; 0,57] мм, в правой ОСА 0,51 [0,43; 0,58] мм, среднее значение толщины КИМ – 0,51 [0,45; 0,56] мм.

Таблица 25 – Корреляция QRISK-3 с показателями АР при СКВ

Показатель	*QRISK-3*	
	Spearman (r_s)	p-value
СПВ левая ОСА	**0,29**	**0,003**
СПВ правая ОСА	**0,259**	**0,009**
СПВ среднее	**0,3**	**0,002**
AIx левая ОСА	**0,266**	**0,007**
AIx правая ОСА	**0,261**	**0,008**
AIx среднее	**0,298**	**0,002**

Примечание – QRISK-3 – QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm 3, Spearman (r_s) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации, ОСА – общая сонная артерия.

При проведении корреляционного анализа среднего значения толщины КИМ с показателями ригидности выявлена прямая связь с СПВ (r_s = 0,486) и AIx (r_s = 0,435), p < 0,0001 в обоих случаях. Аналогичные связи выявлены также в левой ОСА и в правой ОСА (Таблица 26).

Таблица 26 – Корреляции толщины КИМ с показателями АР

Показатель	*Толщина комплекса интима-медиа среднее*	
	Spearman (r_s)	p-value
Скорость пульсовой волны среднее	0,486	< 0,0001
Индекс аугментации среднее	0,435	< 0,0001
	Толщина комплекса интима-медиа левая ОСА	
Скорость пульсовой волны левая ОСА	0,356	< 0,001
Индекс аугментации левая ОСА	0,37	< 0,001
	Толщина комплекса интима-медиа правая ОСА	
Скорость пульсовой волны правая ОСА	0,314	< 0,001
Индекс аугментации правая ОСА	0,453	< 0,0001
Примечание – Spearman (rs) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.		

В связи с тем, что АР является ранним маркером субклинического атеросклероза, был проведен сравнительный анализ у пациентов с СКВ, имеющих и не имеющих АТБ.

В группе СКВ АТБ в правой и/или левой ОСА обнаружены у 26 (26%) из 100 пациенток. У больных СКВ, имеющих АТБ (n = 26), ригидность сосудов была выше по сравнению с больными без АТБ (n = 74) по средним показателям: СПВ – 7,8 [7,0; 9,0] м/с против 6,8 [5,8; 7,8] м/с, AIx 5,1 [2,6; 7,9] % против 1,2 [-0,1; 5,0] %, p < 0,05 в обоих случаях. Аналогичные изменения выявлены в левой и правой ОСА (Таблица 27). Поскольку наличие АТБ у пациентов сопровождалось более высокими значениями СПВ и AIx, был проведен сравнительный анализ с целью выявления особенностей пациентов с АТБ. Сравнивались основные клинико-иммунологические характеристики, индекс активности SLEDAI-2K и ИП SLICC/ACR, а также проводимая терапия и ТФР.

Таблица 27 – Значения показателей АР в группе пациентов с СКВ с АТБ и без них

Показатель	*СКВ с АТБ (n = 26)*	*СКВ без АТБ (n = 74)*	*p-value*
СПВ среднее, м/с	7,8 [7,0; 9,0]	6,8 [5,8; 7,8]	0,0002
AIx среднее, %	5,1 [2,6; 7,9]	1,2 [-0,1; 5,0]	0,00001
	СКВ с АТБ левая ОСА (n = 23)	СКВ без АТБ левая ОСА (n = 77)	
СПВ левая ОСА, м/с	8,0 [7,1; 9,2]	6,9 [5,8; 8,2]	0,002
AIx левая ОСА, %	5,4 [2,0; 8,2]	1,8 [-0,2; 5,0]	0,001
	СКВ с АТБ правая ОСА (n = 19)	СКВ без АТБ правая ОСА (n = 81)	
СПВ правая ОСА, м/с	7,2 [6,7; 8,7]	6,7 [5,8; 7,7]	0,04
AIx правая ОСА, %	4,6 [2,6; 7,3]	1,1 [-0,1; 4,6]	0,005
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СКВ – системная красная волчанка, АТБ – атеросклеротическая бляшка, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.			

Различий между двумя группами по клинико-иммунологическим показателям не получено. Однако пациенты с АТБ были старше (49 [45; 54] лет против 34 [26; 41] лет, $p < 0,001$), чаще имели АГ (58% против 32%, $p = 0,03$) и менопаузу (46% против 7%, $p < 0,001$) (Таблица 28). Таким образом, у больных СКВ показатели АР ассоциированы с ССР, рассчитанным по шкале QRISK-3, что подтверждает клиническую значимость СПВ и AIx для стратификации риска развития ССЗ.

Таблица 28 – Сравнение пациентов с СКВ в зависимости от наличия и отсутствия АТБ

Показатель	*СКВ с АТБ (n = 26)*	*СКВ без АТБ (n = 74)*	*p-value*
Кожно-слизистое поражение, n (%)	11 (43)	22 (30)	0,33
Поражения суставов, n (%)	17 (65)	41 (55)	0,51
Серозиты, n (%)	6 (23)	13 (17)	0,74
Поражение почек, n (%)	5 (19)	32 (43)	0,05
Поражение ЦНС, n (%)	0 (0)	3 (4)	0,7
Гематологические нарушения, n (%)	8 (31)	20 (27)	0,91
Анти-дсДНК, n (%)	20 (77)	51 (69)	0,6
Гипокомплементемия, n (%)	20 (77)	49 (66)	0,44
Анти-Sm, n (%)	6 (23)	20 (27)	0,89
аФЛ, n (%)	6 (23)	21 (28)	0,78

Продолжение таблицы 28

Показатель	*СКВ с АТБ (n = 26)*	*СКВ без АТБ (n = 74)*	*p-value*
Анти-Ro/SS-A, n (%)	12 (46)	27 (36)	0,52
Анти-La/SS-B, n (%)	4 (15)	14 (19)	0,91
SLEDAI-2K, балл	6 [4; 8]	7,5 [4; 10]	0,29
ИП SLICC/ACR, балл	1 [0; 3]	1 [0; 1]	0,13
Доза ГК*, мг	5 [5; 10]	10 [5; 15]	0,06
Кумулятивная доза ГК, г	18,0 [6,5; 52,5]	13,9 [3,4; 28,5]	0,14
Возраст, лет	**49 [45; 54]**	**34 [26; 41]**	**< 0,001**
Артериальная гипертензия	**15 (58)**	**24 (32)**	**0,03**
Избыточная масса тела	13 (50)	26 (35)	0,24
Дислипидемия	5 (19)	28 (38)	0,14
Отягощенная наследственность по ССЗ	7 (27)	15 (20)	0,66
Менопауза	**12 (46)**	**5 (7)**	**< 0,001**
Курение	7 (27)	11 (15)	0,28

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СКВ – системная красная волчанка, АТБ – атеросклеротическая бляшка, анти-дсДНК – антитела к двухспиральной ДНК, анти-Sm – антитела к антигену Смита (Smith), анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro), анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-B (La), SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – индекс активности системной красной волчанки в модификации 2000 г., ИП SLICC/ACR – индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology при системной красной волчанке, ГК – глюкокортикоиды, * – доза ГК на момент включения в исследование, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Кроме того, выявлена ассоциация сосудистых нарушений с утолщением КИМ и наличием АТБ, что свидетельствует о наличии раннего атеросклеротического поражения сосудов. Больные СКВ с АТБ были старше, чаще имели АГ и менопаузу по сравнению с пациентами без АТБ.

3.1.7. Связь цитокинов с артериальной ригидностью у пациентов с СКВ

Исследование концентраций цитокинов ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-1Ра сыворотки крови было проведено у 40 пациентов с СКВ и у 30 условно здоровых доноров.

Как видно из Таблицы 29, у больных СКВ выявлено достоверное повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-18 по сравнению с контролем: 0,06 [0,001; 8,1] пг/мл против

0,001 [0,001; 0,006] пг/мл и 390,8 [270,3; 504,9] пг/мл против 154,9 [138,3; 175,2] пг/мл, $p < 0,05$ в обоих случаях. Достоверной разницы в концентрации ИЛ-1Ра между исследуемой группой и здоровыми донорами не выявлена, однако наблюдается пограничная статистическая значимость различий ($p = 0,05$).

Таблица 29 – Уровни цитокинов у пациентов с СКВ и в контрольной группе

	СКВ (n = 40)	Контроль (n = 30)	p-value
ИЛ-6, пг/мл	**0,06 [0,001; 8,1]**	**0,001 [0,001; 0,006]**	**0,001**
ИЛ-18, пг/мл	**390,8 [270,3; 504,9]**	**154,9 [138,3; 175,2]**	**< 0,0001**
ИЛ-1Ра, пг/мл	0,001 [0,001; 43,0]	0,001 [0,001; 0,19]	0,05

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СКВ – системная красная волчанка, ИЛ – интерлейкин, ИЛ-1Ра – антагонист рецептора интерлейкина 1.

Корреляционный анализ между уровнями цитокинов и индексом активности СКВ выявил наличие статистически значимых взаимосвязей. Получена прямая корреляция ИЛ-18 с SLEDAI-2K ($r_s = 0,341$, $p = 0,03$).

Кроме того, ИЛ-6 положительно коррелировал с анти-Ro/SS-A ($r_s = 0,321$, $p = 0,04$), ИЛ-18 с анти-дсДНК ($r_s = 0,565$, $p = 0,0001$) и анти-Sm ($r_s = 0,437$, $p = 0,006$).

ИЛ-1Ра демонстрировал тенденцию к достоверности связи с анти β2-ГП1 IgM ($r_s = 0,318$, $p = 0,05$) и С4 ($r_s = -0,307$, $p = 0,05$) (Таблица 30).

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую взаимосвязь ИЛ-6 с СПВ в левой ОСА ($r_s = 0,357$, $p = 0,02$), средним значением СПВ ($r_s = 0,351$, $p = 0,02$).

Для каждого цитокина определено соответствующее пороговое значение на основании 30 сывороток здоровых доноров (95-й перцентиль): ИЛ-6 > 0,45 пг/мл, ИЛ-18 > 243,6 пг/мл, ИЛ-1Ра >2,66 пг/мл. Повышение ИЛ-6 выявлено у 18 (45%) больных СКВ, ИЛ-18 – у 32 (80%) и ИЛ-1Ра – 14 (35%).

На основании полученных пороговых значений цитокинов пациенты были разделены на группы с нормальными и повышенными уровнями цитокинов. Значимые различия в значениях СПВ выявлены только для ИЛ-6 ($p < 0,05$) (Таблица 31). AIx не отличался между группами.

Таблица 30 – Корреляции цитокинов с индексами активности и аутоантителами

ИЛ-6		
	Spearman (r_s)	p-value
Анти-Ro/SS-A	**0,321**	**0,04**
Анти-дсДНК	0,301	0,05
ИЛ-18		
	Spearman (r_s)	p-value
SLEDAI-2K	**0,341**	**0,03**
Анти-дсДНК	**0,565**	**0,0001**
Анти-Sm	**0,437**	**0,006**
Анти-β2-ГП1 IgM	0,306	0,06
ИЛ-1Ра		
	Spearman (r_s)	p-value
SLEDAI-2k	0,265	0,09
С4	-0,307	0,05
Анти-β2-ГП1 IgM	0,318	0,05

Примечание – ИЛ – интерлейкин, Spearman (r_s) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro), анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – индекс активности системной красной волчанки в модификации 2000 г., анти-Sm – антитела к антигену Смита (Smith), анти-β2-ГП1 IgM – антитела к β2-гликопротеину 1 (IgM), С4 – С4 компонент комплемента.

Пациенты с СКВ были разделены на две группы. В первую группу вошли больные, у которых был повышен любой один цитокин (n = 16).

Таблица 31 – Значения показателей АР в зависимости от уровня ИЛ-6

	ИЛ-6 ≤ 0,45 пг/мл (n = 22)	ИЛ-6 > 0,45 пг/мл (n = 18)	p-value
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	**6,2 [5,5; 7,7]**	**7,7 [6,9; 8,6]**	**0,007**
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	**6,0 [5,4; 7,7]**	**7,4 [6,9; 8,7]**	**0,01**
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	**6,2 [5,6; 7,4]**	**7,6 [7,1; 8,5]**	**0,005**
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	1,4 [-0,6; 4,6]	2,4 [-1,2; 6,6]	0,657
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	0,2 [-0,7; 4,5]	1,1 [0,01; 4,3]	0,458
AIx $_{\text{среднее}}$, %	1,1 [-0,6; 4,7]	2,3 [-1,1; 6,2]	0,509

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], ИЛ – интерлейкин, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.

Во вторую группу включены пациенты, у которых повышено два или три цитокина (n = 18). 6 пациентов с уровнем цитокинов ниже установленных порогов не включены в анализ. В группе с повышением двух и более цитокинов СПВ была достоверно выше при сравнении с группой, с повышением одного цитокина: СПВ средняя 5,9 [5,5; 7,3] м/с против 7,5 [6,7; 8,5] м/с, p = 0,002. Разницы в индексе аугментации получено не было (Таблица 32).

Таблица 32 – Значения показателей АР в зависимости от количества повышенных цитокинов

Показатель	*1 ЦТ (n = 16)*	*2-3 ЦТ (n = 18)*	*p-value*
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	**6,2 [5,5; 7,2]**	**7,6 [6,9; 8,6]**	**0,01**
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	**5,8 [5,4; 7,1]**	**7,5 [6,9; 8,7]**	**0,001**
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	**5,9 [5,5; 7,3]**	**7,5 [6,7; 8,5]***	**0,002**
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	0,9 [-0,6; 4,7]	2,4 [-1,0; 6,6]	0,573
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	0,5 [-0,8; 3,4]	1,1 [0,01; 4,3]	0,506
AIx $_{\text{среднее}}$, %	1,2 [-0,8; 4,0]	2,3 [-0,9; 6,2]	0,463
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], ЦТ – цитокин, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – индекс аугментации.			

Таким образом, у пациентов с СКВ цитокины связаны с активностью заболевания (при оценке активности по шкале SLEDAI-2K), иммунологическими нарушениями (анти-дсДНК, анти-Sm, анти-Ro/SS-A, анти-β2-ГП1 IgM снижение компонента комплемента С4) и повышением показателей АР.

3.1.8. Факторы, ассоциированные с повышенной артериальной ригидностью при СКВ

С целью выявления независимых факторов, ассоциированных с повышением показателей ригидности, был проведен многофакторный логистический анализ. В качестве зависимых бинарных переменных использовали наличие повышенных значений СПВ и AIx, определяемых как превышение 75-го перцентиля соответствующих средних показателей в контрольной группе, которые составили 6,9 м/с для

СПВ и 2,3% для AIx. Для каждого показателя была построена модель логистической регрессии. В анализ включались клинико-лабораторные характеристики СКВ, иммунологические показатели и ТФР ССЗ. Отбор переменных проводился на основании результатов корреляционного анализа и однофакторного логистического анализа. В модель включались признаки со статистически значимым коэффициентом Спирмена или клинически обоснованной связью.

На первом этапе был проведен анализ факторов, ассоциированных с повышением СПВ > 6,9 м/с. Анализ выполнен у 97 пациентов с СКВ и исходно включал в себя длительность СКВ (лет), наличие поражения суставов, гипокомплементемию, позитивность по анти-Ro/SS-A, позитивность по анти-La/SS-B, ИП SLICC/ACR (балл), возраст (возрастные группы: 18–30 лет, 31–40 лет, 41–50 лет, 51–60 лет), ИМТ (кг/м^2), сопутствующую АГ, отягощенную наследственность по ССЗ, менопаузу.

Доля классифицированных наблюдений составила 78%, чувствительность – 84%, специфичность – 68%. В многофакторном анализе независимыми факторами СПВ > 6,9 м/с были ИП SLICC/ACR, позитивность по анти-La/SS-B и возраст. При увеличении ИП SLICC/ACR на 1 балл шансы повышения СПВ > 6,9 м/с увеличивались в 2,6 раза (95%-й ДИ 1,2–5,7; p = 0,016), в 19,7 раз при наличии позитивности по анти-La/SS-B (95%-й ДИ 2,2–172,4; p = 0,006) и при переходе в более старшую возрастную группу шанс увеличивался в 3,5 раза (95%-й ДИ 1,6–8,0; p = 0,002) (Таблица 33).

На основании факторов, сохранивших ассоциацию с повышением СПВ>6,9 м/с построена модель. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \cdot 100\%;$$

$$z = -3{,}312 + 0{,}834 \times X_{\text{ИП SLICC/ACR}} + 2{,}842 \times X_{\text{Позитивность по анти-La/SS-B}} + 1{,}305 \times X_{\text{возраст}}, \quad (1)$$

где P – вероятность СПВ > 6,9 м/с у пациентов с СКВ;

$z = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3$;

b – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии;

a – константа;

$X_{\text{ИП SLICC/ACR}}$ – количественное значение ИП SLICC/ACR;

$X_{\text{Позитивность по анти-La/SS-B}}$ – наличие позитивности по анти-La/SS-B (0 – нет, 1 – есть);

$X_{\text{возраст}}$ – наличие одной из возрастных групп (18–30 лет – 1, 31–40 лет – 2, 41–50 лет – 3, 51–60 лет – 4).

Таблица 33 – Факторы, ассоциированные с повышенным значением СПВ у пациентов с СКВ

Фактор	*ОШ*	*[95-й ДИ]*	*p-value*
Длительность СКВ	1,2	[0,6; 2,4]	0,672
Поражение суставов	1,9	[0,5; 6,8]	0,308
ИП SLICC/ACR	**2,6**	**[1,2; 5,7]**	**0,016**
Гипокомплементемия	2,1	[0,5; 8,3]	0,266
Позитивность по анти-Ro/SS-A	2,2	[0,6; 8,4]	0,219
Позитивность по анти-La/SS-B	**19,7**	**[2,2; 172,4]**	**0,006**
Возраст	**3,5**	**[1,6; 8,0]**	**0,002**
ИМТ	1,9	[0,7; 5,5]	0,22
Артериальная гипертензия	1,8	[0,4; 7,2]	0,422
Отягощенная наследственность по ССЗ	1,9	[0,4; 8,9]	0,415
Менопауза	1,4	[0,1; 20,4]	0,785

Примечание – ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СКВ – системная красная волчанка, ИП – индекс повреждения при СКВ, анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro), анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-B (La), ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Модель статистически значима ($p < 0,0001$) и объясняет 48,1% дисперсии исхода по R^2 Нэйджелкерка.

Для оценки прогностической способности многофакторной логистической модели был выполнен ROC-анализ. AUC для предсказанных моделью вероятностей составила 0,854±0,037 с 95%-м ДИ 0,781–0,926. Пороговое значение P в точке отсечения составило 0,589, чувствительность и специфичность метода составили 78% и 74% соответственно (Рисунок 8).

На втором этапе по аналогичному алгоритму был проведен анализ факторов, ассоциированных с AIx > 2,3%. Анализ выполнен у 100 пациентов. В исходную модель были включены позитивность по анти-дсДНК, наличие серозитов, волчаночного нефрита, степень ИП SLICC/ACR (отсутствуют необратимые повреждения,

низкая, умеренная и высокая степень), возраст (возрастные группы: 18–30 лет, 31–40 лет, 41–50 лет, 51–60 лет), сопутствующая АГ и курение.

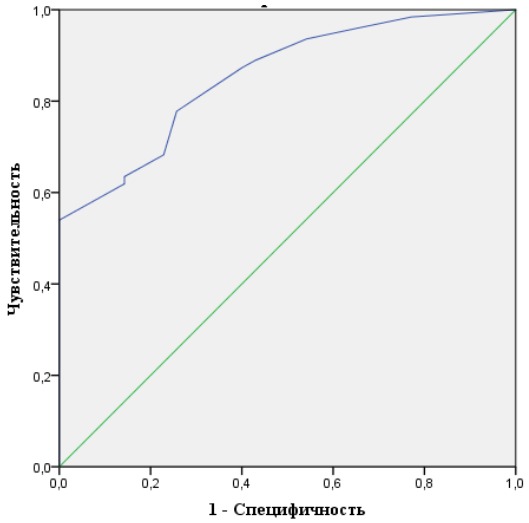


Рисунок 8 – ROC-кривая прогностической способности регрессионной модели

Доля классифицированных наблюдений составила 73%, чувствительность 72%, специфичность 73%. В многофакторном анализе независимыми факторами AIx > 2,3% стали возраст и наличие АГ: при переходе в более старшую возрастную группу шанс увеличивался в 3,3 раза (95%-й ДИ 1,8–6,0; p < 0,001), а при развитии сопутствующей АГ шанс увеличивался в 2,8 раза (95%-й ДИ 1,1–8,2; p = 0,04) (Таблица 34).

Таблица 34 – Факторы, ассоциированные с повышенным значением AIx у пациентов с СКВ

Фактор	*ОШ*	*[95-й ДИ]*	*p-value*
Позитивность по анти-дсДНК	1,5	[0,5; 4,4]	0,488
Наличие серозитов	1,6	[0,4; 5,7]	0,488
Фактор	ОШ	[95-й ДИ]	p-value
Волчаночный нефрит	1,4	[0,3; 5,7]	0,633
Степень ИП SLICC/ACR	1,3	[0,7; 2,5]	0,373
Возраст	**3,3**	**[1,8; 6,0]**	**< 0,001**
Артериальная гипертензия	**2,8**	**[1,1; 8,2]**	**0,04**
Курение	1,4	[0,5; 4,1]	0,542
Примечание – ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СКВ – системная красная волчанка, анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, ИП – индекс повреждения при СКВ.			

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$\begin{gathered} P = \frac{1}{1+e^{-z}} \cdot 100\%; \\ z = -3{,}017 + 1{,}191 \times X_{\text{возраст}} + 1{,}08 \times X_{\text{АГ}}, \end{gathered} \quad (2)$$

где P – вероятность AIx > 2,3% у пациентов с СКВ;
$z = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2$;
b – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии;
a – константа;
$X_{\text{возраст}}$ – наличие одной из возрастных групп (18–30 лет – 1, 31–40 лет – 2, 41–50 лет – 3, 51–60 лет – 4);
$X_{\text{АГ}}$ – наличие АГ (0 – нет, 1 – есть).

Полученная модель является статистически значимой ($p < 0{,}0001$). Исходя из коэффициента R^2 Найджелкера, модель объясняет 39,6% наблюдаемой дисперсии исхода.

Для оценки прогностической способности многофакторной логистической модели был выполнен ROC-анализ. AUC для предсказанных моделью вероятностей составила 0,819±0,035 с 95%-м ДИ: 0,751–0,887.

Пороговое значение P в точке отсечения составило 0,478, чувствительность и специфичность метода составили 80% и 71% соответственно (Рисунок 9).

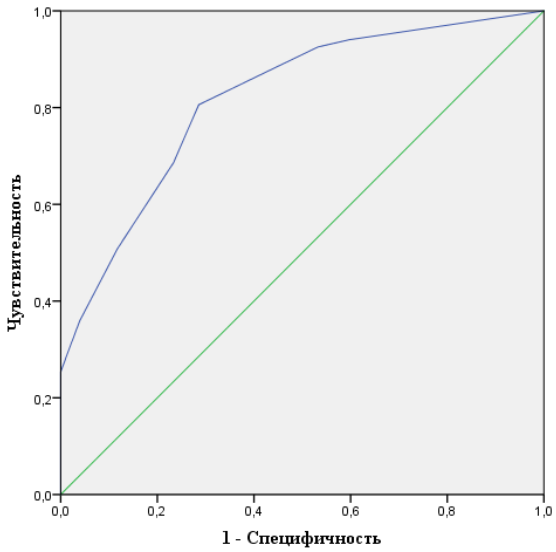


Рисунок 9 – ROC-кривая прогностической способности регрессионной модели

3.2. Артериальная ригидность у женщин с РА в сравнении с контрольной группой

Величины показателей АР (СПВ и AIx) анализировались по данным измерения в правой ОСА и в левой ОСА. Средний показатель артериальной ригидности рассчитывался как среднеарифметическое значений в правой и левой общих сонных артерий:

$$\text{ПОКАЗАТЕЛЬ АР}_{\text{среднее}} = (\text{ПОКАЗАТЕЛЬ АР}_{\text{правая ОСА}} + \text{ПОКАЗАТЕЛЬ АР}_{\text{левая ОСА}})/2.$$

При описании полученных результатов, когда статистически значимые различия показателей ригидности выявлялись как в правой, так и в левой ОСА, то приводились их средние значения. Как следует из Таблицы 35 у пациентов с РА (n = 100) в сравнении с лицами контрольной группы (n = 30) выявлены более высокие значения СПВ: 7,1 [6,0; 8,1] м/с против 6,4 [5,8; 6,9] м/с в левой сонной артерии, 7,0 [6,1; 8,0] м/с против 6,4 [5,8; 7,2] м/с в правой сонной артерии и 7,1 [6,2; 8,0] м/с против 6,3 [6,0; 7,0] м/с среднее показатель ($p < 0,05$ во всех случаях). AIx не отличался между пациентами и контролем.

Таблица 35 – Значения показателей АР у пациентов с РА и в контрольной группе

Показатель	*РА (n = 100)*	*Контроль (n = 30)*	*p-value*
СПВ левая ОСА, м/с	**7,1 [6,0; 8,1]**	**6,4 [5,8; 6,9]**	**0,01**
min/max СПВ левая ОСА, м/с	**4,6 / 14,7**	**5,1 / 8,4**	
СПВ правая ОСА, м/с	**7,0 [6,1; 8,0]**	**6,4 [5,8; 7,2]**	**0,03**
min/max СПВ правая ОСА, м/с	**3,9 / 12,1**	**4,5 / 8,2**	
СПВ среднее, м/с	**7,1 [6,2; 8,0]**	**6,3 [6,0; 7,0]**	**0,005**
AIx левая ОСА, %	1,0 [-0,5; 5,0]	0,2 [-0,9; 2,2]	0,27
min/max AIx левая ОСА, %	-10,6 / 27,2	-5,1 / 9,0	
AIx правая ОСА, %	1,5 [-0,3; 4,8]	0,9 [-0,8; 4,2]	0,31
min/max AIx правая ОСА, %	-12,6 / 35,5	-6,5 / 7,5	
AIx среднее, %	1,3 [-0,6; 4,7]	0,6 [-1,3; 2,5]	0,21

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], РА – ревматоидный артрит, СПВ – скорость пульсовой волны, min – минимальное значение в группе, max – максимальное значение в группе, AIx – augmentation index, индекс аугментации.

Таким образом, у больных РА выявлено повышение показателя СПВ по сравнению с контрольной группой.

3.2.1. Связь возраста с артериальной ригидностью у пациентов с РА

Для оценки влияния возраста на показатели ригидности пациенты с РА были разделены на группы в возрасте от 18 до 60 лет. Выделены четыре возрастные группы: первая – 18–30 лет (n = 12), вторая – 31–40 лет (n = 31), третья – 41–50 лет (n = 31) и четвертая – 51–60 лет (n = 26). По критерию Краскела – Уоллиса получена достоверная разница по значениям СПВ и индекса аугментации ($p < 0,0001$ в обоих случаях) (Таблица 36).

Согласно нашим результатам, у больных РА при увеличении возраста наблюдалось последовательное повышение показателей ригидности – СПВ и AIx.

При попарном сравнении с поправкой Бонферрони статистически значимые различия выявлены между группами 18–30 лет и 41–50 лет ($p = 0,001$), а также между группами 18–30 лет и 51–60 лет ($p < 0,001$). Различия между остальными возрастными группами статистической значимости не достигали. Аналогичные тенденции отмечены как для СПВ в правой ОСА, так и для СПВ в левой ОСА.

Таблица 36 – Распределение значений АР по возрастным группам у пациентов с РА

	18–30 (n = 12)	31–40 (n = 31)	41–50 (n = 31)	51–60 (n = 26)	p-value
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	5,7 [5,3; 5,9]	6,6 [5,7; 7,3]	7,4 [6,5; 8,3]	8,0 [7,2; 9,2]	< 0,001
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	5,0 [4,7; 5,5]	6,6 [5,5; 7,0]	7,5 [6,3; 8,3]	8,4 [7,4; 9,4]	< 0,001
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	5,3 [5,2; 5,5]	6,7 [5,9; 7,5]	7,6 [6,7; 7,9]	8,1 [7,5; 8,8]	< 0,001
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	-0,4 [-2,2; -0,02]	-0,2 [-1,2; 1,6]	2,1 [0,1; 5,0]	4,8 [1,1; 9,6]	< 0,001
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	-1,3 [-4,0; -0,04]	-0,01 [-0,8; 2,4]	1,6 [0,1; 4,4]	6,2 [1,5; 11,0]	< 0,001
AIx $_{\text{среднее}}$, %	-1,0 [-2,7; -0,1]	0,1 [-1,0; 2,8]	2,2 [0,7; 4,6]	5,0 [2,5; 9,3]	< 0,001
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.					

При попарном сравнении значений AIx с поправкой Бонферрони статистически значимые различия выявлены также между группами 18–30 лет и 41–50 лет ($p = 0,001$), а также между группами 18–30 лет и 51–60 лет ($p < 0,001$). Различия

между остальными возрастными группами статистической значимости не достигли. Сходные изменения выявлены и при оценке AIx в правой и левой ОСА.

Таким образом, продемонстрирована зависимость показателей ригидности СПВ и AIx от возраста.

3.2.2. Связь длительности заболевания с артериальной ригидностью у пациентов с РА

Медиана продолжительности РА составила 5,3 [3,0; 12,0] лет. Для уточнения взаимосвязи длительности РА с показателями ригидности проведен корреляционный анализ.

Выявлена положительная связь длительности заболевания с СПВ (r_s = 0,214) и индексом аугментации (r_s = 0,208), p < 0,05 в обоих случаях (Таблица 37). Поскольку длительное течение РА рассматривается как фактор более выраженного сосудистого ремоделирования, пациенты были разделены на две группы: пациенты с длительностью болезни до 10 лет (n = 67) и более 10 лет (n = 33).

Таблица 37 – Корреляция длительности РА с показателями АР

	Длительность ревматоидного артрита	
	Spearman (r_s)	p-value
Скорость пульсовой волны	**0,214**	**0,03**
Индекс аугментации	**0,208**	**0,03**
Примечание – Spearman (rs) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.		

При сравнении показателей ригидности между пациентами с длительностью болезни до 10 лет и длительностью РА более 10 лет выявлено статистически значимые различия выявлены только по AIx – при среднем значении (0,7 [-1,0; 4,3] % против 2,5 [0,4; 6,0] %, p = 0,01), в левой ОСА (0,3 [-1,1; 4,5] % против 1,3 [0,8; 6,6] %, p = 0,02) и в правой ОСА (0,4 [-1,1; 4,3] % против 3,7 [0,4; 6,6] %, p = 0,01) (Таблица 38).

Таким образом, выявлена взаимосвязь длительности РА с показателями СПВ и AIx.

Таблица 38 – Значения показателей АР в зависимости от длительности РА

	≤ 10 лет РА (n = 67)	> 10 лет РА (n = 33)	p-value
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	7,0 [5,9; 8,0]	7,5 [6,6; 8,4]	0,09
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	6,9 [5,8; 8,0]	7,0 [6,1; 8,6]	0,46
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	7,0 [6,0; 7,8]	7,1 [6,8; 8,6]	0,2
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	**0,3 [-1,1; 4,5]**	**1,3 [0,8; 6,6]**	**0,02**
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	**0,4 [-1,1; 4,3]**	**3,7 [0,4; 6,6]**	**0,01**
AIx $_{\text{среднее}}$, %	**0,7 [-1,0; 4,3]**	**2,5 [0,4; 6,0]**	**0,01**

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], РА – ревматоидный артрит, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации.

3.2.3. Связь клинико-иммунологических проявлений РА с артериальной ригидностью

С целью оценки возможного влияния клинико-иммунологических характеристик заболевания на функциональные изменения стенки артерий проведён анализ взаимосвязей клинических проявлений и лабораторных параметров, в том числе маркеров острой фазы воспаления с параметрами АР.

При проведении корреляционного анализа не было выявлено достоверных связей индексов активности РА (DAS28, SDAI, CDAI), а также ЧПС, ЧБС, ВАШ и лабораторных маркеров воспаления с показателями ригидности ($p > 0,05$).

Выполнен сравнительный анализ средних значений параметров АР в группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия клинико-иммунологических проявлений. У пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом (РФ+ и/или АЦЦП+) значения AIx были выше, в сравнении с серонегативными больными: 1,5 [-0,3; 5,0] % против -1,0 [-2,7; 4,0] %, $p = 0,03$. СПВ не отличалась между группами. При этом корреляционный анализ между иммунологическими показателями (РФ и АЦЦП) и величинами ригидности выявил положительную связь только AIx в правой ОСА с уровнем АЦЦП ($r_s = 0,207$, $p = 0,03$).

Статистически значимых различий показателей ригидности в зависимости от наличия эрозий и внесуставных проявлений не получено ($p>0,05$).

Больные, у которых развились осложнения РА, имели более высокие значения СПВ и AIx: 7,6 [6,8; 8,3] м/с против 7,0 [6,0; 7,9] м/с и 3,8 [1,2; 8,4] % против 0,8 [-0,6; 3,6] % соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях (Таблица 39).

Таблица 39 – Сравнение СПВ и AIx у пациентов с РА с учетом клинических проявлений

Признак		СПВ, м/с	P	AIx, %	p
Серопозитивность (РФ+ и/или АЦЦП+)	**Да (n = 90)**	7,1 [6,2; 8,1]	0,49	**1,5 [-0,3; 5,0]**	**0,03**
	Нет (n = 10)	7,0 [6,3; 7,6]		**-1,0 [-2,7; 4,0]**	
Эрозивный артрит	Да (n = 76)	7,0 [6,1; 8,0]	0,61	1,3 [-0,5; 4,4]	0,62
	Нет (n = 24)	7,5 [6,5; 8,0]		1,7 [-0,6; 6,0]	
Внесуставные проявления	Да (n = 35)	6,9 [5,8; 8,8]	0,67	2,2 [0,3; 4,8]	0,13
	Нет (n = 65)	7,1 [6,3; 7,8]		0,9 [-0,9; 4,3]	
Осложнения РА	**Да (n = 22)**	**7,6 [6,8; 8,3]***	**0,03**	**3,8 [1,2; 8,4]**	**0,007**
	Нет (n = 78)	**7,0 [6,0; 7,9]**		**0,8 [-0,6; 3,6]**	

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], * – $p < 0,05$, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РА – ревматоидный артрит.

Кумулятивная доза ГК была выше у пациентов с осложнениями РА по сравнению с пациентами без осложнений РА – 7,5 [1,8; 18,0] грамм против 2,1 [0,4; 5,8] грамм, $p = 0,02$.

Осложнения РА имели 22% больных – остеонекроз (14%), остеопороз (7%), туннельный синдром (3%) и вторичный амилоидоз (1%). Проведен анализ СПВ и AIx в зависимости от наличия остеонекроза и остеопороза. Пациенты с остеопорозом имели средние значения AIx выше в сравнении с пациентами без остеопороза: 8,4 [3,0; 11,4] % против 0,89 [-0,7; 3,6] %, $p = 0,003$. При этом уровни СРБ и РФ у пациентов с диагностированным остеопорозом были выше, чем у больных без остеопороза: 21,9 [13,4; 50,8] мг/л против 5,4 [1,2; 16,8] мг/л ($p = 0,02$) и 255,6 [49,0; 515,0] МЕ/мл против 46,0 [12,2; 141,0] МЕ/мл ($p = 0,01$). Туннельный синдром и вторичный амилоидоз встречались у единичных пациентов ($n < 5$) и не включались в сравнительный анализ в связи с недостаточной численностью подгруппы.

Таким образом, наличие осложнений РА ассоциировалось с более высокими показателями АР. Учитывая, что у пациентов с осложнениями также отмечалась высокая кумулятивная доза ГК, полученные результаты могут отражать совокупное

влияние тяжести заболевания, аутоиммунных нарушений и проводимой терапии на формирование сосудистой ригидности.

3.2.4. Связь противоревматической терапии с артериальной ригидностью у пациентов с РА

На момент включения в исследование и в анамнезе большинство пациентов (90%) получали терапию ГК или БПВП. 10 человек были без лечения.

У пациентов, не получавших противоревматическую терапию (n = 10), медиана возраста составила 48 [41; 51] лет, длительность РА – 2,0 [0,9; 5,0] лет. Все пациенты были серопозитивными (РФ+ и/или АЦЦП+). У 40% была средняя степень активности по DAS28, медиана – 3,7 [3,0; 4,6] балла. Внесуставные проявления выявлены у одного пациента, осложнения ни у кого не развились (Таблица 40).

Таблица 40 – Клиническая и иммунологическая характеристика пациентов с РА, не получавших противоревматическую терапию

Признаки	*РА без терапии (n = 10)*
Серопозитивность (РФ+ и/или АЦЦП+), n (%)	10 (100)
Эрозивный артрит, n (%)	4 (40)
Внесуставные проявления, n (%)	1 (10)
Осложнения РА, n (%)	0 (0)
DAS28, балл	3,7 [3,0; 4,6]
Активность по DAS28, n (%): – низкая – средняя – высокая	 3 (30) 4 (40) 3 (30)
SDAI, балл	17 [10; 24]
CDAI, балл	16,5 [10,0; 24,0]
Число припухших суставов, n	2,5 [1,0; 3,0]
Число болезненных суставов, n	5,0 [2,0; 10,0]
Оценка боли по ВАШ, балл	45 [30; 60]
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], если не указано иначе, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28 – Disease Activity Score с оценкой 28 суставов, SDAI – Simplified Disease Activity Index, упрощенный индекс активности, CDAI – Clinical Disease Activity Index, клинический индекс активности, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.	

При сравнительном анализе показателей АР между пациентами, получавшими противоревматическую терапию (n = 90), и пациентами без терапии (n = 10) разница не получена (p > 0,05).

Вместе с тем, при проведении корреляционного анализа внутри группы пациентов с РА без противоревматической терапии получены ассоциации со значениями СПВ. Так, среднее СПВ положительно коррелировало с DAS28 (r_s = 0,781, p = 0,007), SDAI (r_s = 0,668, p = 0,03), CDAI (r_s = 0,668, p = 0,03), ЧПС (r_s = 0,635, p = 0,04), ЧБС (r_s = 0,666, p = 0,03) и ВАШ (r_s = 0,726, p = 0,01).

Для оценки влияния противоревматической терапии на сосудистую стенку проанализированы значения ригидности в зависимости от приема ГК и БПВП.

На момент включения в исследование 33% пациентов с РА получали терапию ГК, медиана дозы в пересчете на преднизолон составила 5,0 [5,0; 7,5] мг в сутки. В анамнезе ГК принимали 68% больных. Длительность терапии ГК – 12 [3,0; 46,0] мес., максимальная доза ГК – 10 [5,0; 15,0] мг, кумулятивная доза – 2875 [600; 8175] мг.

При корреляционном анализе выявлена положительная связь длительности терапии ГК со средним AIx (r_s = 0,289), а также в левой ОСА (r_s = 0,281) и правой ОСА (r_s = 0,271), p < 0,05 во всех случаях (Таблица 41).

Таблица 41 – Корреляции показателей АР с длительностью терапии ГК и кумулятивной дозой ГК

	Длительность терапии ГК	
	Spearman (r_s)	p-value
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$	0,114	0,35
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$	0,217	0,07
СПВ $_{\text{среднее}}$	0,152	0,215
AIx $_{\text{левая ОСА}}$	**0,281**	**0,02**
AIx $_{\text{правая ОСА}}$	**0,271**	**0,02**
AIx $_{\text{среднее}}$	**0,289**	**0,01**
	Кумулятивная доза ГК	
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$	0,02	0,83
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$	0,109	0,37
СПВ $_{\text{среднее}}$	0,03	0,75

Продолжение таблицы 41

	Кумулятивная доза ГК	
	Spearman (r_s)	p-value
AIx $_{\text{левая ОСА}}$	0,205	0,09
AIx $_{\text{правая ОСА}}$	0,206	0,09
AIx $_{\text{среднее}}$	0,212	0,08
Примечание – Spearman (rs) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – augmentation index, индекс аугментации, ОСА – общая сонная артерия, ГК – глюкокортикоиды.		

Достоверных корреляционных связей с кумулятивной дозой ГК, а также с дозой ГК на момент включения в исследование и максимальной дозой за всю историю РА с показателями АР не получено ($p > 0,05$).

У пациентов с РА, получавших ГК (n = 33), значения АР были выше, чем у пациентов без терапии ГК (n = 67): среднее СПВ 7,6 [6,8; 8,6] м/с против 7,0 [5,9; 7,9] м/с ($p = 0,04$), СПВ в правой ОСА 7,7 [6,7; 8,6] м/с против 6,6 [5,7; 7,9] м/с, $p = 0,01$). Кроме того, выявлена пограничная значимость по AIx среднее: 3,2 [0,3; 6,0] % против 0,7 [-0,6; 3,6] %, ($p = 0,05$) (Таблица 42).

Разница между пациентами с терапией БПВП и без была выявлена только по значениям СПВ в правой ОСА (7,6 [6,1; 8,6] м/с против 6,6 [5,9; 7,9] м/с, $p = 0,03$). Показатели AIx не отличались в зависимости от наличия и отсутствия терапии БПВП.

С целью изучения возможной связи развития АР с длительностью терапии пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от длительности терапии ГК. I группа – без терапии ГК (n = 67), II группа – ≤ 1 года (n = 11), III группа – от 1,1 года до 5 лет включительно (n = 16) и IV с терапией ГК >5 лет (n = 6).

При сравнении параметров АР между всеми четырьмя группами с использованием критерия Краскела–Уоллиса выявлена разница по среднему значению AIx, $p < 0,05$. При этом при парном сравнении $AIx_{среднее}$ отличался между пациентами без терапии ГК и получающими более 60 мес. ГК: 0,7 [-0,6; 3,8] % против 5,3 [4,3; 9,0] % ($p = 0,04$). . Однако после поправки Бонферрони различие между данными группами статистической значимости не достигло (Таблица 43).

Таблица 42 – Значения показателей АР в зависимости от терапии

Показатель	*с ГК (n = 33)*	*Без ГК (n = 67)*	*p-value*
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	7,2 [6,4; 8,7]	7,1 [5,8; 8,0]	0,09
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	**7,7 [6,7; 8,6]**	**6,6 [5,7; 7,9]**	**0,01**
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	**7,6 [6,8; 8,6]**	**7,0 [5,9; 7,9]**	**0,04**
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	2,1 [-0,4; 7,5]	0,7 [-0,6; 3,3]	0,13
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	3,9 [0,03; 5,6]	0,7 [-0,4; 4,7]	0,08
AIx $_{\text{среднее}}$, %	3,2 [0,3; 6,0]	0,7 [-0,6; 3,6]	0,05
	с БПВП (n = 55)	без БПВП (n = 45)	
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	7,1 [6,0; 8,3]	7,1 [6,1; 8,0]	0,78
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	**7,6 [6,1; 8,6]**	**6,6 [5,9; 7,9]**	**0,03**
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	7,2 [6,3; 8,6]	6,9 [6,0; 7,7]	0,13
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, %	1,0 [-0,6; 4,2]	1,0 [-0,4; 6,0]	0,71
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, %	1,5 [-0,4; 4,9]	1,5 [-0,2; 4,4]	0,97
AIx $_{\text{среднее}}$, %	1,1 [-0,6; 4,4]	1,5 [-0,6; 5,0]	0,87
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], ГК – глюкокортикоиды, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – индекс аугментации, РА – ревматоидный артрит, БПВП – базисный противовоспалительный препарат.			

Таблица 43 – Значения показателей АР в зависимости от длительности терапии ГК

Показатель	*Без терапии (n = 67)*	*≤ 1 года (n = 11)*	*От 1,1 до 5 лет (n = 16)*	*> 5 лет (n = 6)*	*p-value*
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	7,1 [5,8; 8,0]	7,5 [6,1; 8,6]	7,2 [6,7; 8,7]	7,2 [6,2; 11,1]	0,42
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	6,6 [5,7; 7,9]	7,7 [6,1; 8,6]	7,7 [6,8; 9,0]	7,8 [5,9; 9,2]	0,05
СПВ $_{\text{среднее}}$, м/с	7,0 [5,9; 7,9]	7,0 [6,8; 8,6]	7,7 [6,9; 8,5]	7,2 [6,3; 9,7]	0,18
AIx $_{\text{левая ОСА}}$, м/с	0,7 [-0,6; 3,3]	0,1 [-1,0; 4,2]	1,9 [-0,5; 6,6]	6,9 [5,0; 8,5]	0,05
AIx $_{\text{правая ОСА}}$, м/с	0,7 [-0,4; 4,7]	3,9 [-0,4; 6,5]	2,9 [-0,4; 4,3]	5,0 [4,1; 7,1]	0,09
AIx $_{\text{среднее}}$, %	**0,7 [-0,6; 3,6]**	**1,4 [-0,8; 5,3]**	**2,9 [-0,1; 5,4]**	**5,3 [4,3; 9,0]**	**0,04**
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – индекс аугментации.					

Таким образом, выявлена взаимосвязь между показателями АР и длительностью терапии ГК у пациентов с РА. При увеличении длительности терапии ГК наблюдалось повышение значений СПВ, AIx.

3.2.5. Связь ТФР с артериальной ригидностью у пациентов с РА

Традиционные кардиоваскулярные факторы риска (один или более) встречались у 67 из 100 пациентов (67%). При этом в контрольной группе хотя бы один традиционный фактор риска наблюдался у 16 из 30 женщин (53%) (p = 0,19). Преобладающими факторами риска у пациентов с РА были избыточная масса тела – у 37 (37%), менопауза – у 30 (30%) пациентов, и дислипидемия – у 29 (29%). Сравнение пациентов с контрольной группой в зависимости от наличия ТФР ССЗ представлено в Таблице 44.

Таблица 44 – Сравнительная характеристика ТФР у пациенток с РА и в контрольной группе

Фактор риска	*РА (n = 100)*	*Контроль (n = 30)*	*p-value*
Возраст, годы	43 [34; 51]	39 [29; 48]	0,13
АГ, n (%)	25 (25)	7 (23)	0,95
САД, мм рт. ст.	130 [125; 145]	130 [120; 140]	0,22
ДАД, мм рт. ст.	80 [77,5; 90]	80 [80; 85]	0,86
ИМТ ≥ 25 кг/м^2, n (%)	37 (37)	6 (20)	0,12
ИМТ, кг/м^2	23,5 [20,9; 28,0]	21,7 [20,5; 25,0]	0,06
Дислипидемия, n (%)	29 (29)	4 (13)	0,13
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,3; 5,6]	5,1 [4,8; 5,8]	0,18
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,0; 3,5]	2,9 [2,1; 3,4]	0,64
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,8]	1,3 [1,1; 2,2]	0,93
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,8; 1,8]	1,1 [0,7; 1,6]	0,43
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	17 (17)	7 (23)	0,6
Менопауза, n (%)	**30 (30)**	**3 (10)**	**0,04**
Курение, n (%)	**8 (8)**	**7 (23)**	**0,04**
Сахарный диабет, n (%)	3 (3)	0 (0)	0,78
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], если не указано иначе, РА – ревматоидный артрит, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.			

У пациенток с РА менопауза выявлялась чаще, в сравнении с контрольной группой – 30% против 10%, p = 0,04. Также значения ИМТ были несколько выше, чем у лиц контрольной группы (23,5 [20,9; 28,0] кг/м^2 против 21,7 [20,5; 25,0] кг/м^2),

хотя разница не достигала статистической значимости (p = 0,06). Корреляционный анализ показал прямую связь ИМТ со средним значением СПВ (r_s = 0,282), СПВ в левой ОСА (r_s = 0,312) и СПВ в правой ОСА (r_s = 0,261), p < 0,05 во всех случаях.

Аналогичные взаимосвязи получены для объема талии: СПВ среднее, СПВ в левой ОСА и СПВ в правой ОСА положительно коррелировали с ОТ (r_s = 0,379, r_s = 0,459, r_s = 0,289, соответственно, p < 0,05 во всех случаях).

Кроме того, объем бедер ассоциировался с показателями АР в левой ОСА: выявлена корреляционная связь с СПВ (r_s = 0,352, p = 0,007) (Таблица 45).

Таблица 45 – Корреляции ИМТ, объема талии, объема бедер с показателями АР

	Индекс массы тела	
	Spearman (r_s)	p-value
СПВ левая ОСА	**0,312**	**0,001**
СПВ правая ОСА	**0,261**	**0,008**
СПВ среднее	**0,282**	**0,004**
	Объем талии	
СПВ левая ОСА	**0,459**	**0,0003**
СПВ правая ОСА	**0,289**	**0,02**
СПВ среднее	**0,379**	**0,003**
	Объем бедер	
СПВ левая ОСА	**0,352**	**0,007**
СПВ правая ОСА	0,135	0,313
СПВ среднее	0,249	0,06

Примечание – Spearman (rs) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СПВ – скорость пульсовой волны, ОСА – общая сонная артерия.

Выявлена корреляционная связь СПВ и AIx с показателями липидного спектра. Уровень ХС положительно коррелировал со средней СПВ (r_s = 0,431), а также с СПВ в левой ОСА и правой ОСА, и со средним AIx (r_s = 0,22) и в правой ОСА, p < 0,05 во всех случаях.

Повышенный уровень ХС-ЛПНП ассоциировался с более высокими значениями СПВ в левой ОСА (r_s = 0,318), p < 0,05 (Таблица 46).

Не было выявлено ассоциаций между показателями АР с ХС-липопротеинов высокой плотности и ТГ.

Статины принимали 6/100 (6%) пациентов с РА. Разница между пациентами с гиполипидемической терапией и без нее получена только по AIx: 8,0 [4,3; 10,2] % против 1,1 [-0,6; 4,3] %, p = 0,004.

Для анализа взаимосвязи АР с ТФР использовались средние значения индексов СПВ и AIx. АГ диагностирована у 25/100 (25%) пациентов, избыточная масса тела – у 37/100, менопауза была у 30/100.

Таблица 46 – Корреляции холестерина и ХС-ЛПНП с показателями АР у пациентов с РА

	Холестерин	
	Spearman (r_s)	p-value
СПВ левая ОСА	**0,343**	**0,0008**
СПВ правая ОСА	**0,456**	**< 0,0001**
СПВ среднее	**0,431**	**< 0,0001**
AIx левая ОСА	0,17	0,1
AIx правая ОСА	**0,262**	**0,01**
AIx среднее	**0,22**	**0,03**
	Холестерин липопротеина низкой плотности	
СПВ левая ОСА	**0,318**	**0,02**
СПВ правая ОСА	0,195	0,17
СПВ среднее	0,242	0,08
AIx левая ОСА	-0,01	0,92
AIx правая ОСА	-0,04	0,77
AIx среднее	-0,04	0,75
Примечание – Spearman (rs) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СПВ – скорость пульсовой волны, ОСА – общая сонная артерия, AIx – индекс аугментации.		

У пациентов с АГ, избыточной массой тела, менопаузой значения СПВ были выше по сравнению с больными без АГ, избыточной массой тела и менопаузой и составили: 7,8 [7,1; 9,2] м/с против 6,9 [5,9; 7,8] м/с при АГ, 7,6 [6,7; 8,7] м/с против 6,9 [6,0; 7,8] м/с при избыточной массе тела, 7,8 [7,4; 8,8] м/с против 6,8 [5,8; 7,7]

м/с при менопаузе соответственно, p < 0,05 во всех случаях. AIx отличался только при наличии АГ (3,2 [1,2; 8,4] % против 0,8 [-0,7; 3,7] %) и менопаузе (3,6 [1,2; 10,0] % против 0,4 [-0,9; 3,2] %), p < 0,05 в обоих случаях (Таблица 47).

Из 25 пациентов с АГ антигипертензивную терапию получали 17 (68%) пациентов: 3 (18%) – ингибиторы АПФ, 2 (12%) – БРА II, 5 (29%) – β-адреноблокаторы, 3 (18%) – блокаторы кальциевых каналов, 4 (24%) – комбинированную терапию (2 – диуретик + БРА и 2 – диуретик + блокаторы кальциевых каналов + ингибиторы АПФ). Статистически значимых различий между пациентами, принимающими антигипертензивную терапию, и не получающими ее, по показателям ригидности не выявлено (p > 0,05).

Таблица 47 – Сравнение показателей АР у пациентов с РА с учетом наличия и отсутствия ТФР

ТФР		*СПВ, м/с*	*P*	*AIx, %*	*p*
Артериальная гипертензия	**Да (n = 25)**	**7,8 [7,1; 9,2]**	**< 0,001**	**3,2 [1,2; 8,4]**	**< 0,001**
	Нет (n = 75)	**6,9 [5,9; 7,8]**		**0,8 [-0,7; 3,7]**	
Избыточная масса тела + ожирение	**Да (n = 37)**	**7,6 [6,7; 8,7]**	**0,007**	1,1 [-0,9; 5,9]	0,9
	Нет (n = 63)	**6,9 [6,0; 7,8]**		1,5 [-0,5; 4,4]	
Ожирение	Да (n = 19)	7,2 [6,7; 8,6]	0,36	1,4 [-1,0; 8,2]	0,9
	Нет (n = 81)	7,0 [6,1; 7,9]		1,2 [-0,5; 4,4]	
Дислипидемия	Да (n = 29)	7,6 [6,8; 8,3]	0,14	1,5 [-0,4; 4,3]	0,89
	Нет (n = 71)	7,0 [6,1; 7,8]		0,9 [-0,6; 5,0]	
Отягощенная наследственность по ССЗ	Да (n = 17)	7,3 [6,5; 8,8]	0,26	2,5 [0,5; 4,7]	0,36
	Нет (n = 83)	7,0 [6,1; 7,9]		1,1 [-0,6; 4,5]	
Менопауза	**Да (n = 30)**	**7,8 [7,4; 8,8]**	**< 0,001**	**3,6 [1,2;10,0]**	**< 0,001**
	Нет (n = 70)	**6,8 [5,8; 7,7]**		**0,4 [-0,9; 3,2]**	
Курение	Да (n = 8)	7,5 [5,4; 7,7]	0,94	4,0 [-1,1; 6,2]	0,74
	Нет (n = 92)	7,0 [6,3; 8,1]		1,3 [-0,5; 4,7]	
Сахарный диабет	Да (n = 3)	8,7 [7,1; 9,2]	0,16	0,5 [-0,9; 9,3]	1,0
	Нет (n = 97)	7,0 [6,2; 7,9]		1,4 [-0,6; 4,6]	

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], ТФР – традиционные факторы риска, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – индекс аугментации.

В контрольной группе антигипертензивную терапию принимали 3 (43%) из 7 с диагнозом АГ: 2 – ингибиторы АПФ и 1 – блокаторы кальциевых каналов.

Таким образом, высокие значения показателей ригидности ассоциировались с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и менопаузой.

3.2.6. Связь сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK-3 и субклинических проявлений атеросклероза с артериальной ригидностью у пациентов с РА

10-летний риск развития ССЗ у пациентов с РА рассчитывался с использованием алгоритма QRISK-3. По результатам анализа выявлены различия в риске ССЗ по шкале QRISK-3 получена достоверная разница: 2,2 [0,8; 4,9] % в группе РА против 0,6 [0,3; 1,9] % в группе контроля (p = 0,004).

Корреляционный анализ выявил прямую связь между QRISK-3 и всеми изучаемыми индексами сосудистой ригидности, p < 0,001 во всех случаях (Таблица 48). Не было выявлено взаимосвязей с маркерами острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), иммунологическими показателями (РФ, АЦЦП) и шкалами активности РА (DAS28, SDAI, CDAI), ЧБС, ЧПС и ВАШ боли в суставах.

Таблица 48 – Корреляция QRISK-3 с показателями АР

Показатель	*QRISK-3*	
	Spearman (r_s)	p-value
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$	0,588	< 0,001
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$	0,6	< 0,001
СПВ $_{\text{среднее}}$	0,649	< 0,001
AIx $_{\text{левая ОСА}}$	0,428	< 0,001
AIx $_{\text{правая ОСА}}$	0,521	< 0,001
AIx $_{\text{среднее}}$	0,5	< 0,001
Примечание – QRISK-3 – алгоритм оценки развития 10-летнего сердечно-сосудистого риска QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm 3, Spearman (rs) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – индекс аугментации.		

У больных РА толщина КИМ в левой ОСА составила 0,53 [0,46; 0,61] мм, в правой ОСА – 0,51 [0,45; 0,6] мм, среднее значение толщины КИМ – 0,53 [0,46; 0,59] мм. При проведении корреляционного анализа средней толщины КИМ с показателями ригидности выявлена прямая связь со средними СПВ (r_s = 0,455) и AIx (r_s = 0,372). Аналогичные данные получены с показателями в левой и правой ОСА (Таблица 49).

В группе РА АТБ в правой и/или левой ОСА обнаружены у 26 (26%) из 100 пациенток.

При проведении сравнительного анализа между пациентами с РА, имеющими и не имеющими АТБ с использованием общих показателей выявлено, что у больных РА, имеющих АТБ, сосудистая ригидность выше по сравнению с больными без АТБ: СПВ $_{среднее}$ 7,9 [7,2; 9,2] м/с против 6,8 [5,9; 7,7] м/с и AIx $_{среднее}$ 3,2 [1,1; 8,4] % против 0,3 [-0,9; 3,6] % ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Таблица 49 – Корреляция толщины КИМ с показателями АР

Показатель	*Толщина комплекса интима-медиа среднее*	
	Spearman (r_s)	p-value
Скорость пульсовой волны среднее	0,455	< 0,0001
Индекс аугментации среднее	0,372	0,0001
	Толщина комплекса интима-медиа левая ОСА	
Скорость пульсовой волны левая ОСА	0,333	< 0,001
Индекс аугментации левая ОСА	0,365	< 0,001
	Толщина комплекса интима-медиа правая ОСА	
Скорость пульсовой волны правая ОСА	0,415	< 0,0001
Индекс аугментации правая ОСА	0,289	0,003
Примечание – Spearman (rs) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.		

Аналогичные данные получены при анализе показателей в правой и левой ОСА (Таблица 50).

В связи с тем, что наличие АТБ у пациентов сопровождалось более высокими значениями СПВ и AIx, был проведен сравнительный анализ для выявления особенностей пациентов с АТБ. Анализировались основные клинико-иммунологические характеристики РА, индексы активности, проводимая терапия и ТФР. Так, пациенты с АТБ были старше (53 [48; 56] лет против 39 [33; 46] лет, $p < 0,001$), чаще имели АГ (46% против 17%, $p = 0,007$), избыточную массу тела (58% против 30%, $p = 0,01$) и менопаузу (61% против 19%, $p < 0,001$).

Таблица 50 – Показатели АР в группе пациентов с РА с АТБ и без них

Показатель	*РА с АТБ (n = 26)*	*РА без АТБ (n = 74)*	*p-value*
СПВ среднее, м/с	**7,9 [7,2; 9,2]**	**6,8 [5,9; 7,7]**	**< 0,001**
AIx среднее, %	**3,2 [1,1; 8,4]**	**0,3 [-0,9; 3,6]**	**0,001**
	РА с АТБ левая ОСА (n = 20)	РА без АТБ левая ОСА (n = 80)	
СПВ левая ОСА, м/с	**8,4 [7,3; 10,4]**	**6,8 [6,0; 7,6]**	**< 0,001**
AIx левая ОСА, %	**2,5 [0,8; 8,5]**	**0,5 [-0,8; 4,1]**	**0,01**
	РА с АТБ правая ОСА (n = 16)	РА без АТБ правая ОСА (n = 84)	
СПВ правая ОСА, м/с	**7,6 [7,0; 8,8]**	**6,7 [5,8; 7,9]**	**0,01**
AIx правая ОСА, %	**4,2 [1,4; 9,7]**	**1,0 [-0,4; 4,4]**	**0,01**

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – индекс аугментации, РА – ревматоидный артрит, АТБ – атеросклеротическая бляшка.

Различий между двумя группами по другим показателям не получено (Таблица 51).

Таблица 51 – Сравнение пациентов с РА в зависимости от наличия и отсутствия АТБ

Показатель	*РА с АТБ (n = 26)*	*РА без АТБ (n = 74)*	*p-value*
Серопозитивность (РФ+ и/или АЦЦП+), n (%)	25 (96)	65 (88)	0,4
Эрозивный артрит, n (%)	19 (73)	57 (77)	0,89
Внесуставные проявления, n (%)	9 (35)	26 (35)	0,84
Осложнения РА, n (%)	7 (27)	15 (20)	0,66
DAS28, балл	5,2 [4,0; 5,9]	5,6 [4,5; 6,4]	0,16
SDAI, балл	24,5 [13,5; 31,0]	29,0 [22,0; 39,0]	0,05
CDAI, балл	23,0 [13,0; 31,0]	26,0 [19,5; 37,0]	0,1
Число припухших суставов	5 [3; 8]	5 [2; 10]	0,41
Число болезненных суставов	7 [5; 10]	10 [5; 15]	0,07
Оценка боли по ВАШ, балл	60 [40; 70]	60 [50; 70]	0,56
Доза ГК*, мг	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 10,0]	0,5
Кумулятивная доза ГК, г	1,8 [1,0; 8,3]	3,0 [0,6; 8,2]	0,7
Возраст, лет	**53 [48; 56]**	**39 [33; 46]**	**< 0,001**

Продолжение таблицы 51

Показатель	*РА с АТБ (n = 26)*	*РА без АТБ (n = 74)*	*p-value*
Артериальная гипертензия, n (%)	**12 (46)**	**13 (17)**	**0,007**
Избыточная масса тела, n (%)	**15 (58)**	**22 (30)**	**0,01**
Дислипидемия, n (%)	10 (38)	19 (26)	0,22
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	5 (19)	12 (16)	0,96
Менопауза, n (%)	**16 (61)**	**14 (19)**	**< 0,001**
Курение, n (%)	0 (0)	8 (11)	0,18

Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], если не указано иначе, РА – ревматоидный артрит, АТБ – атеросклеротическая бляшка, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28 – Disease Activity Score с оценкой 28 суставов, SDAI – Simplified Disease Activity Index, упрощенный индекс активности, CDAI – Clinical Disease Activity Index, клинический индекс активности, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ГК – глюкокортикоиды, * – доза ГК на момент включения в исследование, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Таким образом, показатели ригидности ассоциированы с повышенным баллом риска развития ССЗ по шкале QRISK-3, толщиной КИМ и с наличием АТБ у больных РА. Пациенты с АТБ по сравнению с пациентами без АТБ старше, чаще имеют избыточную массу тела, АГ и менопаузу.

3.2.7. Связь цитокинов с артериальной ригидностью при РА

Исследование концентраций цитокинов ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α и ИЛ-1Ра сыворотки крови было проведено у 27 пациентов с РА и у 30 условно здоровых доноров.

Зафиксирована разница уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с РА и здоровыми донорами: ИЛ-6 12,2 [0,006; 32,5] пг/мл против 0,001 [0,001; 0,006] пг/мл, ИЛ-18 229,4 [180,6; 355,4] пг/мл против 154,9 [138,3; 175,2] пг/мл и ФНО-α 0,01 [0,01; 0,07] пг/мл против 0,002 [0,001; 0,006] пг/мл соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях. Различий по ИЛ-1Ра между группами не выявлено (Таблица 52). У пациентов с РА была установлена положительная корреляция уровня ИЛ-6 с СРБ ($r_s = 0,486$, $p = 0,01$), а также с ВАШ боли ($r_s = 0,508$, $p = 0,006$). Статистически значимых корреляционных связей с другими цитокинами не было получено ($p > 0,05$).

Таблица 52 – Уровни цитокинов у пациентов с РА и в контрольной группе

	РА (n = 27)	Контроль (n = 30)	p-value
ИЛ-6, пг/мл	**12,2 [0,006; 32,5]**	**0,001 [0,001; 0,006]**	**< 0,0001**
ИЛ-18, пг/мл	**229,4 [180,6; 355,4]**	**154,9 [138,3; 175,2]**	**< 0,0001**
ФНО-α, пг/мл	**0,01 [0,01; 0,07]**	**0,002 [0,001; 0,006]**	**0,01**
ИЛ-1Ра, пг/мл	0,001 [0,001; 36,4]	0,001 [0,001; 0,19]	0,27
Примечание – Данные представлены как Me [25-й; 75-й процентиль], РА – ревматоидный артрит, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1Ра – антагонист рецептора интерлейкина 1.			

При анализе взаимосвязей цитокинов с изучаемыми индексами выявлена отрицательная корреляция ИЛ-6 с СПВ и AIx (Таблица 53).

Таблица 53 – Корреляция ИЛ-6 с показателями АР у пациентов с РА

ИЛ-6		
Параметры ригидности	Spearman (r_s)	p-value
СПВ $_{\text{левая ОСА}}$	-0,335	0,08
СПВ $_{\text{правая ОСА}}$	**-0,56**	**0,002**
СПВ $_{\text{среднее}}$	**-0,422**	**0,02**
AIx $_{\text{левая ОСА}}$	**-0,448**	**0,01**
AIx $_{\text{правая ОСА}}$	**-0,524**	**0,004**
AIx $_{\text{среднее}}$	**-0,465**	**0,01**
Примечание – Spearman (r_s) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ИЛ-6 – интерлейкин 6, СПВ – скорость пульсовой волны, AIx – индекс аугментации.		

Не было выявлено статистически значимых связей параметров АР с ИЛ-18, ФНО-α и ИЛ-1Ра.

Для каждого цитокина определено соответствующее пороговое значение на основании 30 сывороток здоровых доноров (95-й перцентиль): ИЛ-6 > 0,45 пг/мл, ИЛ-18 > 243,6 пг/мл, ФНО-α > 0,46 пг/мл, ИЛ-1Ра > 2,66 пг/мл. Повышенные уровни исследуемых цитокинов выявлялись у обследуемых с различной частотой. Повышение ИЛ-6 выявлено у 16 (59%) больных РА, ИЛ-18 – у 11 (41%), ФНО-α – 6 (22%) и ИЛ-1Ра – 8 (30%).

При разделении пациентов на группы в зависимости от повышенных и сниженных значений цитокинов статистически значимых различий в параметрах АР не выявлено.

3.2.8. Факторы, ассоциированные с повышенной артериальной ригидностью при РА

С целью выявления независимых факторов, связанных с повышением СПВ и AIx, был проведен многофакторный логистический анализ.

В качестве зависимых бинарных переменных использовали наличие повышенной СПВ и AIx, при этом пороговыми значениями стали 75-е перцентили соответствующих показателей, рассчитанные в контрольной группе (7,0 м/с и 2,5% соответственно).

Для каждого показателя была построена модель логистической регрессии. В анализ включались клинико-лабораторные характеристики РА, иммунологические показатели и ТФР ССЗ.

Отбор переменных проводился на основании результатов корреляционного анализа и однофакторного логистического анализа.

В модель включались признаки со статистически значимым коэффициентом Спирмена или клинически обоснованной связью.

На первом этапе был проведен анализ факторов, ассоциированных с повышением СПВ > 7,0 м/с. Анализ выполнен у 100 пациентов с РА и исходно включал в себя длительность РА (лет), стадию РА, наличие осложнений РА, возраст (старше 45 лет и младше 45 лет), сопутствующую АГ, менопаузу и дислипидемию.

Доля классифицированных наблюдений составила 73%, чувствительность 64%, специфичность 83%.

В многофакторном анализе независимым фактором СПВ > 7,0 м/с стал только АГ: при наличии АГ шанс СПВ>7,0 увеличивался в 3,3 раза (95%-й ДИ 1,0–11,3; p = 0,04) (Таблица 54).

Таблица 54 – Факторы, ассоциированные с повышенным значением СПВ у пациентов с РА

Фактор	*ОШ*	*[95-й ДИ]*	*p-value*
Длительность РА	1,0	[0,9; 1,1]	0,948
Стадия РА	1,8	[0,5; 5,7]	0,305
Осложнения РА	2,0	[0,5; 7,1]	0,265
Возраст >45 лет	2,5	[0,7; 8,5]	0,131
Артериальная гипертензия	**3,3**	**[1,0; 11,3]**	**0,04**
Менопауза	3,5	[0,8; 15,1]	0,08
Дислипидемия	1,0	[0,2; 2,5]	0,794

Примечание – ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, РА – ревматоидный артрит.

На основании факторов, сохранивших ассоциацию с повышением СПВ > 7,0 м/с построена модель. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \cdot 100\%; \quad z = -0{,}641 + 1{,}328 \times X_{АГ}, \tag{3}$$

где P – вероятность СПВ > 7,0 м/с у пациентов с РА;
$z = a + b_1 \times X_1$;
b – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии;
a – константа;
$X_{АГ}$ – наличие АГ (0 – нет, 1 – да).

Модель статистически значима ($p < 0{,}0001$), R^2 Нэйджелкерка = 0,271.

Для оценки прогностической способности многофакторной логистической модели был выполнен ROC-анализ. AUC для предсказанных моделью вероятностей составила 0,773±0,04 с 95%-м ДИ 0,694–0,851. Пороговое значение P в точке отсечения составило 0,5005, чувствительность и специфичность метода составили 68% и 83% соответственно (Рисунок 10).

На втором этапе по аналогичному алгоритму был проведен многофакторный логистический анализ факторов, ассоциированных с AIx > 2,5 %. Анализ выполнен на группе в 100 пациентов. В исходную модель включены были позитивность по

АЦЦП, ЧБС, наличие системных проявлений, осложнений, возраст (возрастные группы: 18–30 лет, 31–40 лет, 41–50 лет, 51–60 лет), сопутствующая АГ.

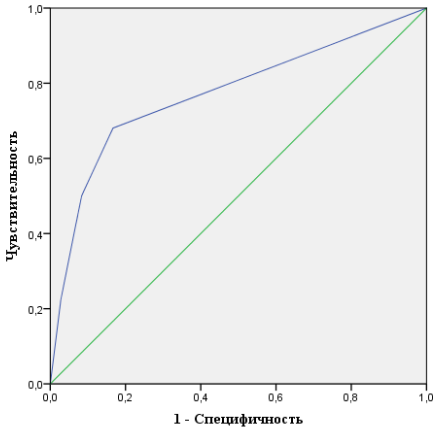


Рисунок 10 – ROC-кривая прогностической способности регрессионной модели

Доля классифицированных наблюдений составила 75%, чувствительность 72%, специфичность 78%. В многофакторном анализе независимым фактором AIx > 2,5% стал только возраст: при переходе в более старшую возрастную группу шанс увеличивался в 3,2 раза (95%-й ДИ 1,8–5,8; p < 0,001) (Таблица 55).

Таблица 55 – Факторы, ассоциированные с повышенным значением AIx у пациентов с РА

Фактор	*ОШ*	*[95-й ДИ]*	*p-value*
Позитивность по АЦЦП	1,6	[0,4; 6,3]	0,455
Число болезненных суставов	1,0	[1,0; 1,1]	0,847
Внесуставные проявления	1,1	[0,3; 3,0]	0,888
Осложнения РА	2,4	[0,7; 7,7]	0,135
Возраст	**3,2**	**[1,8; 5,8]**	**< 0,001**
Артериальная гипертензия	1,5	[0,4; 6,3]	0,455
Примечание – ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РА – ревматоидный артрит.			

На основании факторов, сохранивших ассоциацию с повышением AIx > 2,5% построена модель. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \cdot 100\%;$$
$$z = -3{,}879 + 1{,}285 \times X_{\text{возраст}}, \quad (4)$$

где P – вероятность AIx > 2,5% у пациентов с РА;

$z = a + b_1 \times X_1$;
b – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной логистической регрессии;
a – константа;
$X_{\text{возраст}}$ – наличие одной из возрастных групп (18–30 лет – 1, 31–40 лет – 2, 41–50 лет – 3, 51–60 лет – 4).

Модель статистически значима ($p < 0{,}0001$), R^2 Нэйджелкерка = 0,329.

Для оценки прогностической способности многофакторной логистической модели был выполнен ROC-анализ. AUC для предсказанных моделью вероятностей составила 0,825±0,034 с 95%-м ДИ 0,758–0,892. Пороговое значение P в точке отсечения составило 0,353, чувствительность и специфичность метода составили 86% и 64% соответственно (Рисунок 11).

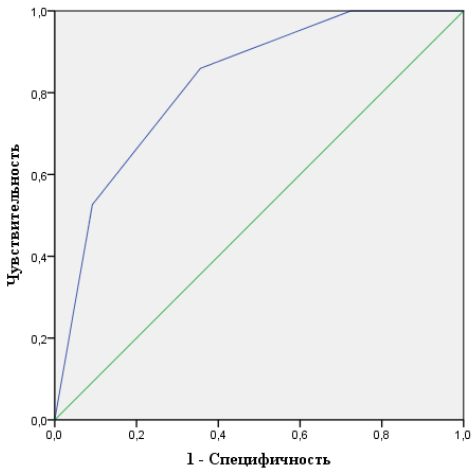


Рисунок 11 – ROC-кривая прогностической способности регрессионной модели

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При аутоиммунном воспалении формируется ряд сосудистых нарушений, включающий вазоконстрикцию, гиперкоагуляцию, эндотелиальную дисфункцию, что приводит к развитию атеротромбоза. У пациентов с СКВ и РА повышенный риск ССЗ обусловлен не только ТФР, но и персистирующим хроническим воспалением. Циркулирующие провоспалительные цитокины (прежде всего ИФН I типа, ИЛ-6, ФНО-α и др.) способствуют окислительному стрессу и повышению уровня ок-ЛПНП [26]. Эти процессы активирует сигнальный путь, приводящий к снижению биодоступности NO вследствие избыточного образования активных форм кислорода и нарушения функции эндотелиальной NO-синтазы. Данные изменения в совокупности способствуют снижению эндотелий-зависимой вазодилатации, повышению ригидности сосудов, утолщению КИМ и ускоренному формированию АТБ [114].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из наиболее ранних патогенетических механизмов развития атеросклероза и отражает снижение эластичности сосудов. Исходя из этого, показатели АР рассматриваются в качестве суррогатных маркеров развития ССЗ, давая расширенную информацию о функциональных свойствах сосудистой стенки и демонстрируя прогностическую ценность для будущих сердечно-сосудистых событий, в дополнение к ТФР ССЗ [61]. Вместе с тем, в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по нарушению липидного обмена 2023 года оценка АР не была признана суррогатным маркером атеросклероза, в противовес основанным методам визуализации АТБ – УЗИ при исследовании общих сонных, бедренных артерий и мультиспиральной компьютерной томографии при исследовании коронарных артерий [115].

Тем не менее, в данной работе оценивалась ригидность сосудистой стенки у пациентов с СКВ и РА в связи с повышенным риском развития ССЗ, который не всегда адекватно определен общепринятыми методами.

4.1. Артериальная ригидность при СКВ и РА

Данные о значении АР у больных СКВ и РА недостаточны и противоречивы.

В данном исследовании изучаемые показатели АР – СПВ и AIx – были статистически значимо выше у пациентов с СКВ ($p < 0,05$). В группе РА статистически значимая разница с лицами группы контроля была выявлена только по СПВ ($p < 0,05$). AIx не отличался между больными РА и контролем.

Полученные результаты свидетельствуют о более высоких значениях показателей АР у пациентов с СКВ и РА по сравнению с группой контроля. Выявленная разница, вероятно, обусловлена совокупным влиянием хронического иммуновоспалительного процесса и ТФР, приводящих к более раннему развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудистой стенки, что ухудшает эластические свойства артерий.

Полученные данные согласуются с работой K. Triantafyllias и соавт. [11], которые показали, что в большинстве исследований у больных СКВ и РА отмечаются более выраженные изменения показателей АР по сравнению с лицами групп контроля. Вместе с тем опубликованы работы, в которых различий между группами не получено. Так, в ряде исследований различий по параметрам ригидности между пациентами с СКВ [72; 73; 79], РА [85; 96] и группами контроля не выявлено. Отсутствие межгрупповых различий авторы объясняли особенностями включенных пациентов (низкая активность и короткая продолжительность ИВРЗ), характеристиками контрольных групп (высокая распространенность ССЗ и ТФР), а также небольшими выборками пациентов.

4.2. Связь возраста с артериальной ригидностью при СКВ и РА

В проведенном исследовании у пациентов с СКВ и РА показатели АР были ассоциированы как с клинико-иммунологическими характеристиками самих болезней, так и с ТФР. Одним из наиболее значимых ТФР, связанных с развитием функциональных изменений сосудистой стенки артерий, являлся возраст.

Описанная ассоциация подтверждалась в нашей работе при сравнении возрастных подгрупп: по мере увеличения возраста отмечалось последовательное нарастание СПВ и AIx как у пациентов с СКВ, так и у пациентов с РА. Данный

результат ожидаем, поскольку возраст относится к основному фактору формирования ригидности сосудов, отражая механизмы возрастного сосудистого ремоделирования (снижение эластина, увеличение коллагена). Следует отметить, что в построенных нами моделях логистической регрессии возраст сохранял независимую ассоциацию с повышенной СПВ при СКВ (ОШ = 3,5, 95%-й ДИ 1,6–8,0; p = 0,002), а также повышенным AIx при СКВ (ОШ = 3,3, 95%-й ДИ 1,8–6,0; p < 0,001) и при РА (ОШ = 3,2, 95%-й ДИ 1,8–5,8; p < 0,001), что подтверждает самостоятельный вклад возраста в формирование ригидности у данных пациентов.

Выявленная нами связь возраста с АР у СКВ и РА согласуется с данными других исследований, где возраст также рассматривается как один из ключевых факторов повышения ригидности [71; 73; 82; 83].

4.3. Связь длительности заболевания с артериальной ригидностью при СКВ и РА

В ряде исследований выявлена положительная корреляционная связь СПВ с длительностью СКВ [14; 77] и РА [17; 83; 88]. Эти данные согласуются с нашими результатами, в которых также наблюдались положительные корреляционные связи длительности СКВ с СПВ (r_s = 0,203, p = 0,04) и длительности РА с СПВ (r_s = 0,214, p = 0,03), AIx (r_s = 0,208, p = 0,03), что отражает снижение эластических свойств сосудистой стенки по мере увеличения продолжительности СКВ и РА.

Данный вывод подтверждается и при сравнении подгрупп: у пациентов с длительностью СКВ более 10 лет значения СПВ были выше, чем у больных с длительностью менее 10 лет, а при РА подобные различия выявлены по AIx.

В то же время для AIx выявлена только тенденция к ассоциации с длительностью СКВ (r_s = 0,181, p = 0,07). Такая разница результатов может отражать различия в чувствительности показателей.

Обсуждая возможные механизмы выявленной связи, следует учитывать, что длительность заболевания отражает не только суммарную нагрузку хронического иммуновоспалительного процесса, но и накопленное органное повреждение, а также длительность и суммарную нагрузку терапии, в том числе ГК.

Известно, что длительная терапия ГК может способствовать неблагоприятным гемодинамическим и метаболическим нарушениям (повышению АД, увеличению массы тела, дислипидемии), которые в свою очередь могут усиливать сосудистое ремоделирование и повышать жесткость сосудов.

Таким образом, выявленные ассоциации длительности СКВ и РА с показателями ригидности сосудов отражают совокупное влияние длительности заболеваний, терапии ГК и воспалительной нагрузки на сосудистую функцию. В целом полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между длительностью заболеваний СКВ, РА и прогрессированием сосудистых изменений.

4.4. Связь клинико-иммунологических проявлений СКВ и РА с артериальной ригидностью

В нашей работе не было выявлено статистически значимых связей отдельных клинических проявлений СКВ с показателями АР.

Учитывая роль аутоантител и иммунных комплексов в развитии эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования, изучение связей отдельных аутоантител с показателями АР может способствовать более точному пониманию механизмов поражения сосудов у больных СКВ.

В нашей работе были выявлены ассоциации анти-Ro/SS-A с параметрами АР. Так, наличие анти-Ro/SS-A ассоциировалось с более выраженными признаками ригидности сосудов – значения СПВ у позитивных больных СКВ по анти-Ro/SS-A были статистически значимо выше по сравнению с негативными пациентами.

Анти-Ro/SS-A – антинуклеарные антитела, которые играют важную роль в развитии аритмий у плода, однако их значение в развитии ССЗ у взрослых остается недостаточно изученным. В популяционном исследовании N Ben-Shabat и соавт. [116] позитивность по анти-Ro/SS-A в общей популяции взрослых ассоциировалась с более высокой частотой развития ИБС по сравнению с лицами контрольной группы (ОШ = 1,23, 95%-й ДИ 1,14–1,31; $p < 0,001$), причем связь была выражена у лиц молодого возраста и при меньшем числе ТФР. Кроме того, имеются данные о связи анти-Ro/SS-A с субклиническими признаками атеросклероза. Так, в работе

B. Kurien и соавт. [117] больные СКВ позитивные по анти-Ro60 имели более выраженное утолщение КИМ сонных артерий по сравнению с негативными больными. Авторы рассматривали найденные ассоциации как возможную связь анти-Ro60 с ранними атеросклеротическими поражениями.

В настоящее время данные о взаимосвязи анти-Ro/SS-A с параметрами сосудистой ригидности ограничены в литературе, однако в совокупности опубликованные результаты исследований и выявленные нами ассоциации позволяют предположить, что анти-Ro/SS-A могут потенциально быть связаны с более выраженным повышением ригидности сосудистой стенки.

В многофакторной модели позитивность по анти-La/SS-B была независимо ассоциирована с повышенной СПВ при СКВ (ОШ = 19,7, 95%-й ДИ 2,2–172,4; p = 0,006). Вместе с тем полученный результат следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого количества анти-La/SS-B-позитивных пациенток. Для подтверждения выявленной ассоциации необходимы исследования на более крупных выборках с достаточным числом позитивных пациентов.

Помимо ассоциаций с анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B в нашем исследовании выявлены взаимосвязи аФЛ с показателями ригидности. Так, у пациентов с СКВ без АФС, у которых были выявлены анти-β2-ГП1 IgM/IgG, значения AIx было выше по сравнению с негативными по анти-β2-ГП1.

Патофизиологически полученные результаты согласуются с современными исследованиями. Анти-β2-ГП1 – один из основных типов аФЛ, который рассматривается как возможный фактор, предрасполагающий к раннему развитию атеротромбоза при СКВ. В ряде исследований показано влияние аФЛ, в частности анти-β2-ГП1, на развитие эндотелиальной дисфункции – одного из пусковых механизмов атеросклеротического процесса [16; 118]. β2-гликопротеин 1 способен связываться с ок-ЛПНП с формированием иммунных комплексов, которые усиливают повреждение эндотелиальных клеток, экспрессию молекул адгезии, провоспалительный ответ, захват модифицированных липопротеинов макрофагами и образование пенистых клеток [119]. Имеются литературные данные о том, что у больных, позитив-

ных по анти-β2-ГП1, чаще выявляется утолщение КИМ и АТБ [120]. Помимо ассоциаций с АТБ и КИМ, опубликованы работы, в которых авторы выявили взаимосвязь анти-β2-ГП1 с параметрами ригидности [16; 75]. Так, в работе S Parra и соавт. [16] AIx положительно коррелировал с анти-β2-ГП1 IgM (r = 0,284), что согласуется с нашими результатами, а также оказался независимым предиктором в многофакторном анализе повышения AIx. В исследовании H Dziedzic-Oleksy и соавт. [75] анти-β2-ГП1 не влияли на СПВ, однако значения СПВ были выше у пациентов с СКВ при наличии положительного волчаночного антикоагулянта. Отсутствие ассоциации анти-β2-ГП1 с СПВ в данной работе не исключает потенциального влияния аФЛ на АР, поскольку результаты могут зависеть от объема выборки (n = 26).

Таким образом, полученные нами результаты и данные литературы позволяют рассматривать анти-Ro/SS-A и анти-β2-ГП1 как иммунологические маркеры ухудшения функционального состояния сосудистой стенки при СКВ и обосновывают использование параметров АР для дополнительной диагностики субклинического сосудистого поражения у пациентов, позитивных по данным антителам.

При РА в нашем исследовании не было выявлено ассоциаций острофазовых маркеров воспаления (СОЭ и СРБ), индексов активности РА с параметрами АР. В литературе встречаются работы, в которых также не получена связь между показателями АР и маркерами острой фазы воспаления и DAS28. Одной из таких работ является исследование G. Youssef и соавт. [83]. Несмотря на достаточно крупную выборку в 90 пациентов, большинство из которых имели высокую (48%) и умеренную (44%) активность, статистически значимых корреляций СПВ с DAS28 (r_s = 0,1, p = 0,35) не получено. Авторы предположили, что повлиять на результаты могла принимаемая пациентами противоревматическая терапия – почти 70% принимала ГК, 72% – метотрексат и 32% – лефлуномид. Кроме того, отсутствие связи может объясняться тем, что DAS28 и острофазовые маркеры отражают текущую активность (так же, как и SLEDAI-2K при СКВ), тогда как АР развивается постепенно и отражает кумулятивные функциональные изменения артерий.

В группе у серопозитивных (РФ+ и/или АЦЦП+) пациентов с РА значения AIx были выше, чем у серонегативных. При этом корреляционный анализ выявил

связь только AIx с АЦЦП (r_s = 0,207, p = 0,03). Взаимосвязей с другими показателями АР получено не было.

Повышенный уровень АЦЦП нередко ассоциирован с быстрым прогрессированием РА, развитием внесуставных проявлений, отражая тяжелое течение заболевания [121]. Имеются данные, указывающие на то, что высокий уровень АЦЦП может быть связан с повышенным риском развития атеросклеротических изменений [122] и ИБС [123]. В крупном исследовании F. López-Longo и соавт. [123] (n = 937) АЦЦП-позитивных пациентов с РА было 72%. ИБС встречалась чаще у АЦЦП-позитивных пациентов по сравнению с АЦЦП-негативными (6,5% против 2,6%, ОШ = 2,58; 95%-й ДИ 1,17–5,65; p < 0,025). В многофакторной логистической регрессии АЦЦП-позитивность сохраняла независимую связь с ИБС (ОШ = 2,8, 95%-й ДИ 1,19–6,56; p = 0,009), при этом связи АЦЦП с ТФР не выявлено. Авторы интерпретировали полученные результаты так: АЦЦП-позитивность отражает более тяжелый фенотип РА с высокими уровнями острофазовых маркеров и часто требующий интенсивного лечения (в том числе назначения ГК).

Выявленная корреляционная связь AIx с АЦЦП в нашей работе может аналогично указывать на более тяжелое течение РА, которое чаще требует назначения интенсивной терапии. Повышение ригидности у серопозитивных пациентов с РА может формироваться как под влиянием системного воспаления, так и на фоне проводимого лечения.

У пациентов при наличии осложнений РА значения СПВ и AIx были выше по сравнению с пациентами без осложнений РА. Полученные различия между пациентами могут отражать более неблагоприятный фенотип РА – с высокой воспалительной активностью, длительным течением заболевания и необходимостью назначения интенсивной терапии (включая БПВП, ГК и ГИБП), что в совокупности способствует ухудшению функционального состояния стенок артерий и повышению АР.

Следовательно, наличие осложнений РА может рассматриваться как клинический маркер повышенного риска функциональных сосудистых изменений и требует более пристального контроля ССР у пациентов.

Для уточнения механизмов повышения АР при СКВ важно анализировать связь параметров ригидности с индексами активности и необратимых повреждений. Индекс активности СКВ SLEDAI-2K отражает текущую активность воспалительного процесса и обратимые проявления СКВ, тогда как ИП SLICC/ACR характеризует необратимое органное повреждение и кумулятивное влияние заболевания на организм пациента за весь период болезни.

В ряде опубликованных исследований не было выявлено связи между индексом активности СКВ SLEDAI-2K и АР [81; 124]. Аналогично, в нашем исследовании не обнаружено выраженных ассоциаций между значениями индексов АР и активностью СКВ. Это можно объяснить тем, что SLEDAI-2K отражает текущую активность СКВ, тогда как ригидность артерий является маркером хронического субклинического повреждения сосудов, которое может накапливаться и в период низкой активности у пациентов. Данная концепция поддерживается литературными данными о связи сосудистой ригидности с ИП SLICC/ACR [15; 81], отражающим накопленное необратимое органное повреждение, формирующееся как вследствие течения болезни, так и в результате терапии, прежде всего ГК. Так, в работе S Valero-Gonzalez и соавт. [81] ИП SLICC/ACR положительно коррелировал с СПВ и являлся независимым фактором повышенной СПВ (ОШ = 1,5, 95%-й ДИ 1,0–2,32; p = 0,05). В исследовании V. Mercurio и соавт. [15] у пациентов с ИП ≥1 балла аортальное пульсовое давление (показатель, отражающий ригидность аорты) было значительно выше, чем у пациентов с ИП = 0, p = 0,03.

Полученные нами результаты согласуются с опубликованными ранее данными. В нашей выборке по мере увеличения степени ИП увеличивался AIx: при отсутствии органных повреждений медиана среднего AIx равнялось 1,7%, тогда как при средней или высокой степени ИП медиана среднего значения AIx была 4,4%, однако выявленная разница не достигала статистической значимости (p = 0,22), что, вероятно, связано с небольшим количеством пациентов в подгруппах (n = 36 и n = 24 соответственно).

Особое значение в формировании необратимых повреждений при СКВ имеет длительная терапия ГК, ассоциированная с развитием сопутствующих состояний –

АГ, СД, катаракта, аваскулярные некрозы, остеопороз и др., которые входят в ИП SLICC/ACR. В нашем исследовании у больных с катарактой значения СПВ были выше по сравнению с пациентами без катаракты (p = 0,05). С учетом того, что развитие катаракты при СКВ чаще ассоциировано с высокой кумулятивной дозой ГК, данный результат косвенно указывает на возможную роль длительной ГК терапии в формировании ригидности.

Наконец, по данным многофакторного логистического анализа ИП SLICC/ACR являлся независимым предиктором повышенной СПВ>6,9 м/с (ОШ = 2,6, 95%-й ДИ 1,2–5,7; p = 0,016).

Таким образом, наши результаты позволяют заключить, что у пациентов с СКВ повышение показателей АР в большей степени связано с кумулятивной нагрузкой заболевания и необратимым повреждением по ИП SLICC/ACR, тогда как связь с текущей активностью по SLEDAI-2K менее выражена.

4.5. Связь противоревматической терапии с артериальной ригидностью при СКВ и РА

Противоревматическая терапия при СКВ и РА может оказывать как противовоспалительный эффект, так и лекарственно-индуцированное повреждение. С одной стороны, при снижении воспаления замедляется сосудистое ремоделирование. С другой стороны, длительная, особенно глюкокортикоидная, терапия ассоциирована с осложнениями (АГ, дислипидемией, ожирением), которые способствуют повышению АР.

По результатам настоящего исследования, у пациентов с СКВ, не получавших ГК, значения AIx были выше, чем у больных, получавших ГК (5,3 [1,1; 7,5] % против 2,0 [-0,2; 5,1] %, p = 0,02), тогда как по СПВ статистически значимых различий не выявлено. С учетом того, что у пациентов без ГК с СКВ медиана SLEDAI-2K составила 6 [4,5; 8] баллов, что относится к умеренной активности, обнаруженные различия по AIx, вероятно, связаны преимущественно с гемодинамической зависимостью данного показателя. AIx в большей степени чем СПВ зависит от ЧСС, при-

чем повышение ЧСС, как правило, сопровождается снижением AIx. Поскольку тахикардия относится к возможным стероид-индуцированным осложнениям, потенциально более высокая ЧСС у пациентов, получавших ГК, могла способствовать меньшим значениям AIx. При этом подгруппа без ГК была малочисленной (n = 16), что так же следует учитывать при интерпретации результатов.

У пациентов с РА, получавших ГК, значения СПВ и AIx были выше по сравнению с пациентами без терапии ГК.

В нашей работе выявлены статистически значимые корреляции длительности терапии ГК и кумулятивной дозы ГК по преднизолону с показателями АР у пациентов с СКВ и РА. При СКВ получены положительные связи длительности и кумулятивной дозы ГК с СПВ ($r_s = 0,308$ и $r_s = 0,244$, $p < 0,05$) и AIx ($r_s = 0,255$ и $r_s = 0,209$, $p < 0,05$). При РА только AIx коррелировал с длительностью терапии ГК ($r_s = 0,289$, $p = 0,01$).

Наиболее благоприятный профиль состояния сосудов (меньшие значения СПВ, AIx) наблюдался у больных СКВ с продолжительностью терапии ГК до 3 лет, тогда как при длительной терапии (> 5 лет) отмечалось ухудшение показателей.

При РА выявлена схожая закономерность, однако распределение по длительности терапии ГК отличалось. Наилучшие значения АР наблюдались у пациентов без терапии ГК и при ее продолжительности до 1 года, тогда как наихудшие – при длительности терапии более 5 лет.

Полученные результаты по СКВ согласуются с работой F Ding и соавт. [71], в которой терапия ГК явилась независимым предиктором повышения СПВ в многофакторном анализе. В исследовании V. Mercurio и соавт. [15] суточная доза преднизолона положительно коррелировала с показателем АР ($r = 0,33$, $p = 0,05$). Данные корреляции указывают на дозо- и времязависимую связь ГК с развитием АР. Длительная терапия ГК способствует развитию осложнений, о которых уже говорилось выше (АГ, увеличение массы тела, дислипидемия и др), которые в свою очередь усиливают структурно-функциональные изменения в стенке сосудов и повышение ригидность, что приводит к раннему атеросклерозу. Необходимо учитывать,

что высокие дозы ГК и частые эскалации терапии требуются пациентам с тяжелым течением СКВ, что также влияет на АР.

Однако в исследовании D. Blachut и соавт. [76] значения СПВ были ниже у пациентов с СКВ, получавших терапию ГК, по сравнению с больными без ГК (8,0±1,2 м/с против 8,8±1,2 м/с, p = 0,03), а различий по AIx между группами не получено (28,6±13,8 против 22,1±6,4, p = 0,249). Авторы объяснили полученные результаты возможным противовоспалительным влиянием низких доз ГК, обеспечивающих противоатерогенный эффект: доза ГК была менее 7,5 мг/сут. по преднизолону в группе, при этом средний балл SLEDAI составил 6 баллов.

Исследований о связи ГК и АР при РА немного. Вероятно, это связано с тем, что при РА в настоящее время ГК чаще назначаются как краткосрочная «bridge»-терапия в относительно низких дозах, что ограничивает возможность выявления ассоциаций. В работе P. Anyfanti и соавт. [87] терапия ГК была независимым предиктором повышения СПВ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что длительная терапия ГК у пациентов с СКВ и РА ассоциируется с ухудшением эластических свойств сосудов. Следует также учитывать факт длительной терапии ГК при оценке ССР.

В нашей выборке связей между терапией цитостатическими препаратами и показателями ригидности у пациентов с СКВ не получено, что может быть обусловлено влиянием других факторов. Однако в литературе имеются данные, что терапия противомалярийными препаратами может сопровождаться лучшими показателями АР. Так, в работе S. Parra и соавт. [16] у пациентов, получавших гидроксихлорохин (ГХ), выявлены более низкие значения AIx по сравнению с пациентами без терапии ГХ (p = 0,02). Эти данные согласуются с тем, что ГХ обладает кардиопротективным эффектом и, помимо контроля активности СКВ, может способствовать снижению ССР.

В нашей группе РА у пациентов, получавших терапию БПВП, значения СПВ были выше по сравнению с пациентами без БПВП, что согласуется с данными A Giollo и соавт. [89]. В их проспективном исследовании у больных РА на фоне 12-месячной терапии БПВП (метотрексат, лефлуномид) отмечалось прогрессирование

АР, тогда как у пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО-α, наблюдалась тенденция к улучшению показателей АР. Авторы связывали это с более выраженным и быстрым подавлением воспаления, что потенциально улучшает функциональное состояние артерий на фоне терапии ГИБП по сравнению с БПВП.

При этом результаты A. Mangoni и соавт. [94] показывают, что AIx не меняется на фоне терапии в течение 6 месяцев метотрексатом и сульфасалазином, несмотря на снижение АД, что может указывать на разницу во времени развития эффектов на гемодинамику и АР.

Следовательно, выявленные в нашей работе более неблагоприятные значения АР у больных РА с БПВП могут отражать не прямые эффекты БПВП на стенку сосудов, а кумулятивное действие самого заболевания.

4.6. Связь ТФР с артериальной ригидностью при СКВ и РА

Наряду с возрастом ТФР оказывают сильное влияние на АР. В эпидемиологическом исследовании L. Pusterla и соавт. [125] продемонстрировано влияние ТФР на состояние стенки сосудов. Авторы выявили, что АГ, менопауза и ожирение являются независимыми факторами увеличения скорости распространения пульсовой волны по сосудам. В настоящем исследовании аналогично показано, что пациенты с СКВ и РА имеют более высокие показатели АР, которые ассоциированы с такими ТФР, как АГ, менопауза и избыточная масса тела. Так, при АГ значения СПВ и AIx были выше ($p < 0,05$) как при СКВ, так и при РА. Во многих опубликованных исследованиях [14; 71; 73; 77; 80; 82; 88; 91] авторы аналогично выявляли связь показателей АР с АГ или со значениями АД. Патогенетически хроническое повышение АД сопровождается постоянной механической нагрузкой на сосудистую стенку, что приводит к снижению эластичности артерий и повышению их ригидности. В то же время увеличение ригидности крупных артерий, в свою очередь, способствует росту систолического и пульсового АД [64]. Для пациентов с СКВ данные факторы имеют особое значение, поскольку АГ формируется на фоне почечного поражения, системного воспаления и терапии ГК, усиливая вклад традиционных механизмов

патогенеза АР. При РА АГ чаще обусловлена возрастом, однако вклад может вносить и принимаемая противоревматическая терапия (НПВП, ГК, БПВП).

Следовательно, при СКВ и РА наличие АГ следует расценивать как один из ключевых предикторов развития АР и своевременно назначать антигипертензивную терапию для снижения ССР. При этом в наших группах СКВ и РА статистически значимых различий показателей АР между пациентами, получавшими антигипертензивную терапию, и больными без нее не выявлено, что может быть связано с непродолжительной терапией, уровнем контроля АД и малой численностью подгрупп пациентов (n = 28 и n = 17 соответственно).

В нашем исследовании значимые различия отмечались только подгруппу при массе тела ≥ 25 кг/м^2 (пациенты с избыточной массой тела и ожирением), тогда как только с ожирением различий не получено. Это может быть связано с тем, что ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) было лишь у 11 пациентов с СКВ и 19 с РА, а с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м^2), куда входили и 11/19 с ожирением – у 39 и 37 пациентов соответственно. При этом метаболические и гемодинамические изменения, влияющие на сосудистую стенку, часто формируются уже на стадии избыточного веса [126]. При избыточной массе тела статистически значимо отличались только СПВ, тогда как с AIx значимых различий не получено, что возможно связано с более высокой чувствительностью СПВ.

Среди всех ТФР при менопаузе выявлены различия по всем показателям АР у пациентов с СКВ и РА. Данных о показателях АР у пациенток с СКВ в менопаузе в литературе немного, вероятно потому, что в большинстве исследуемых групп участницы молодого и среднего возраста. Однако, полученные нами результаты можно объяснить возраст-ассоциированными факторами, которые приводят к ремоделированию сосудистой стенки.

Подводя итог, ТФР (прежде всего АГ, менопауза и избыточная масса тела) вносят существенный вклад в повышение АР при СКВ и РА и должны учитываться при оценке ССР.

4.7. Связь сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK-3 и субклинических проявлений атеросклероза с артериальной ригидностью при СКВ и РА

Оценка ССР по алгоритму QRISK-3 имеет практическое значение у пациентов с СКВ и РА, поскольку в отличие от общепринятых шкал в QRISK-3 учитывается наличие самих заболеваний и ряд клинических факторов, часто выявляемых у пациентов с ИВРЗ, влияющих на ССР.

В наших группах больных СКВ и РА значения 10-летнего риска ССЗ статистически значимо коррелировал со всеми показателями АР, что указывает на связь риска ССЗ с выраженностью субклинических изменений артерий.

Полученные данные согласуются с работой M Vázquez-Del Mercado и соавт. [72], в которой показана взаимосвязь QRISK-3 с СПВ ($r_s = 0,474$, $p < 0,001$) у пациентов с СКВ.

Аналогичные результаты получены и при РА. В исследовании H Pieringer и соавт. [86] AIx коррелировал с QRISK-2 ($r_s = 0,331$, $p < 0,0001$).

В связи с этим сочетание расчета ССР при помощи алгоритма QRISK-3 с исследованием показателей АР позволяет более точно выделять пациентов с СКВ и РА, нуждающихся в более тщательном мониторинге ССР.

Толщина КИМ – это структурный маркер раннего атеросклеротического поражения.

В нашем исследовании выявлена связь при СКВ толщины КИМ с СПВ ($r_s = 0,486$) и AIx ($r_s = 0,435$), что отражает одновременное развитие функциональных нарушений и структурных изменений артериальной стенки. При РА получены аналогичные результаты – толщина КИМ коррелировала с СПВ (rs = 0,455), AIx ($r_s = 0,372$).

Кроме того, у всех пациентов с АТБ в ОСА все показатели АР были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без АТБ ($p < 0,05$ по всем показателям).

В ряде исследований показана взаимосвязь показателей АР со структурными признаками субклинического атеросклероза, в том числе с толщиной КИМ и наличием АТБ. Так, в работе S. Parra и соавт. [16] выявлена положительная корреляция AIx с КИМ ($r_s = 0,503$) при СКВ. В исследовании D. Blachut и соавт. [77] у пациентов с СКВ одновременно выявлялись повышенная СПВ, утолщение КИМ и наличие АТБ, что подтверждает целесообразность комплексного исследования для оценки структурно-функционального поражения артерий. Аналогично J Jung и соавт. [79] рекомендуют оценку толщины КИМ и СПВ как взаимодополняющих маркеров субклинического сосудистого поражения у пациентов с СКВ.

При РА также опубликованы данные о связи показателей АР с толщиной КИМ. К примеру, в работе E. Ikdahl и соавт. [19] толщина КИМ коррелировала с СПВ у пациентов с РА.

Следовательно, связь показателей АР с КИМ и наличием АТБ подтверждает, что показатели АР могут рассматриваться как маркеры субклинического поражения при СКВ и РА, дополняющие оценку структурных изменений и повышающие точность стратификации ССР.

4.8. Связь цитокинов с артериальной ригидностью при СКВ и РА

Данные о взаимосвязи цитокинов с параметрами АР у пациентов с СКВ и РА в литературе ограничены.

В нашем исследовании уровни ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-1Ра в сыворотке крови у пациентов с СКВ были увеличены по сравнению с контролем. У больных РА уровни ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО-α также выше, чем у лиц контрольной группы.

Корреляционный анализ выявил у пациентов с СКВ положительную корреляционную связь ИЛ-6 с СПВ, что указывает на связь ИЛ-6 с развитием сосудистой ригидности. Полученные результаты согласуются с данными о прямой связи ИЛ-6 с СПВ и AIx [127] у пациентов с АГ. Кроме того, при уровне ИЛ-6 > 0,45 пг/мл значения СПВ были выше, чем у пациентов с уровнем ИЛ-6 < 0,45 пг/мл. Так же все показатели кроме AIx были выше у пациентов, у которых наблюдалось повышение 2 и более цитокинов.

ИЛ-18 был повышен в нашей работе у пациентов с СКВ, однако значимых ассоциаций не получено. Эти данные отличаются от результатов исследования H. Björkbacka и соавт. [27], в котором ИЛ-18 коррелировал с СПВ.

Несмотря на ограниченность исследований по цитокинам и АР при СКВ и РА, полученные нами данные указывают на связь воспалительных цитокинов с повышением АР и снижением эластичности сосудистой стенки. Это подчеркивает роль воспаления как одного из механизмов развития АР.

В группе РА нами получены ассоциации, противоположные выявленным результатам при СКВ. Уровень ИЛ-6 демонстрировал отрицательные корреляции с СПВ, AIx.

ИЛ-6 в большей степени отражает текущую воспалительную активность, тогда как АР – длительное структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки. Поэтому пациенты с РА, у которых высокая активность и высокий уровень ИЛ-6, могут иметь относительно небольшую продолжительность РА и как следствие меньшее кумулятивное влияние болезни на функциональное состояние сосудистой стенки артерий. А более выраженные изменения ригидности характерны для пациентов с длительным анамнезом заболевания. Также можно обсуждать влияние противоревматического лечения, которое способно снижать воспаление и улучшать значения АР или не ухудшать их.

Таким образом, полученные отрицательные корреляционные связи ИЛ-6 с параметрами АР, вероятно, отражают влияние неоднородной группы и терапевтических факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СКВ и РА – ИВРЗ, ассоциированные с повышенным кардиоваскулярным риском. В формировании сосудистых нарушений при данных заболеваниях вносят вклад ТФР, а также факторы, связанные с самим заболеванием: хроническое системное воспаление, иммунологические нарушения, накопление необратимых органных повреждений, характер течения болезни и противоревматическая терапия. При этом клинические проявления ранних сердечно-сосудистых нарушений в большинстве случаев протекают бессимптомно и возникают позже структурно-функциональных изменений сосудистой стенки. В связи с этим особое значение приобретает поиск предикторов субклинических сосудистых нарушений и уточнение факторов, ассоциированных с их развитием. К одному из таких маркеров относят АР – ранний и интегральный маркер ССР, характеризующий структурно-функциональные изменения сосудистых стенок.

В настоящем исследовании проведена оценка показателей АР – локальной СПВ и AIx – у 100 пациенток с СКВ и у 100 пациенток с РА в сравнении с двумя контрольными группами по 30 женщин. Изучаемые показатели сопоставляли с возрастом, длительностью ИВРЗ, клинико-иммунологическими характеристиками, проводимой противоревматической терапией, ТФР, рассчитанным риском ССЗ по алгоритму QRISK-3, толщиной КИМ, наличием АТБ и уровнем цитокинов. Для выявления факторов, сохраняющих независимую ассоциацию с повышенными значениями СПВ и AIx, использовали многофакторную логистическую регрессию.

Полученные результаты исследования показали, что у больных СКВ и РА показатели АР отличаются от значений в группе контроля. У пациенток с СКВ по сравнению с контрольной группой были выше как СПВ, так и AIx. При РА показатели СПВ превышали значения в контрольной группе, тогда как статистически значимых различий по AIx не выявлено. Данные результаты не позволяют утверждать, что при СКВ сосудистые изменения более выраженны, чем при РА, поскольку прямое статистическое сравнение групп не проводилось из-за различий в возрасте.

Наиболее общей закономерностью в обеих группах заболеваний оказалась связь показателей АР с возрастом. При переходе от молодого возраста к старшему наблюдалось повышение как показателей СПВ, так и AIx. У пациенток с СКВ медиана средней СПВ увеличивалась с 5,9 м/с в возрасте 18–30 лет до 8,2 м/с в возрасте 51–60 лет, а медиана среднего AIx – с -0,1% до 6,2%. При РА соответствующие значения возрастали с 5,3 м/с до 8,1 м/с и с -1,0 % до 5,0%. Сохранение возраста в многофакторных моделях при СКВ и в модели повышения AIx при РА подтверждает его значимую роль в изменениях структурно-функциональных свойств сосудов. Вместе с тем наличие изменений у пациентов молодого и среднего возраста свидетельствует о том, что возраст не является единственным фактором повышения показателей АР.

Продолжительность СКВ и РА была связана с показателями СПВ и AIx. При СКВ выявлена прямая корреляционная связь длительности заболевания со значением СПВ (СПВ была также выше при длительности СКВ более 10 лет в сравнении с длительностью менее 10 лет), тогда как связь с показателем AIx не достигала статистической значимости. При РА длительность болезни прямо коррелировала с показателями СПВ и AIx, а у пациенток с продолжительностью РА более 10 лет AIx был выше, чем при меньшей длительности болезни. Полученные данные позволяют рассматривать длительность СКВ и РА как косвенный фактор комбинированного влияния воспаления, терапии противоревматическими препаратами, накопления органных повреждений и ТФР на стенку сосудов. Однако одномоментное исследование не позволяет однозначно оценить самостоятельный вклад длительности болезней на показатели АР.

При СКВ клинические проявления и активность по SLEDAI-2K не были связаны с показателями СПВ и AIx. В то же время уровень АР ассоциировался с отдельными аутоантителами и баллом ИП. Значение анти-Ro/SS-A положительно коррелировало с параметром СПВ, а у анти-Ro/SS-A-позитивных пациенток значения СПВ были выше, чем у негативных по данным антителам. Позитивность по анти-β2-ГП1 IgM и/или IgG сопровождалась более высоким уровнем AIx. Кроме того, ИП SLICC/ACR был связан с параметром AIx в правой ОСА и включен в модель повышения СПВ. Таким образом, развитие АР в данной когорте больных СКВ,

вероятно, связано не с клинической активностью болезни, а с определенными иммунологическими нарушениями и накоплением необратимых повреждений.

В многофакторной модели для СКВ значения СПВ более 6,9 м/с независимо ассоциировались с возрастом, ИП SLICC/ACR и наличием анти-La/SS-B. Однако позитивность по анти-La/SS-B требует осторожной интерпретации, учитывая, что статистически достоверных корреляционных связей не выявлено при сравнении анти-La/SS-B-позитивных и негативных пациенток попарно различий по показателям АР не обнаружено. Выявленная ассоциация может быть нестабильной и нуждаться в подтверждении на более крупной выборке пациентов. При СКВ значения AIx более 2,3% независимо ассоциировались с возрастом и АГ. Полученные данные демонстрируют участие в развитии АР как ТФР, так и факторов, связанных с СКВ.

При РА не обнаружено статистически достоверных корреляционных связей СПВ и AIx с показателями активности – DAS28, SDAI, CDAI, ЧБС, ЧПС, уровнем боли по ВАШ, а также лабораторными маркерами острой фазы воспаления. Однако у пациентов, не получавших противоревматическую терапию, показатель СПВ положительно коррелировал с индексами активности РА и выраженностью поражения суставов, что предполагает вклад активности воспаления в развитие изменений в сосудистой стенке. У серопозитивных по РФ и/или АЦЦП больных значения AIx были выше, чем у РФ/АЦЦП негативных. Наличие осложнений РА также сопровождалось повышением показателей СПВ и AIx. Эти результаты, как и при СКВ, указывают на возможное различие между текущей воспалительной активностью и длительно формирующимися сосудистыми изменениями. В многофакторном анализе повышение СПВ более 7,0 м/с независимо ассоциировалось с наличием АГ, AIx более 2,5% – возрастом. В многофакторной прогностической модели у больных РА в увеличении АР основная роль принадлежит ТФР.

Отдельно проанализированы связь значений АР с противоревматической терапией, прежде всего с лечением ГК. При СКВ и РА текущая и максимальная суточная пероральная доза ГК не коррелировали с показателями АР. Продолжительность приема и кумулятивная доза ГК имели прямые связи с показателями СПВ и

AIx при СКВ. При РА длительность терапии ГК ассоциировалась только с показателями AIx. С другими противоревматическими препаратами связей не получено. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о значении тяжести и особенностей течения заболеваний на повышение АР и непосредственно - о негативном влиянии ГК на исследуемые показатели.

При СКВ и РА важное значение в повышении АР обнаружено в отношении ТФР. У пациенток с СКВ и РА наличие АГ, менопаузы, повышение ИМТ, нарушение отдельных липидов сопровождались увеличением показателей АР. Для СКВ установлена большая распространенность хотя бы одного ТФР по сравнению с контролем – 80% и 50%, соответственно. Эти результаты подтверждают необходимость выявления и коррекции АГ, метаболических нарушений и липидного обмена крови у пациентов с СКВ и РА независимо от степени активности основного заболевания.

Клиническая значимость показателей АР также подтверждалась их связью с расчетом ССР и наличием признаков субклинического атеросклероза. Значения QRISK-3 были выше, по сравнению с контрольной группой, как при СКВ, так и при РА и положительно коррелировали с показателями СПВ и AIx. В обеих группах параметры АР были связаны с толщиной КИМ, наличием АТБ. Выявленные ассоциации в данной когорте больных указывают на определенное значение АР в развитии субклинических проявлений поражения сосудистой стенки и обосновывают определение показателей АР как дополнительных методов оценки структурно-функциональных свойств сосудов.

Исследование цитокинов дополнило представление о возможной роли воспалительных медиаторов в развитии АР. У пациенток с СКВ были повышены сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-18 по сравнению с контролем. ИЛ-18 коррелировал с активностью по SLEDAI-2K и некоторыми иммунологическими показателями, ИЛ-6 был связан с анти-Ro/SS-A и СПВ. У пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6, который определен по 95%-му перцентилю контрольной группы, значения СПВ были выше, чем при его сниженном уровне, а повышение значения двух или трех цитокинов сопро-

вождалось более высоким показателем СПВ по сравнению с увеличением уровня одного цитокина. Эти данные согласуются с представлением о взаимосвязи системного аутоиммунного воспаления с изменениями в сосудистой стенке.

При РА, по сравнению с контролем, были повышены уровни ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α. Значение ИЛ-6 положительно коррелировало с концентрацией СРБ, выраженностью боли по ВАШ, что отражает его связь с воспалительными проявлениями заболевания. Вместе с тем получена отрицательная корреляция уровня ИЛ-6 с показателем СПВ. Скорее всего, полученный результат не связан с протективным эффектом ИЛ-6, а обусловлен небольшой выборкой пациентов и их неоднородностью, а также особенностями проводимой терапии. В дальнейшем для уточнения взаимосвязей уровня ИЛ-6 с повышением АР необходимы исследования с большей численностью пациентов, однородных по значимым показателям и прослеженных при динамическом наблюдении.

При СКВ и РА проведенное исследование позволяет выделить основные факторы и их сочетание, которые связаны с повышением АР. К ним относятся ТФР, накопленное воздействие хронического аутоиммунного воспаления и проводимая терапия, прежде всего лечение ГК, а также иммунологические нарушения, значения которых требуют дальнейшего изучения.

Практическое значение работы состоит в обосновании комплексного подхода к ранней диагностике сосудистых изменений у пациентов с СКВ и РА. При определении показателей АР необходимо учитывать ТФР (возраст, уровни АД, массу тела, липидный профиль крови, наличие менопаузы), значения QRISK-3, УЗ-признаки субклинического атеросклероза, а также, при СКВ – ИП SLICC/ACR, иммунологические показатели, при РА – серопозитивность и наличие осложнений РА. Полученные многофакторные модели позволяют определить группы пациентов, которым необходимо исследование АР для оценки риска сердечно-сосудистых нарушений у данной категории больных.

Ограничениями исследования являются одномоментный дизайн, небольшая численность подгрупп, у которых оценивали уровни цитокинов. Кроме того, точки

разделения показателей СПВ и AIx были определены по 75-му перцентилю контрольной группы и нуждаются в оценке на более крупных выборках. Проспективное наблюдение позволит оценить влияние контроля активности заболевания, коррекции ТФР и изменений терапии на динамику показателей АР.

Таким образом, результаты исследования подтверждают многофакторный характер развития АР при СКВ и РА. К факторам, ассоциированным с повышением показателей СПВ и AIx, относится возраст, АГ, длительность заболевания, накопление необратимых повреждений органов и осложнений, иммунологические нарушения, продолжительность терапии ГК. Связь значений СПВ и AIx с показателями QRISK-3, толщиной КИМ и наличием АТБ свидетельствует об их информативности для комплексной оценки субклинического сосудистого поражения у пациентов с СКВ и РА и определяет направление дальнейших проспективных исследований.

ВЫВОДЫ

1. У больных СКВ значения СПВ и AIx выше, чем в группе контроля, тогда как у больных РА выше только значения СПВ ($p < 0,05$ во всех случаях).

2. Показатели артериальной ригидности сопряжены с длительностью СКВ, РА, иммунологическими нарушениями, индексом повреждения СКВ и наличием осложнений РА, что предполагает взаимосвязь тяжести заболевания с АР.

3. У пациентов с СКВ и РА увеличение длительности терапии ГК и их кумулятивной дозы ассоциировалось с более высокими показателями АР, что может свидетельствовать о влиянии ГК на состояние сосудистой стенки.

4. Пациенты с СКВ без терапии ГК имели более высокое значение AIx, по сравнению с больными, получающими ГК ($p = 0,02$); у пациентов с РА без противоревматической терапии наблюдалась положительная корреляция показателей СПВ с активностью заболевания ($r_s = 0,781$, $p = 0,007$), что может указывать на возможную связь аутоиммунного воспаления с показателями АР.

5. У пациентов с СКВ и РА параметры АР взаимосвязаны с ТФР (возрастом, АГ, менопаузой, избыточной массой тела), 10-летним риском развития ССЗ по

шкале QRISK-3 и ассоциированы с субклиническими проявлениями атеросклероза (утолщением КИМ и АТБ).

6. У больных СКВ выявлено увеличение уровней ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-1Ра, которые сопряжены с повышением параметров СПВ (для ИЛ-6), а также с индексом активности SLEDAI-2K, иммунологическими показателями (анти-дсДНК, анти-Sm, анти-Ro/SS-A), $p < 0,05$ во всех случаях, что может указывать на их связь с нарушением АР.

7. Результаты многофакторного анализа свидетельствуют о наличии независимых факторов, ассоциированных с повышением АР: при СКВ – возраст, увеличение ИП SLICC/ACR на 1 балл, позитивность по анти-La/SS-B, при РА – возраст, наличие АГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с СКВ, РА следует учитывать скорость пульсовой волны и индекс аугментации. Повышение АР у больных СКВ, РА свидетельствует о необходимости формирования групп высокого риска развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений.

2. Для своевременного проведения профилактических мероприятий, направленных на снижение АР и раннего развития атеросклероза необходимо определение комплекса факторов: ТФР (АГ, менопауза, избыточная масса тела), оценку 10-летнего риска развития ССЗ и факторов, обусловленных аутоиммунным воспалением.

3. Для дополнительной оценки клинико-иммунологической активности СКВ, РА и выявления признаков развития артериальной ригидности следует определять и учитывать сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

аКЛ – антитела к кардиолипину

Анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому антигену SS-B (La)

Анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro)

Анти-Sm – антитела к антигену Смита (Smith)

Анти-β2-ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1

Анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК

АНФ – антинуклеарный фактор

АР – артериальная ригидность

АТБ – атеросклеротические бляшки

аФЛ – антифосфолипидные антитела

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

ИЛ – интерлейкин

ИЛ-1Ра – рецепторный антагонист интерлейкина 1

ИМТ – индекс массы тела

ИП – индекс повреждения

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КИМ – комплекс интима-медиа

кфСПВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ок-ЛПНП – окислительные липопротеины низкой плотности

ОР – относительный риск

ОСА – общая сонная артерия

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СА – сонные артерии

СД – сахарный диабет

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПВ – скорость пульсовой волны

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ТФР – традиционные факторы риска

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

ЧСС – частота сердечных сокращений

ACR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

AIx (index augmentation) – индекс аугментации

AoSI (aortic stiffness index) – индекс жесткости аорты

CDAI (clinical disease activity index) – клинический индекс активности ревматоидного артрита

DAS28 (Disease Activity Score 28) – индекс активности ревматоидного артрита с оценкой 28 суставов

EULAR (European League Against Rheumatism) – Европейский альянс ревматологических ассоциаций

Ig (immunoglobulin) – иммуноглобулины

NETs (neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные внеклеточные ловушки

NO (nitric oxide) – оксид азота

QRISK (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) – алгоритм оценки развития 10-летнего сердечно-сосудистого риска

SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation) – шкала оценки развития 10-летнего сердечно-сосудистого риска

SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности РА

SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – индекс активности системной красной волчанки в модификации 2000 г.

SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) – Международная группа сотрудничающих клиник по системной красной волчанке

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов, Е. Л. Системная красная волчанка: история и современность / Е. Л. Насонов, С. К. Соловьев, А. В. Аршинов. – DOI 10.47360/1995-4484-2022-397-412 // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 4 (60). – С. 397–412.

2. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы / Е. Л. Насонов, А. М. Лила. – DOI 10.26442/00403660.2019.05.000259 // Терапевтический архив. – 2019. – № 5 (91). – С. 4–7.

3. Lee, Y. H. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of overall and cause-specific effects / Y. H. Lee, G. G. Song. – DOI 10.1177/09612033241257134 // Lupus. – 2024. – № 9 (33). – P. 929–937.

4. Lee, Y. H. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis: A meta-analysis / Y. H. Lee, G. G. Song. – DOI 10.1007/s00393-024-01538-3 // Z. Rheumatol. – 2024 Dec. – № 83, suppl. 3. – P. 314–320.

5. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK / N. Conrad, G. Verbeke, G. Molenberghs [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(22)01349-6 // Lancet. – 2022 Sep. – № 400 (10354). – P. 733–743.

6. Клименко, А. А. Атеросклероз и воспаление: терапевтические мишени и пути воздействия / А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, К. И. Огаркова. – DOI 10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696 // Клиницист. – 2024. – № 1 (18). – С. 12–30.

7. Crosstalk between inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Is there a common basis? / M. C. Sircana, G. L. Erre, F. Castagna, R. Manetti. – DOI 10.3390/life14060716 // Life. – 2024 May. – № 6 (14). – P. 716.

8. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome / G. C. Drosos, D. Vedder, E. Houben [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2021-221733 // Ann. Rheum. Dis. – 2022 Jun. – № 6 (81). – P. 768–779.

9. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association / R. R. Townsend,

I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin [et al.]. – DOI 10.1161/HYP.0000000000000033 // Hypertension. – 2015 Sep. – № 3 (66). – P. 698–722.

10. Arterial stiffness and vascular aging: mechanisms, prevention, and therapy / M. J. Herzog, P. Müller, K. Lechner [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-025-02346-0 // Signal Transduct. Target. Ther. – 2025 Sep. – № 1 (10). – P. 282.

11. Arterial stiffness as a surrogate marker of cardiovascular disease and atherosclerosis in patients with arthritides and connective tissue diseases: A literature review / K. Triantafyllias, L.-E. Thiele, L. Cavagna [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics13111870 // Diagnostics. – 2023 May. – № 11 (13). – P. 1870.

12. Berger, M. Arterial stiffness, the hidden face of cardiovascular risk in autoimmune and chronic inflammatory rheumatic diseases / M. Berger, P. Fesler, C. Roubille. – DOI 10.1016/j.autrev.2021.102891 // Autoimmun. Rev. – 2021 Sep. – № 9 (20). – P. 102891.

13. Assessment of vascular stiffness using different modalities in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study / W. Ammar, M. Taha, E. Baligh, D. Osama. – DOI 10.1186/s43044-020-00062-4 // Egyptian Heart Journal. – 2020 May. – № 1 (72). – P. 24.

14. Association between sRAGE and arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus / H. Wang, Y. Zeng, H. Zheng, B. Liu. – DOI 10.2174/1871530320666200506082848 // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2021. – № 3 (21). – P. 504–510.

15. Inflammatory, serological and vascular determinants of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients / V. Mercurio, A. Lobasso, L. Barbieri [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20092154 // Int. J. Mol. Sci. – 2019 Apr. – № 9 (20). – P. 2154.

16. Patients with systemic lupus erythematosus show an increased arterial stiffness that is predicted by IgM anti-β2-glycoprotein I and small dense high-density lipoprotein particles / S. Parra, M. López-Dupla, D. Ibarretxe [et al.]. – DOI 10.1002/acr.23594 // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2019 Jan. – № 1 (71). – P. 116–125.

17. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: A cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A

STROBE-compliant article / M. Vázquez-Del Mercado, E. Gomez-Bañuelos, E. Chavarria-Avila [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000007862 // Medicine (Baltimore). – 2017 Aug. – № 33 (96). – P. e7862.

18. Stiffening of aorta is more preferentially associated with rheumatoid arthritis than peripheral arteries / Y. Yang, Z. Wang, Z. Fu [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-019-04405-6 // Rheumatol. Int. – 2019 Oct. – № 10 (39). – P. 1711–1721.

19. Predictive value of arterial stiffness and subclinical carotid atherosclerosis for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / E. Ikdahl, S. Rollefstad, G. Wibetoe [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.160053 // J. Rheumatol. – 2016 Sep. – № 9 (43). – P. 1622–1630.

20. Насонов, Е. Л. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева. – DOI 10.14412/1995-4484-2019-452-461 // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 4 (57). – С. 452–461.

21. Ischemic heart disease and rheumatoid arthritis—two conditions, the same background / E. Rezuș, L. A. Macovei, A. M. Burlui [et al.]. – DOI 10.3390/life11101042 // Life (Basel). – 2021 Oct. – № 10 (11). – P. 1042.

22. Association of systemic lupus erythematosus with peripheral arterial disease: A meta-analysis of literature studies / F. Forte, A. Buonaiuto, I. Calcaterra [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keaa414 // Rheumatology (Oxford). – 2020 Nov. – № 11 (59). – P. 3181–3192.

23. Zoubi, T. Systematic review of associations between concomitant rheumatoid arthritis and peripheral arterial disease, health-related quality of life and functional capacity / T. Zoubi, H. Gordon. – DOI 10.1007/s00296-022-05245-7 // Rheumatol. Int. – 2023 Feb. – № 2 (43). – P. 221–232.

24. Rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide positivity, and cardiovascular disease risk in the Women’s Health Initiative / R. H. Mackey, L. H. Kuller, K. D. Deane [et al.]. – DOI 10.1002/art.39198 // Arthritis Rheumatol. – 2015 Sep. – № 9 (67). – P. 2311–2322.

25. Modern therapy of patients with lupus erythematosus must include appropriate management of their heightened rates of atherosclerotic cardiovascular events: A literature update / L. Lopes Almeida Gomes, D. Forman Faden, L. Xie [et al.]. – DOI 10.1136/lupus-2024-001160 // Lupus Sci. Med. – 2025 Apr. – № 1 (12). – P. e001160.

26. Porsch, F. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease / F. Porsch, C. J. Binder. – DOI 10.1038/s41569-024-01045-7 // Nat. Rev. Cardiol. – 2024 Nov. – № 11 (21). – P. 780–807.

27. Associations of the inflammasome-dependent cytokine IL-18 with risk of coronary heart disease / H. Björkbacka, I. Gonçalves, G. Engström [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvag135 // Cardiovasc. Res. – 2026 Aug. – № 11 (122). – P. 1506–1515.

28. Current understanding and management of cardiovascular involvement in rheumatic immune-mediated inflammatory diseases / M. H. Buch, Z. Mallat, M. R. Dweck [et al.]. – DOI 10.1038/s41584-024-01149-x // Nat. Rev. Rheumatol. – 2024 Oct. – № 10 (20). – P. 614–634.

29. Ambler, W. G. Vascular damage in systemic lupus erythematosus / W. G. Ambler, M. J. Kaplan. – DOI 10.1038/s41581-023-00797-8 // Nat. Rev. Nephrol. – 2024 Apr. – № 4 (20). – P. 251–265.

30. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? / А. В. Гордеев, Ю. А. Олюнин, Е. А. Галушко [и др.]. – DOI 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22 // Современная ревматология. – 2023. – № 2 (17). – С. 16–22.

31. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции / Ю. С. Тимофеев, М. А. Михайлова, О. Н. Джиоева, О. М. Драпкина. – DOI 10.15829/1728-8800-2024-4061 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – № 9 (23). – С. 4061.

32. IFN-α negatively regulates the expression of endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide production: Implications for systemic lupus erythematosus / J. J. Buie, L. L. Renaud, R. Muise-Helmericks, J. C. Oates. – DOI 10.4049/jimmunol.1600108 // J. Immunol. – 2017 Sep. – № 6 (199). – P. 1979–1988.

33. TNFα induces endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis via LOX-1 and arginase 2: Reversal by monoclonal TNFα antibodies / A. Akhmedov, M. Crucet, B. Simic [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvab005 // Cardiovasc. Res. – 2022 Jan. – № 1 (118). – P. 254–266.

34. Роль нейтрофилов в патогенезе атеросклероза / Ю. В. Саранчина, С. В. Дутова, О. Ю. Килина [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-6-110-116 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 6 (17). – С. 110–116.

35. Нурбаева, К. С. Нетоз в патогенезе антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки / К. С. Нурбаева, Т. М. Решетняк, А. М. Лила. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-5-96-102 // Современная ревматология. – 2021. – № 5 (15). – С. 96–102.

36. Recent insights into neutrophil extracellular traps in cardiovascular diseases / Y. Dong, Y. Zhang, X. Yang [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11226662 // J. Clin. Med. – 2022 Nov. – № 22 (11). – P. 6662.

37. Activated platelets induce endothelial cell activation via an interleukin-1β pathway in systemic lupus erythematosus / S. Nhek, R. Clancy, K. A. Lee [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.116.308126 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2017 Apr. – № 4 (37). – P. 707–716.

38. Авдеева, А. С. Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях / А. С. Авдеева. – DOI 10.47360/1995-4484-2022-561-569 // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 6 (60). – С. 561–569.

39. The link between dysregulated immunometabolism and vascular damage: Implications for the development of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases / A. S. Yennemadi, N. Jordan, S. Diong [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.2023-0833 // J. Rheumatol. – 2024 Mar. – № 3 (51). – P. 234–241.

40. Тийс, Р. П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) / Р. П. Тийс, Л. П. Осипова. – DOI 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27 // Медицинская генетика. – 2022. – № 1 (21). – С. 14–27.

41. Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты) / А. С. Авдеева, М. Е. Диатроптов, Ю. Н. Горбунова [и др.]. – DOI 10.47360/1995-4484-2025-357-364 // Научно-практическая ревматология. – 2025. – № 4 (63). – С. 357–364.

42. Ait-Oufella, H. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk / H. Ait-Oufella, P. Libby, A. Tedgui. – DOI 10.1161/ATVBAHA.119.311998 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2019 Aug. – № 8 (39). – P. 1510–1519.

43. Relationship between risk of atherosclerotic cardiovascular disease, inflammation, and coronary microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis / B. Weber, D. Weisenfeld, T. Seyok [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.121.025467 // J. Am. Heart Assoc. – 2022 Jun. – № 11 (11). – P. e025467.

44. Interleukin-6 and cardiovascular events in healthy adults: MESA / M. S. Khan, K. M. Talha, M. H. Maqsood [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacadv.2024.101063 // JACC Adv. – 2024 Aug. – № 8 (3). – P. 101063.

45. Mehta, N. N. IL-6 and cardiovascular risk: A narrative review / N. N. Mehta, E. deGoma, M. D. Shapiro. – DOI 10.1007/s11883-024-01259-7 // Curr. Atheroscler. Rep. – 2025. – № 1 (27). – P. 12.

46. The effects of biologic agents on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients: A prospective observational study / G. V. Papamichail, T. E. Markatseli, A. N. Georgiadis [et al.]. – DOI 10.1007/s00380-022-02114-y // Heart Vessels. – 2022 Dec. – № 12 (37). – P. 2128–2136.

47. Насонов, Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев. – DOI 10.14412/1995-4484-2016-60-77 // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 1 (54). – С. 60–77.

48. Blockade of IL-1 family cytokines in the treatment of rheumatoid arthritis / K. Wang, H. Luo, L. Liu [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2025.1577628 // Front. Pharmacol. – 2025 May. – № 16. – P. 1577628.

49. Насонов, Е. Л. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19 / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева. – DOI 10.47360/1995-

4484-2022-195-204 // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 2 (60). – С. 195–204.

50. Correlation between circulating interleukin-18 level and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis / M. Xiang, Y. Feng, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-84170-4 // Sci. Rep. – 2021 Feb. – № 1 (11). – P. 4707.

51. Jafari-Nakhjavani, M. R. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus / M. R. Jafari-Nakhjavani, S. Abedi-Azar, B. Nejati. – DOI 10.15171/jnp.2016.05 // J. Nephropathol. – 2016 Jan. – № 1 (5). – P. 28–33.

52. Akiyama, M. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / M. Akiyama, Y. Kaneko. – DOI 10.1016/j.autrev.2022.103056 // Autoimmun. Rev. – 2022 May. – № 5 (21). – P. 103056.

53. Guzmán-Martínez, G. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers / G. Guzmán-Martínez, C. Marañón ; CYTED RIBLES Network. – DOI 10.3389/fimmu.2022.974826 // Front. Immunol. – 2022 Nov. – № 13. – P. 974826.

54. Aday, A. W. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease / A. W. Aday, P. M. Ridker. – DOI 10.3389/fcvm.2019.00016 // Front. Cardiovasc. Med. – 2019 Feb. – № 6. – P. 16.

55. Porsch, F. Humoral immunity in atherosclerosis and myocardial infarction: from B cells to antibodies / F. Porsch, Z. Mallat, C. J. Binder. – DOI 10.1093/cvr/cvab285 // Cardiovasc. Res. – 2021 Nov. – № 13 (117). – P. 2544–2562.

56. IgM antibodies against malondialdehyde and phosphorylcholine in different systemic rheumatic diseases / D. Thiagarajan, N. Oparina, S. Lundström [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-66981-z // Sci. Rep. – 2020 Jul. – № 1 (10). – P. 11010.

57. Yang, Z. Vascular Age: A narrative review of assessment methods, clinical applications, and future directions / Z. Yang, X. Wang, L. Li. – DOI 10.1016/j.ijcrp.2026.200601 // Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Risk Prev. – 2026 Jun. – № 29. – P. 200601.

58. Managing Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus: Considerations for the Clinician / T. Semalulu, A. Tago, K. Zhao, K. Tselios. – DOI 10.2147/ITT.S377076 // Immunotargets Ther. – 2023 Dec. – № 12. – P. 175–186.

59. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases / A. Arida, A. D. Protogerou, G. D. Kitas, P. P. Sfikakis. – DOI 10.3390/ijms19071890 // Int. J. Mol. Sci. – 2018 Jun. – № 7 (19). – P. 1890.

60. Inflammation and arterial stiffness in humans / S. Jain, R. Khera, V. F. Corrales-Medina [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.011 // Atherosclerosis. – 2014 Dec. – № 2 (237). – P. 381–390.

61. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 2 (15). – С. 4–19.

62. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Э. С. Мач, Е. Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2009-587 // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 5. – С. 38–47.

63. Lacolley, P. Mechanisms of Arterial Stiffening: From Mechanotransduction to Epigenetics / P. Lacolley, V. Regnault, S. Laurent. – DOI 10.1161/ATVBAHA.119.313129 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2020 May. – № 5 (40). – P. 1055–1062.

64. Гапон, Л. И. Артериальная гипертония и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы / Л. И. Гапон. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-5924 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 5 (29). – С. 96–104.

65. Niwińska, M. M. Evaluation of Arterial Stiffness Parameters Measurement With Noninvasive Methods – A Systematic Review / M. M. Niwińska, S. Chlabicz. – DOI 10.1155/crp/4944517 // Cardiol. Res. Pract. – 2024 Dec. – № 2024. – P. 4944517.

66. Segers, P. How to Measure Arterial Stiffness in Humans / P. Segers, E. R. Rietzschel, J. A. Chirinos. – DOI 10.1161/ATVBAHA.119.313132 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2020 May. – № 5 (40). – P. 1034–1043.

67. Kim, H. L. The Value of Serial Measurement of Arterial Stiffness in Cardiovascular Disease / H. L. Kim. – DOI 10.31083/j.rcm2501007 // Rev. Cardiovasc. Med. – 2024 Jan. – № 1 (25). – P. 7.

68. Pulse wave velocity, augmentation index, and carotid intima-media thickness are each associated with different inflammatory protein signatures in young healthy adults: The lifestyle, biomarkers and atherosclerosis study / P. Pettersson-Pablo, Y. Cao, L. H. Breimer [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.027 // Atherosclerosis. – 2020 Nov. – № 313. – P. 150–155.

69. Associations of novel blood-derived markers of inflammation with blood pressure, arterial stiffness and heart rate in young adults / R. J. Woodman, A. Zinellu, T. A. Mori [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2025.1678178 // Front. Cardiovasc. Med. – 2025 Nov. – № 12. – P. 1678178.

70. Increased Pulse Wave Velocity in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis / P. Wang, Y. M. Mao, C. N. Zhao [et al.]. – DOI 10.1177/0003319717715964 // Angiology. – 2018 Mar. – № 3 (69). – P. 228–235.

71. Accelerated Age-Related Arterial Stiffness in Systemic Lupus Erythematosus Patients / F. M. Ding, M. Li, X. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/RHU.0000000000000432 // J. Clin. Rheumatol. – 2016 Dec. – № 8 (22). – P. 426–433.

72. Subclinical parameters of arterial stiffness and arteriosclerosis correlate with QRISK3 in systemic lupus erythematosus / M. Vázquez-Del Mercado, F. de J. Perez-Vazquez, E. Gomez-Bañuelos [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0207520 // PLoS One. – 2018 Dec. – № 12 (13). – P. e0207520.

73. Vascular stiffness: influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus / M. Stortz, K. Triantafyllias, A. Schwarting, J. Weinmann-Menke // Clin. Exp. Rheumatol. – 2020. – № 1 (38). – P. 74–81.

74. Reduction in SLEDAI is associated with improved arterial stiffness in systemic lupus erythematosus / T. Du, H. Pang, F. Ding [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000023184 // Medicine (Baltimore). – 2020 Nov. – № 47 (99). – P. e23184.

75. Arterial stiffness and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients / H. Dziedzic-Oleksy, A. Mazurek, K. Bugała [et al.]. – DOI 10.5114/reum.2022.117836 // Reumatologia. – 2022 Jul. – № 3 (60). – P. 165–172.

76. The effects of glucocorticoid treatment on cardiovascular system in patients with systemic lupus erythematosus / D. Blachut, B. Przywara-Chowaniec, J. Harpula [et al.]. – DOI 10.46497/ArchRheumatol.2022.9255 // Arch. Rheumatol. – 2022 Dec. – № 4 (37). – P. 495–503.

77. Assessment of Arterial Stiffness and Biochemical Markers in Systemic Lupus Erythematosus in the Diagnosis of Subclinical Atherosclerosis / D. Blachut, B. Przywara-Chowaniec, M. Mazurkiewicz, A. Tomasik. – DOI 10.3390/jpm14030289 // J. Pers. Med. – 2024 Mar. – № 3 (14). – P. 289.

78. Association between renal function and arterial stiffness among women with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome / E. Pędzich, A. Bednarek, D. Klimczak-Tomaniak [et al.]. – DOI 10.5603/cj.102298 // Cardiol. J. – 2025. – № 5 (32). – P. 458–467.

79. Association Between Cardiovascular Risk and Subclinical Atherosclerosis in Korean Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus / J. Y. Jung, J. Kim, J. H. Park [et al.]. – DOI 10.3390/jcm14207162 // J. Clin. Med. – 2025 Oct. – № 20 (14). – P. 7162.

80. Arterial stiffness in different age and cardiovascular risk groups of patients with systemic lupus erythematosus / A. Soufla, N. Papazoglou, P. P. Sfikakis, M. G. Tektonidou. – DOI 10.1093/rheumatology/keaf458 // Rheumatology (Oxford). – 2026 Jan. – № 1 (65). – P. keaf458.

81. Increased arterial stiffness is independently associated with metabolic syndrome and damage index in systemic lupus erythematosus patients / S. Valero-Gonzalez, R. Castejon, C. Jimenez-Ortiz [et al.]. – DOI 10.3109/03009742.2013.803150 // Scand. J. Rheumatol. – 2014. – № 1 (43). – P. 54–58.

82. Clinical profile and outcome of patients with rheumatoid arthritis and abnormally high aortic stiffness / G. Cioffi, O. Viapiana, F. Ognibeni [et al.]. – DOI 10.1177/2047487316649762 // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2016 Nov. – № 17 (23). – P. 1848–1859.

83. Increased arterial stiffness in rheumatoid arthritis and Its relation to disease activity: A cross sectional study / G. Youssef, N. T. Allam, W. Gaber [et al.]. – DOI 10.1016/j.ehj.2017.11.002 // Egypt. Heart J. – 2018 Mar. – № 1 (70). – P. 35–40.

84. Associations between disease activity, markers of HDL functionality and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis / E. E. Botta, T. Meroño, C. Saucedo [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.009 // Atherosclerosis. – 2016 Aug. – № 251. – P. 438–444.

85. Arterial stiffness is not increased in patients with short duration rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / A. Dzieża-Grudnik, J. Sulicka, M. Strach [et al.]. – DOI 10.1080/08037051.2016.1232586 // Blood Press. – 2017. – № 2 (26). – P. 115–121.

86. Association of vascular function and estimated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis / H. Pieringer, E. Pohanka, R. Puchner, T. Brummaier. – DOI 10.1016/j.rbre.2017.06.001 // Rev. Bras. Reumatol. (Engl. Ed.). – 2017 Sep. – Oct. – № 5 (57). – P. 452–460.

87. Association of non-invasive hemodynamics with arterial stiffness in rheumatoid arthritis / P. Anyfanti, A. Triantafyllou, E. Gkaliagkousi [et al.]. – DOI 10.1080/14017431.2018.1453943 // Scand. Cardiovasc. J. – 2018. – № 4 (52). – P. 171–176.

88. Assessment of arterial stiffness variables in patients with rheumatoid arthritis: A mediation analysis / D. Taverner, S. Paredes, R. Ferré [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-41069-5 // Sci. Rep. – 2019 Mar. – № 1 (9). – P. 4543.

89. Tumour necrosis factor inhibitors reduce aortic stiffness progression in patients with long-standing rheumatoid arthritis / A. Giollo, G. Cioffi, F. Ognibeni [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-021-02546-3 // Arthritis Res. Ther. – 2021 Jun. – № 1 (23). – P. 158.

90. Effect of anti-inflammatory therapy on vascular biomarkers for subclinical cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients / A. B. Blanken, R. Raadsen, R. Agca

[et al.]. – DOI 10.1007/s00296-022-05226-w // Rheumatol. Int. – 2023 Feb. – № 2 (43). – P. 315–322.

91. Factors associated with change in arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: the JointHeart study / A. Linde, E. Gerdts, B. T. Fevang [et al.]. – DOI 10.1080/08037051.2024.2353167 // Blood Press. – 2024 Jun. – № 1 (33). – P. 2353167.

92. Assessment of Carotid Stiffness and Strain Parameters Using Speckle Tracking Strain Ultrasonography in Rheumatoid Arthritis Patients / V. Tasci, A. F. Tekin, H. Baygin [et al.]. – DOI 10.31083/RCM27092 // Rev. Cardiovasc. Med. – 2025 Apr. – № 4 (26). – P. 27092.

93. Association between bone mineral density and vascular health in rheumatoid arthritis / C. Xu, Y. W. Lai, S.-H. Chou [et al.]. – DOI 10.4103/singaporemedj.SMJ-2024-183 // Singapore Med. J. – 2025 Mar. – № 3 (66). – P. 147–153.

94. A controlled comparative study of the effects of methotrexate and pharmacogenetic factors on arterial blood pressure and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis / A. A. Mangoni, M. D. Wiese, R. J. Woodman [et al.]. – DOI 10.1080/07853890.2025.2539311 // Ann. Med. – 2025 Jul. – № 1 (57). – P. 2539311.

95. Asymmetric dimethylarginine and vascular injury in rheumatoid arthritis, from capillaries to large vessels: results from a cross-sectional study / E. Angeloudi, P. Anyfanti, E. Gavriilaki [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-025-07816-y // Clin. Rheumatol. – 2026 Feb. – № 2 (45). – P. 685–696.

96. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors / A. Arida, E. Zampeli, G. Konstantonis [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-015-2914-1 // Clin. Rheumatol. – 2015 May. – № 5 (34). – P. 853–859.

97. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: a correlative study of noninvasive arterial health testing / E. M. Scanlon, R. Mankad, C. S. Crowson [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-016-3515-3 // Clin. Rheumatol. – 2017 Apr. – № 4 (36). – P. 763–771.

98. Novel Surrogate Markers of Cardiovascular Risk in the Setting of Autoimmune Rheumatic Diseases: Current Data and Implications for the Future / A. Mandel, A.

Schwarting, L. Cavagna, K. Triantafyllias. – DOI 10.3389/fmed.2022.820263 // Front. Med. (Lausanne). – 2022 Jun. – № 9. – P. 820263.

99. Methotrexate and cardiovascular prevention: an appraisal of the current evidence / A. A. Mangoni, S. Sotgia, A. Zinellu [et al.]. – DOI 10.1177/17539447231215213 // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2023 Dec. – № 17. – P. 17539447231215213.

100. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis / D. S. Novikova, T. V. Popkova, G. V. Lukina [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2016.31.2.202 // J. Korean Med. Sci. – 2016 Feb. – № 2 (31). – P. 202–207.

101. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus / M. Petri, A.-M. Orbai, G. S. Alarcón [et al.]. – DOI 10.1002/art.34473 // Arthritis Rheum. – 2012 Aug. – № 8 (64). – P. 2677–2686.

102. Petri, M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting / M. Petri, D. Hellmann, M. Hochberg // J. Rheumatol. – 1992 Jan. – № 1 (19). – P. 53–59.

103. Gladman, D. D. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 / D. D. Gladman, D. Ibañez, M. B. Urowitz // J. Rheumatol. – 2002 Feb. – № 2 (29). – P. 288–291.

104. Системная красная волчанка: клинические рекомендации : одобрены Научно-практическим советом Минздрава России / Ассоциация ревматологов России;. – 2025. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/484_2 (дата обращения: 18.03.2026). – Текст : электронный.

105. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus / D. Gladman, E. Ginzler, C. Goldsmith [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780390303 // Arthritis Rheum. – 1996 Mar. – № 3 (39). – P. 363–369.

106. Kay, J. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria / J. Kay, K. S. Upchurch. – DOI 10.1093/rheumatology/kes279 // Rheumatology (Oxford). – 2012 Dec. – № 51, suppl. 6. – P. vi5–vi9.

107. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M. L. L. Prevoo, M. A. van 't Hof, H. H. Kuper [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780380107 // Arthritis Rheum. – 1995 Jan. – № 1 (38). – P. 44–48.

108. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J. S. Smolen, F. C. Breedveld, M. H. Schiff [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keg072 // Rheumatology (Oxford). – 2003 Feb. – № 2 (42). – P. 244–257.

109. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score / D. Aletaha, V. P. K. Nell, T. Stamm [et al.]. – DOI 10.1186/ar1740 // Arthritis Res. Ther. – 2005 Apr. – № 4 (7). – P. R796–R806.

110. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с.

111. 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, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.]. – DOI 10.1159/000343145 // Cerebrovasc. Dis. – 2012 Nov. – № 4 (34). – P. 290–296.

112. Hippisley-Cox, J. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, P. Brindle. – DOI 10.1136/bmj.j2099 // BMJ. – 2017 May. – № 357. – P. j2099.

113. QRISK3: cardiovascular risk calculator. – URL: https://qrisk.org/ (дата обращения: 21.07.2026). – Текст : электронный.

114. Exploring endothelial dysfunction in major rheumatic diseases: current trends and future directions / A. S. A. Husaini, A. Fathima, D. Halawa [et al.]. – DOI 10.1007/s00109-025-02539-8 // J. Mol. Med. – 2025 Jun. – № 6 (103). – P. 635–649.

115. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5471 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 5 (28). – С. 5471.

116. Anti-Ro and anti-La seropositivity is associated with increased rates of ischemic heart disease in adults: Results from a large population-based study / N. Ben-Shabat, A. Krasun, L. Fisher [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117626 // Atherosclerosis. – 2024 Sep. – № 396. – P. 117626.

117. Increased carotid intima–media thickening and antioxidized low-density lipoprotein in an anti-Ro60 SLE autoantibody subset / B. T. Kurien, J. Fesmire, S. K. Nath, R. H. Scofield. – DOI 10.3389/flupu.2023.1197309 // Front. Lupus. – 2023 Sep. – № 1. – P. 1197309.

118. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS / T. McDonnell, C. Wincup, I. Buchholz [et al.]. – DOI 10.1016/j.blre.2019.100610 // Blood Rev. – 2020 Jan. – № 39. – P. 100610.

119. Undas, A. Antiphospholipid antibodies and atherosclerotic vascular disease: Recent advances / A. Undas, J. Musiał, M. Ząbczyk. – DOI 10.1007/s00296-025-06050-8 // Rheumatol. Int. – 2025 Nov. – № 12 (45). – P. 279.

120. Carotid and femoral atherosclerosis in antiphospholipid syndrome: Equivalent risk with diabetes mellitus in a case-control study / E. Kravvariti, G. Konstantonis, N. Tentolouris [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2017.10.015 // Semin. Arthritis Rheum. – 2018 Jun. – № 6 (47). – P. 883–889.

121. Colina, M. Precision medicine in rheumatology: The role of biomarkers in diagnosis and treatment optimization / M. Colina, G. Campana. – DOI 10.3390/jcm14051735 // J. Clin. Med. – 2025 Mar. – № 5 (14). – P. 1735.

122. 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, K. Inui, Y. Sugioka [et al.]. – DOI 10.1111/1756-185X.13106 // Int. J. Rheum. Dis. – 2017 Aug. – № 8 (20). – P. 949–959.

123. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F. J. López-Longo, D. Oliver-Miñarro,

I. de la Torre [et al.]. – DOI 10.1002/art.24390 // Arthritis Rheum. – 2009 Apr. – № 4 (61). – P. 419–424.

124. The fact not to ignore: Mean blood pressure is the main predictor of increased arterial stiffness in patients with systemic rheumatic diseases / A. Čypienė, J. Dadonienė, D. Miltinienė [et al.]. – DOI 10.1016/j.advms.2017.01.005 // Adv. Med. Sci. – 2017 Sep. – № 2 (62). – P. 223–229.

125. Impact of cardiovascular risk factors on arterial stiffness in a countryside area of Switzerland: Insights from the Swiss Longitudinal Cohort Study / L. Pusterla, D. Radovanovic, F. Muggli [et al.]. – DOI 10.1007/s40119-022-00280-8 // Cardiol. Ther. – 2022 Dec. – № 4 (11). – P. 545–557.

126. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association / T. M. Powell-Wiley, P. Poirier, L. E. Burke [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000973 // Circulation. – 2021 May. – № 21 (143). – P. e984–e1010.

127. Mahmud, A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely. – DOI 10.1161/01.HYP.0000185463.27209.b0 // Hypertension. – 2005 Nov. – № 5 (46). – P. 1118–1122.