

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

*На правах рукописи*

**УДАЧКИНА**  
**Елена Васильевна**

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

14.01.22 – Ревматология

14.01.05 – Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
**Новикова Диана Сергеевна**

Москва – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>11</b>
1.1. Введение обзора литературы .....	11
1.2. Атеросклероз как воспаление .....	11
1.2.1. Дисфункция эндотелия .....	12
1.2.2. Формирование атеросклеротической бляшки .....	13
1.3. Атеросклероз при ревматоидном артрите .....	13
1.4. Влияние терапии ревматоидного артрита на состояния сердечно- сосудистой системы .....	16
1.4.1. Базисные противовоспалительные препараты .....	16
1.4.2. Глюкокортикоиды .....	17
1.4.3. Нестероидные противовоспалительные препараты.....	18
1.4.4. Генно-инженерные биологические препараты.....	18
1.5. Преимущества и потенциальные проблемы стратегии «лечение до достижения цели».....	22
1.6. Проблемы оценки сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите.....	24
1.7. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий как метод стратификации сердечно-сосудистого риска .....	25
1.8. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с оценкой коронарного кальциноза.....	27
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>30</b>
2.1. Структура и план исследования .....	30
2.1.1. Ревматологическое обследование.....	31
2.1.2. Основная характеристика больных ранним ревматоидным артритом, включенных в исследование .....	32
2.1.3. Проводимое противоревматическое лечение и динамика активности ревматоидного артрита .....	32
2.2. Обследование сердечно-сосудистой системы и оценка традиционных факторов риска .....	35
2.3. Специальные методы обследования.....	37
2.3.1. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий .....	38
2.3.2. Исследование кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии .....	39
2.3.3. Исследование липидного профиля .....	39
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования .....	40
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и проводимая терапия .....	42
3.2. Результаты дуплексного сканирования сонных и исследования кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной	

томографии, проведенных у больных ранним ревматоидным артритом до назначения терапии базисными противоревматическими препаратами.....	44
3.2.1. Атеросклероз сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом до назначения терапии базисными противоревматическими препаратами .....	44
3.2.2. Кальциноз коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом до назначения терапии базисными противоревматическими препаратами .....	44
3.2.3. Влияние результатов дуплексного сканирования сонных артерий и оценки кальциноза коронарных артерий на стратификацию сердечно-сосудистого риска у больных ранним ревматоидным артритом .....	46
3.3. Динамика изменения показателей дуплексного сканирования сонных артерий и кальциноза коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом по итогам противоревматической терапии, проводимой по принципу «лечение до достижения цели» в течение 18 месяцев.....	50
3.3.1. Динамика изменения толщины комплекса интима-медиа и атеросклероза сонных артерий.....	50
3.3.2. Динамика изменения показателей кальциноза коронарных артерий.....	51
3.4. Динамика изменения липидного профиля у больных ранним ревматоидным артритом на протяжении 18 месяцев противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели» .....	53
3.4.1. Характеристика липидного профиля у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противоревматических препаратов.....	53
3.4.2. Динамика изменения показателей липидного спектра крови в течение 18 месяцев противоревматической терапии, проводимой по принципу «лечение до достижения цели», у больных ранним ревматоидным артритом .....	56
3.4.3. Характеристика липидного спектра крови и динамика его изменения в течение 18 месяцев у больных ранним ревматоидным артритом в зависимости от наличия сопутствующей терапии статинами .....	59
3.4.4. Оценка сердечно-сосудистого риска через 18 месяцев терапии .....	61
3.5. Взаимосвязь прогрессирования атеросклероза сонных артерий и кальциноза коронарных артерий с традиционными факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями, активностью ревматоидного артрита и видом проводимой противоревматической терапии .....	62
3.5.1. Факторы, ассоциирующиеся с наличием атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом .....	62
3.5.2. Факторы, ассоциирующиеся с прогрессированием атеросклероза у больных ранним ревматоидным артритом .....	63
3.5.3. Факторы, ассоциирующиеся с наличием и выраженностью кальциноза коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом .....	66
3.5.4. Факторы, ассоциирующиеся с прогрессированием кальциноза коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом.....	69
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>73</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>83</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>85</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>86</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>88</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Сердечно-сосудистая смертность у больных ревматоидным артритом (РА) выше, чем в общей популяции. Ведущую роль в этом играет ускоренное развитие атеросклероза под действием традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и воспаления [1; 2]. В исследованиях показано увеличение частоты ССЗ и смерти от них в течение первых лет болезни [3; 4]. Holmqvist M. E. и соавт. [5] выявили быстрое увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и других проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) в течение первых 4 лет болезни. Повышение риска развития ИМ у больных РА наблюдается еще за 2 года до удовлетворения диагностическим критериям РА [6]. Широко применяемые в общей популяции инструменты оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), в том числе шкала SCORE, у больных РА могут его недооценивать [7]. На сегодняшний день отсутствуют РА-специфические шкалы прогнозирования риска ССЗ с доказанным преимуществом над общепопуляционными моделями. Для более точной оценки ССР у больных РА требуется проведение дополнительных методов обследования, позволяющих выявлять изменения в сердечно-сосудистой системе на субклинической стадии. Одним из таких методов является дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий (СА), которое позволяет определять толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) и выявлять атеросклеротические бляшки (АТБ) [8]. ТИМ СА и наличие АТБ являются независимыми предикторами ССЗ и их осложнений, как в общей популяции [9; 10], так и у больных РА [11; 12]. Проведение дуплексного сканирования СА значительно улучшает стратификацию риска ССЗ у больных РА [13]. По результатам мета-анализа, проведенного Ambrosino P. и соавт. [14], ТИМ СА и частота АТБ СА у больных РА выше, чем в общей популяции. Схожие результаты были получены и в мета-анализе, проведенном Wang P. и соавт. [15]. Результаты работ, посвященных изучению ТИМ СА и АТБ СА, свидетельствуют о вовлечении артериальной стенки в патологический процесс уже на ранних стадиях РА.

Известно, что наличие кальциноза коронарных артерий (ККА) как в общей популяции [16; 17; 18], так и у больных РА [19], связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. ККА приводит к уменьшению податливости сосудов, нарушению сосудодвигательной реакции и ухудшению перфузии миокарда. Независимо от социально-демографических факторов и ТФР ССЗ частота ККА у пациентов с РА была достоверно выше, чем в общей популяции [20; 21].

Высокая активность РА [22; 23] ассоциируется с увеличением ССР. Кроме того, длительность «воспалительной нагрузки» может усиливать неблагоприятное влияние ТФР на развитие субклинического атеросклероза [24] и повышать риск ССЗ [25]. Внедрение стратегии раннего назначения базисных противовоспалительных (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в рутинную клиническую практику привело к снижению активности и тяжести РА, что позволяет добиться уменьшения общей смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений [26; 27; 28]. По данным мета-анализа [29] лечение РА ингибиторами фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и метотрексатом (МТ) ассоциируется со снижением риска развития тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений на 30% и 28% соответственно. С другой стороны, применение глюкокортикоидов (ГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) повышает этот риск на 47% и 18% соответственно. В большом популяционном исследовании показано, что риск острого коронарного синдрома у пациентов с ранним РА остается выше, чем в общей популяцией, несмотря на улучшение контроля активности заболевания и обнадеживающую тенденцию в снижении ССР в данной когорте [30]. Отсутствие крупных проспективных рандомизированных исследований и противоречивые данные о тенденции сердечно-сосудистой смертности при РА [31; 32; 33; 34] не дают возможности сделать однозначного вывода о влиянии терапии, проводимой по принципу стратегии «лечение до достижения цели», на сердечно-сосудистый прогноз при РА.

Данные о влиянии противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели» на ТИМ СА разнятся. Имеются со-

общения, что активное лечение раннего РА в течение 1 года сопровождается уменьшением ТИМ СА [35; 36]. Racziewicz A. и соавт. [37], напротив, выявили быстрое увеличение ТИМ СА у больных РА, несмотря на терапию, проводимую по принципу стратегии «лечение до достижения цели». У больных ранним РА с высокой и умеренной активностью заболевания, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), проспективных работ, посвященных изучению ККА, ранее не проводилось. Имеются сообщения о том, что наличие терапии МТ, ингибиторами ФНО- $\alpha$  у больных РА ассоциируется с меньшей частотой ККА [21; 38].

Остаются неизученными механизмы снижения ССР при использовании стратегии «лечение до достижения цели». В частности, взаимосвязь ССЗ и уровня липидных параметров, наблюдаемая в общей популяции, у больных РА не столь однозначна [34]. В условиях высокой активности воспаления при РА «благоприятный» липидный профиль, который характеризуется низкими значениями уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) общего ХС (ОХС), ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [22]. После начала агрессивного лечения РА с помощью БПВП и ГИБП происходит повышение всех показателей липидного спектра крови [39; 40]. Однако клиническое значение этих изменений до конца не изучено. Все это послужило основанием для проведения нашего исследования и определило цель и задачи работы.

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

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

тов.

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

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

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

### **Научная новизна**

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

### **Практическая значимость**

Результаты проведенной работы позволили выделить факторы, ассоцииру-

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

#### **Положения, выносимые на защиту**

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

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

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

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



рина липопротеидов высокой плотности.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

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

### **Внедрение в практику**

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

### **Публикации**

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

## **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на симпозиуме международного общества по изучению атеросклероза (Санкт-Петербург, 2016), ежегодном конгрессе европейского общества кардиологической радиологии (Краков, Польша, 2017), московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017), ежегодных форумах кардиологов и терапевтов (Москва 2017, 2018), научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов – науке» в рамках XVII Всероссийской Школы ревматологов имени академика В.А. Насоновой (Москва, 2018), российском конгрессе кардиологов (Москва, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (награждена дипломом победителя конкурса за лучший научный доклад) (Москва, 2018). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 17 апреля 2018 года. Проведение исследования одобрено комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 3, 24 января 2012 г.).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 14 отечественных и 230 зарубежных источников. Диссертация содержит 16 таблиц и 35 рисунков.

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Введение обзора литературы**

РА является хроническим воспалительным заболеванием, которым страдает до 5% людей в общей популяции. Помимо поражения суставов к инвалидизации при РА приводят множественные внесуставные осложнения [41]. Сопутствующие ССЗ являются распространенной патологией при РА [42; 43]. Несмотря на достигнутые в последние 20 лет большие успехи в понимании патогенеза РА и расширение возможности медикаментозного контроля его активности, продолжительность жизни в данной когорте по-прежнему ниже, чем в общей популяции [44]. Повышенная смертность при РА в основном обусловлена высокой распространенностью ССЗ и их осложнениями, которые преимущественно связаны с атеросклерозом [45; 46]. Риск развития ССЗ у пациентов с РА выше на 50% [47], инфаркта миокарда – в 2,1 раза [48], инсульта – в 1,9 раз [48], сердечно-сосудистой смерти – на 60% [49], по сравнению с общей популяцией. Среди больных РА отмечается высокая частота ТФР ССЗ, которые оказывают значимое влияние на конечные точки [50; 51]. Несмотря на это, увеличение частоты ССЗ при РА объясняется не только ТФР ССЗ. Как и сахарный диабет, РА является независимым фактором риска развития ССЗ [52], имеющим дополнительные специфические механизмы повреждения сосудистой стенки и развития атеросклероза [53].

### **1.2. Атеросклероз как воспаление**

В настоящее время атеросклероз признан хроническим воспалительным заболеванием [54]. «Воспалительная теория» атеросклероза подчеркивает ключевую роль определенных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, в нарушении целостности эндотелия и изменения сосудистого гомеостаза [54; 55]. Воспаление является важным триггером эрозии и нарушения стабильности АТБ. Для того чтобы понять какое влияние оказывает РА на развитие атеросклероза, в первую очередь необходимо рассмотреть патофизиологию возникновения, прогрессирования и разрыва АТБ.

### 1.2.1. Дисфункция эндотелия

Самой ранней стадией атеросклероза является дисфункция эндотелия, которая часто развивается в ответ на воздействие различных факторов, таких как артериальная гипертензия (АГ) и курение. Помимо ТФР ССЗ к эндотелиальной дисфункции приводит системное воспаление [56]. Под действием аутоиммунных процессов и воспаления происходит нарушение синтеза оксида азота (NO) эндотелиальной NO-синтазой. Это приводит к значительному изменению сосудистого гомеостаза. В частности, повышается экспрессия провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [57], повышается адгезия лейкоцитов и моноцитов и их депонированию в артериальной стенке, увеличивается проникновение малых липидных частиц в субэндотелиальный слой. Как следствие, происходит увеличение ТИМ, повышается жесткость артерий, развивается протромботическое состояние [58; 59]. В исследовании *in vitro* показано, что обработка эндотелиальных клеток ФНО- $\alpha$  увеличивает экспрессию индуцируемой формы NO-синтазы (iNOS), одновременно уменьшая экспрессию ее эндотелиальной изоформы (eNOS) [60]. Активность eNOS обеспечивает адекватный синтез NO, необходимый для поддержания физиологического баланса и реализации антиатеросклеротических эффектов. В свою очередь, iNOS приводит к чрезмерному синтезу NO и, как следствие, внутриклеточному образованию активных форм кислорода с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, апоптоза и повреждения сосудов [61]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  подавляет активность фермента диметиларгинина диметиламиногидролазы, что приводит к накоплению асимметричного диметиларгинина (АДМА), который является эндогенным ингибитором eNOS [62]. Повышение концентрации АДМА в плазме является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [63]. Увеличение синтеза ИЛ-1 индуцирует адгезию лейкоцитов к эндотелию, прокоагулянтную активность, стимулирует рост и хемотаксис сосудистых гладкомышечных клеток [64; 65; 66]. В исследованиях на животных показано, что воздействие экзогенного ИЛ-6 способствует развитию коронарного вазоспазма и утолщению интимы сосудов [67].

### **1.2.2. Формирование атеросклеротической бляшки**

После проникновения в субэндотелиальный слой ЛНП подвергаются модификации и окислению. Моноциты дифференцируются в макрофаги, которые поглощая модифицированные ЛНП, образуют пенистые клетки. Активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, тем самым поддерживая и усиливая воспалительный процесс [68]. Цитокины также стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, что приводит к утолщению комплекса интима-медиа и образованию АТБ. Развивающаяся АТБ подвергается инфильтрации Т-хелперами. Посредством секреции интерферона- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  эти клетки усиливают поглощение окисленных ЛНП и образование пенистых клеток. По мере роста АТБ приобретает более сложную структуру. Относительная гипоксия и повышенный окислительный стресс вызывают апоптоз пенистых клеток, приводя к осаждению липидов внутри АТБ, образованию некротического ядра, что является шагом в сторону нестабильности АТБ [69]. Считается, что эрозия фиброзной покрышки происходит под действием матричных металлопротеиназ, секретируемых воспалительными клетками, в частности макрофагами и Т-хелперами [70]. Гистологические исследования демонстрируют выраженную инфильтрацию «нестабильных» и разорванных АТБ воспалительными клетками [71]. В эпидемиологических исследованиях показано, что более высокие концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке связаны с повышенным риском ишемического инсульта и рецидивирующих коронарных событий [72; 73]. Известно, что в общей популяции уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 являются независимыми от ТФР предикторами сердечно-сосудистой смерти [74]. Кроме того, с помощью позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии в симптомных АТБ СА выявлен высокий уровень воспаления и метаболической активности [75; 76].

### **1.3. Атеросклероз при ревматоидном артрите**

Формирование АТБ и развивающееся при РА воспаление синовиальной оболочки суставов имеют во многом схожий патогенез. При обоих состояниях наблюдается выраженная инфильтрация макрофагами и Т-хелперами, деградация колла-

гена и неоваскуляризация. Важную роль в развитии этих процессов играют цитокины, в частности ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и матриксные металлопротеиназы [77].

В настоящее время активно изучается фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) как цитокин, связывающий РА и атерогенез [78]. MIF признан ключевым регулятором врожденных и адаптивных иммунных реакций [79]; он стимулирует экспрессию и секрецию нисходящих провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, молекулы адгезии, хемокины и матриксные металлопротеиназы [80; 81]. MIF проявляет хемокиноподобные свойства и является важным регулятором воспаления и атерогенеза. Взаимодействие MIF с рецепторами моноцитов и Т-лимфоцитов приводит к фиксации этих клеток на эндотелии артерий [82]. В модели атеросклероза на животных блокада MIF уменьшала проникновение моноцитов и Т-лимфоцитов в АТБ и приводила к регрессу АТБ [82].

В повышение ССР при РА большое значение имеет кумулятивная воспалительная нагрузка, количество припухший суставов и уровень СРБ [83; 84; 85]. Несмотря на прямую корреляцию риска сердечно-сосудистых событий с длительностью РА [86], в исследованиях показано увеличение частоты ССЗ и смерти от них уже в течение первых лет болезни [3; 4]. Уже на ранних стадиях РА частота эндотелиальной дисфункции выше, чем в общей популяции [87; 88]. Также при РА выше скорость прогрессирования атеросклероза [89; 90]. Holmqvist M. E. и соавт. [5] выявили быстрое увеличение риска ИМ и других проявлений ИБС уже в течение первых 4 лет болезни. Более того, риск ИМ у больных РА становится выше, чем в популяции, еще за 2 года до удовлетворения диагностическим критериям РА [6]. Помимо ускоренного темпа прогрессирования атеросклероза увеличение частоты ИМ и инсульта у больных РА обусловлено характерным для данной когорты пациентов более уязвимым фенотипом АТБ, который подвержен разрыву [91; 92; 93]. Степень уязвимости АТБ коррелирует с активностью РА [86; 92]. По данным позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой у пациентов с РА отмечено более выраженное воспаление аорты и других сосудов, по сравнению с общей популяцией [94; 95]. В двух патологоанатомических исследованиях у больных РА отмечена меньшая степень стеноза и большая выраженность воспале-

ния в инфаркт-связанных артериях, по сравнению с пациентами без РА [93; 96].

В когортном исследовании (Hertfordshire Cohort Study) выявлена независимая от ТФР связь между позитивностью по РФ и распространенностью ИБС, ССЗ и наличием РА [97]. Также установлена связь между ИБС и позитивностью по АЦЦП, которая не зависела от ТФР ССЗ, курения и уровня СРБ [98]. Наличие позитивности по РФ и АЦЦП у больных РА ассоциируется с повышением риска ССЗ и смертности [99].

В развитии сердечно-сосудистых осложнений при РА важная роль принадлежит ТФР. Результаты мета-анализа, проведенного Baghdadli L. R. и соавт. [50] показали, что наличие у больных РА сахарного диабета 2-го типа, АГ, курения, гиперлипидемии и ожирения в 1,5–2,5 раза увеличивает ССР.

В ретроспективном исследовании выявлено, что изменения в липидном профиле больных РА начинаются еще за 10 лет до дебюта заболевания [100]. В частности, у них отмечался более высокий уровень ОХС, триглицеридов (ТГ), аполипопротеина В и более низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), по сравнению с группой контроля. Хроническое системное воспаление при РА и проводимое медикаментозное лечение способствуют дальнейшим изменениям в липидном профиле [101]. На фоне высокой активности заболевания наблюдается снижение уровня ХС ЛНП и ХС ЛВП. Однако ХС ЛВП снижается сильнее, чем ХС ЛНП. Это приводит к формированию проатерогенного липидного профиля [102]. Несмотря на отсутствие повышенной частоты гиперлипидемии [103], у 55–65% пациентов с РА уровень липидов не соответствует индивидуальным целевым значениям [104; 105]. Наблюдаемая в общей популяции взаимосвязь ССЗ с уровнем ХС ЛНП у больных РА не столь однозначна [34]. В условиях высокой активности РА «благоприятный» липидный профиль, который характеризуется низкими значениями уровня ХС ЛНП, ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений («липидный парадокс») [22]. Еще одной причиной повышения ССР при РА может являться ослабление антиатерогенной функции ЛВП. На фоне системного воспаления наблюдается снижение способности ЛВП выводить холестерин из клеток [106]. Для РА характерно изменение состава суб-

частиц ЛВП, в результате чего ХС ЛВП приобретает «проатерогенные» свойства [107]. Снижение антиоксидантной способности ХС ЛВП на фоне системного воспаления при РА способствует усилению окисления ЛНП и образованию пенных клеток [108].

#### **1.4. Влияние терапии ревматоидного артрита на состояния сердечно-сосудистой системы**

Высокая активность РА и длительная «воспалительная нагрузка» усиливают неблагоприятное влияние ТФР на развитие субклинического атеросклероза и повышают ССР [22; 23; 24; 25; 99]. В связи с этим Эксперты Европейской Антивоспалительной Лиги (The European League Against Rheumatism, EULAR) делают вывод, что контроль активности РА имеет приоритет над видом противоревматической терапии [109]. В настоящее время имеются данные, доказывающие способность БПВП и ГИБП снижать риск ССЗ у больных РА [110].

В исследовании CORRONA [111] показано, что снижение индекса клинической активности РА (CDAI) на десять баллов ассоциировалось со снижением ССР на 21%. При достижении ремиссии РА у пациентов с исходно высокой активностью заболевания ССР снижается на 53%. Эффективное лечение РА может также приводить к увеличению физической активности пациентов, и как следствие, снижению риска АГ, ожирения и сахарного диабета 2-го типа [112].

##### **1.4.1. Базисные противовоспалительные препараты**

Применение БПВП, таких как МТ, сульфасалазин, гидроксихлорохин, лефлюнамид способствуют снижению ССР при РА [112; 113].

МТ является основным («якорным») препаратом при РА [114], но механизмы, лежащие в основе его противовоспалительных эффектов, до конца не поняты [115]. По результатам мета-анализа Micha R. и соавт. [116] известно, что использование МТ ассоциировалось со снижением ССР на 21%. Схожие данные приводятся и в систематическом обзоре Westlake и соавт. [117]. По данным мета-анализа Roubille C. и соавт. [29] лечение РА МТ ассоциировалось со снижением риска раз-



вития всех ССЗ, том числе ИМ. Однако, в отличие от ингибиторов ФНО- $\alpha$ , МТ не был связан со значительным снижением риска инсультов и серьезных неблагоприятных сердечных событий, хотя были выявлены тенденции к снижению риска хронической сердечной недостаточности. Несмотря на то, что снижение риска ССЗ на фоне терапии МТ частично объясняется противовоспалительным действием препарата, механизмы этого эффекта не до конца изучены [117]. Имеются данные о способности МТ замедлять развитие атеросклероза [117]. В исследованиях на животных показано, что МТ снижает экспрессию провоспалительных биомаркеров в макрофагах, оказывает цитопротективное действие, улучшает функцию эндотелия сосудов и подавляет неоваскуляризацию [118].

Терапия МТ при РА ассоциируется с увеличением уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ [119; 120], при этом индекс атерогенности снижается [40; 121]. Считается, что эти изменения отражают эффект «нормализации» уровня липидов в ответ на снижение активности заболевания и не связаны с повышением риска ССЗ [122]. Проводимое в настоящее время крупное исследование CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), идентификатор NCT01594333) [123] направлено на изучение протективного влияния низких доз МТ (15-20 мг/неделю) на состояние сердечно-сосудистой системы. Целью данного исследования является подтверждение воспалительной теории атеросклероза и гипотезы о том, что подавление воспаления само по себе способно улучшать исходы ССЗ как в общей популяции, так и у больных РА. В исследование планируется включить более 7000 пациентов, перенесших ИМ и/или страдающих сахарным диабетом 2-го типа либо метаболическим синдромом.

#### **1.4.2. Глюкокортикоиды**

Терапия ГК обычно связана с повышенным риском ССЗ, учитывая влияние препаратов данной группы на уровень АД, метаболизм липидов и глюкозы. Это неблагоприятное воздействие, по всей видимости, является дозозависимым [124; 125]. По данным мета-анализа [29] применение ГК связано с повышенным риском всех ССЗ, а также риском ИМ, инсульта, хронической сердечной недостаточности

и тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, связь между ССЗ и терапией ГК перестает быть значимой после внесения поправки на активность болезни и маркеры тяжести РА [126]. Применение преднизолона в суточной дозе до 7,5 мг считается относительно хорошо переносимым и может способствовать снижению ССР за счет противовоспалительного эффекта [113]. Текущие рекомендации Европейской Антираевматической Лиги по снижению ССР у пациентов с РА предполагают использование ГК в самой низкой дозе в течение кратчайшего промежутка времени в качестве «bridge»-терапии [109].

### **1.4.3. Нестероидные противовоспалительные препараты**

Использование НПВП связано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, АГ и сердечной недостаточности в общей популяции; однако их влияние на пациентов с РА остается предметом споров. В исследовании Goodson N. J. и соавт. [127] корреляции между использованием НПВП и повышенным риском ССЗ при раннем недифференцированном воспалительном артрите не выявлено. Однако, по результатам мета-анализа Trelle S. и соавт. [128] сделали вывод, что в настоящее время нет достаточных данных, подтверждающих безопасность препаратов данной группы. Крупное длительное когортное исследование, в котором использовались данные датского общенационального регистра, показало, что использование НПВП при РА ассоциировалось в целом с небольшой степенью повышения риска ССЗ, которая была значительно ниже, чем в общей популяции [129]. Исключение составили рофекоксиб и диклофенак, применение которых ассоциировалось с более высоким риском ССЗ. В настоящее время рекомендуется с осторожностью использовать НПВП при РА, особенно при наличии дополнительных факторов ССР или установленных ССЗ [130].

### **1.4.4. Генно-инженерные биологические препараты**

#### ***А. Ингибиторы фактора некроза опухоли-α***

Результаты исследований показывают, что лечение РА ингибиторами ФНО-α

снижает резистентность к инсулину, улучшает функцию эндотелия и увеличивает эластичность аорты, модифицирует липидный профиль и снижает скорость прогрессирования субклинического атеросклероза. Комбинированная терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  в сочетании с МТ или другими БПВП ассоциируется с уменьшением ССР [7; 131; 132].

В проведенных мета-анализах показано, что лечение РА ингибиторами ФНО- $\alpha$  приводит к значимому увеличению уровня ОХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛВП [133]. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  соотношение ОХС / ХС ЛВП либо не изменяется, либо незначительно увеличивается ( $\leq 25\%$ ) [134]. Имеются данные о повышении антиоксидантной способности ХС ЛВП на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [135]. Наблюдаемое повышение значений липидных параметров может отражать эффект «нормализации».

В исследовании Mäki-Petäjä и соавт. [95] выявлено значимое уменьшение выраженности воспаления аорты после терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ . Результаты исследований влияния ингибиторов ФНО- $\alpha$  на ИБС разнятся. Имеются данные о том, что использование ингибиторов ФНО- $\alpha$  связано с уменьшением риска развития ИБС при РА [136]. С другой стороны, в крупном когортном исследовании ( $n = 6000$ ) убедительных доказательств снижения риска острого коронарного синдрома на фоне лечения раннего РА ингибиторами ФНО- $\alpha$  не получено [137]. По данным мета-анализа [29] ингибиторы ФНО- $\alpha$  ассоциируются со снижением риска развития всех ССЗ, а также ИМ, инсульта и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях. Однако, частота инсульта у пациентов с РА, получающих терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ , была сопоставима с таковой при лечении БПВП [138].

С целью оценки влияния ингибиторов ФНО- $\alpha$  на ССР Varnabe С. и соавт. [139] провели отдельный мета-анализ результатов трех рандомизированных контролируемых исследований и тринадцати когортных исследований. В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований значимой разницы в частоте сердечно-сосудистых событий между больными РА, получавшими инги-

биторы ФНО- $\alpha$  и БПВП, не выявлено. В мета-анализе когортных исследований лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  ассоциировалось с меньшим риском развития всех сердечно-сосудистых событий, ИМ и инсульта по сравнению с терапией БПВП. Данный мета-анализ имеет ряд ограничений, в частности небольшое количество проанализированных рандомизированных исследований, высокая гетерогенность когортных исследований. Учитывая указанные ограничения выводы авторов о преимуществе терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  следует рассматривать с осторожностью. В исследовании Desai R. J. и соавт. [140] преимущества ингибиторов ФНО- $\alpha$  над БПВП в снижении ССР не выявлено. Данные большинства крупных обсервационных исследований показали, что терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  может иметь преимущества в снижении ССР, по сравнению с БПВП. Несмотря на это, различия между когортами пациентов, получающими лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  и БПВП, могут приводить к смещению, например, по тяжести течения РА. Доказательств того, что снижение ССР является класс-эффектом, характерным для ингибиторов ФНО- $\alpha$ , а не является следствием снижения воспаления, в настоящее время недостаточно. Требуется проведение дальнейших исследований.

### ***Б. Ритуксимаб***

Применение других ГИБП при РА также оказывает положительное влияние на состояние артериальной стенки. Хорошим примером этого является улучшение функции эндотелия после терапии ритуксимабом у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО- $\alpha$  [132]. По сравнению с ингибиторами ФНО- $\alpha$ , терапия другими ГИБП имеет меньше доказательств снижения ССР.

Ритуксимаб оказывает положительное влияние на липидный профиль и изменяет состав субчастиц ЛВП, делая его менее атерогенным [141; 142], приводит к снижению уровня ТГ на 3–11% и увеличению уровня ХС ЛВП на 14–35% [143]. В небольших исследованиях показано быстрое и устойчивое улучшение параметров вазодилатация, уменьшение ТИМ на фоне лечения данным препаратом [132; 142; 143]. Эффективная терапия ритуксимабом сопровождается улучшением показателей вариабельности ритма сердца, снижением частоты сердечных сокращений

и жесткости артериальной стенки [142; 144]. По данным регистра больных РА (German biologics registry) известно о снижении общей смертности среди пациентов, получающих терапию ритуксимабом, по сравнению с терапией БПВП [145]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что ритуксимаб не повышает ССР [146].

### ***В. Тоцилизумаб***

Тоцилизумаб является блокатором рецептора ИЛ-6 и эффективен в лечении РА [147; 148]. Исследования показали, что терапия тоцилизумабом приводит к увеличению уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ на фоне снижения уровня воспалительных маркеров [147; 148; 149; 150]. Как и в случае терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ , в ответ на применение тоцилизумаба соотношение ХС ЛНП / ХС ЛВП; ОХС / ХС ЛВП и аполипопротеина В / аполипопротеина А1 остается относительно стабильным [121; 148; 151]. На фоне лечения тоцилизумабом наблюдается более выраженное увеличение ХС ЛНП и большее снижение СРБ, СОЭ, DAS28, по сравнению с терапией ингибиторами ФНО- $\alpha$  [152]. Комбинированная терапия тоцилизумабом и МТ не приводит к увеличению концентрации мелких плотных частиц ЛНП, которые, как правило, считаются проатерогенными [153; 154]. Напротив, на фоне терапии тоцилизумабом отмечалось увеличение количества антиатерогенных малых и средних частиц ХС ЛВП.

В клиническом плацебо-контролируемом исследовании частота ИМ и инсульта на фоне терапии тоцилизумабом была ниже, чем в группе контроля [155]. Длительный анализ долгосрочной безопасности продемонстрировал отсутствие увеличения ССР и толщины комплекса интима-медиа на фоне терапии тоцилизумабом [155; 156]. Субанализ исследования TOWARD (Tocilizumab в сочетании с традиционной терапией БПВП) показал, что у пациентов с РА тоцилизумаб значительно снижает резистентность к инсулину [157].

### ***Г. Тофацитиниб***

Тофацитиниб – ингибитор Janus-киназы, является относительно новым пе-

роральным препаратом, одобренным для применения при РА. Наблюдаемое на фоне терапии тофацитинибом повышение уровня ХС ЛНП и ХС ЛВП схоже с действием тоцилизумаба и превышает эффект ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Имеются основания предполагать, что помимо снижения воспаления в основе данного эффекта могут лежать и другие механизмы [158; 159]. При этом добавление к терапии аторвастатина, способно снизить повышенный уровень ХС ЛНП и ОХС ниже исходных значений [160]. По данным III фазы программы клинического исследования трехлетнее наблюдение не выявило повышения ССР на фоне терапии тофацитинибом [161].

### **1.5. Преимущества и потенциальные проблемы стратегии «лечение до достижения цели»**

Ранняя диагностика РА и незамедлительное назначение БПВП согласно стратегии «лечение до достижения цели», при которой целью является добиться ремиссии заболевания, в настоящее время является международной общепринятой практикой [162]. Внедрение данной стратегии привело к снижению активности и тяжести РА, что позволяет добиться уменьшения общей смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений [26; 27; 28]. По данным Британского регистра (British Society for Rheumatology Biologics Register, BSRBR) отмечается постепенное уменьшение тяжести РА и более раннее назначение ингибиторов ФНО- $\alpha$  [163]. РА может ухудшить течение или ускорить развитие сопутствующих заболеваний. С точки зрения сердечно-сосудистых эффектов стратегии «лечение до достижения цели» основной гипотезой является то, что жесткий контроль активности болезни в дебюте РА устранил воспаление как фактор дополнительного риска развития и прогрессирования ССЗ [164]. Использование любого БПВП или ГИБП в первый год после диагностики РА и регулярное использования МТ более 6 месяцев связано с лучшими исходами ССЗ, независимо от демографических характеристик и ТФР ССЗ [99]. Результаты других исследований также свидетельствуют о том, что раннее достижение и продолжительное сохранение ремиссии заболевания могут снизить ССР и смертность при РА [99; 165; 166]. В исследовании

Myasoedova E. и соавт. [25] риск ССЗ у пациентов с ранним РА, достигших ремиссии в течение первого года после начала заболевания, не отличался от общей популяции, тогда как у пациентов с сохраняющейся активностью РА, риск возникновения ССЗ был выше на 38%. У пациентов с ранним РА, не получавших противоревматической терапии, выявлено воспаление СА, выраженность которого значительно уменьшалась через месяц интенсивной противоревматической терапии [167]. Однако у некоторых пациентов может сохраняться стойкое слабовыраженное остаточное воспаление, которое способствует прогрессированию атеросклероза. У пациентов с низкой активностью РА уровень СРБ может быть выше порогового значения, ассоциирующегося с повышенным ССР в общей популяции. Возможно, достижение ремиссии, оцененной по шкале DAS28, недостаточно, и для снижения ССР требуется более высокая степень подавления активности заболевания [168; 169]. В исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии, проточной цитометрии и анализа трансэндотелиальной миграции моноцитов выявлено, что уровень воспаления артериальной стенки у больных РА с длительно сохраняющейся ремиссией сопоставим с группой контроля [170]. Однако среди больных РА уровень воспаления артериальной стенки выше у тех, кому для поддержания ремиссии заболевания требуется продолжение терапии ФНО- $\alpha$ , по сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии МТ.

Несмотря на обнадеживающую тенденцию снижения ССР на фоне активного лечения РА сохраняются сомнения, будет ли интенсивная противоревматическая терапия снижать сердечно-сосудистую смертность [171]. К сожалению, результаты исследований, показали, что снижение частоты сердечно-сосудистой смертности при РА не превосходит эту тенденцию в общей популяции и разрыв в уровне смертности остается большим [44]. В крупном популяционном когортном исследовании показано, что, несмотря на улучшение контроля активности заболевания, повышенный риск острого коронарного синдрома при раннем РА остается выше, чем в общей популяции [30]. Изучение сердечно-сосудистых эффектов конкретных препаратов также дало противоречивые результаты. Интерпретация результатов таких исследований сложна. Это обусловлено тем, что оценка ССР в

большинстве исследований проводится по суррогатным маркерам при небольшом числе достижения жестких конечных точек, таких как сердечно-сосудистая смерть [117]. Также это обусловлено и невозможностью учета важных факторов, определяющих различные патофизиологические пути развития сердечно-сосудистых осложнений. Примером может служить инсульт, который развивается вследствие различных причин: атеротромбоз, кардиоэмболия, гипоперфузия, геморрагия. Поскольку лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  рекомендовано для больных РА с устойчивостью к МТ, наблюдательные исследования имеют ограничение в виде систематической ошибки отбора. В последнее время исследования ингибиторов ФНО- $\alpha$  в качестве препаратов первой линии при лечении раннего РА продемонстрировали высокие показатели достижения ремиссии, сопоставимые или немного превышающие БПВП, но имеющие преимущества в стойкости достигнутой ремиссии [172; 173]. Несмотря на то, что стратегия «лечения до достижения цели» с использованием БПВП имеет впечатляющую частоту достижения ремиссии, использование ГИБП в качестве препарата первой линии может предложить «окно возможностей» при раннем РА, что обеспечит дополнительный потенциал для воздействия на ССЗ. В настоящее время обсуждается вопрос, обеспечивает ли иницирующее лечение БПВП «благоприятный» фон для последующего действия ГИБП. Изучается рациональность применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  в качестве препаратов первой линии при раннем РА [174; 175]. Учитывая широкий спектр потенциальных побочных сердечно-сосудистых эффектов БПВП и ГИБП, оценка неблагоприятного воздействия отдельных схем на традиционные и связанные с РА факторы риска является важным элементом профилактики ССЗ.

### **1.6. Проблемы оценки сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите**

Широко применяемые в общей популяции инструменты оценки ССР, в том числе шкала SCORE, у больных РА могут его недооценивать [176]. Показано, что пациенты с РА, отнесенные к категории умеренного риска по шкале SCORE, имеют высокую частоту атеросклероза сонных артерий [13]. Как обсуждалось ранее, ТФР



ССЗ являются одним из компонентов общего ССР при РА. Для больных РА предложено несколько моделей оценки ССР. Эксперты Европейской Антираевматической Лиги (EULAR) рекомендуют применение поправочного коэффициента 1,5 к значению ССР, рассчитанному по национальному алгоритму или по шкале SCORE [109]. Однако адаптация алгоритма SCORE не обеспечивает достаточного улучшения оценки ССР у пациентов с РА, для того чтобы служить подходящей альтернативой оригинальному SCORE [176]. В рекомендациях Объединенных британских обществ по профилактике ССЗ предложена модель QRISK2 (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm), которая включает РА как фактор риска [177]. Первым РА-специфическим калькулятором является расширенный показатель риска ССЗ для РА (ERS-RA), разработанный на основе результатов исследования CORRONA. Однако указанные шкалы оценки ССР имеют ограничения [178; 179]. В настоящее время продолжается разработка РА-специфического калькулятора АТАСС-РА (A TransAtlantic Cardiovascular risk Calculator for RA) [179]. На сегодняшний день отсутствуют РА-специфические шкалы прогнозирования риска ССЗ, для которых была бы доказана более высокая точность, по сравнению с общепопуляционными моделями.

Среди пациентов с РА высока частота «бессимптомной» ИБС, первым проявлением которой является внезапная сердечная смерть. Частота внезапной сердечной смерти у пациентов с РА почти вдвое выше, чем в общей популяции [6]. Для более точной оценки ССР у больных РА требуется проведение дополнительных методов обследования, позволяющих выявлять изменения сердечно-сосудистой системы на доклинической стадии. К таким методам относятся дуплексное сканирование экстракраниального отдела СА и исследование кальциноза коронарных артерий с помощью МСКТ.

### **1.7. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий как метод стратификации сердечно-сосудистого риска**

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела СА, позволяет определять ТИМ и выявлять АТБ [8]. ТИМ и АТБ СА являются независимыми от ТФР

маркерами конечных точек ССЗ [193; 194]. Связь ТИМ СА с ИБС может быть частично объяснена общими факторами риска развития атеросклероза сонных и коронарных артерий [195]. Кроме того, на основании результатов аутопсии было показано, что утолщение комплекса интима-медиа СА, включающего толщину АТБ, является надежным показателем генерализованного атеросклероза [196].

В крупном исследовании ( $n = 5895$ , возраст 65–85 лет, средний период наблюдения 5,4 года) обнаружено, что наличие АТБ СА является независимым предиктором первого сердечного события [197]. При многофакторном анализе выявлено, что наличие АТБ на 1 участке СА ассоциировалась с увеличением риска сердечного события в 1,5 раза, а присутствие бляшек на двух и более участках СА – в 2,2 раза. Добавление данных о наличии АТБ СА к ТФР ССЗ значительно улучшало прогнозирование ССР. В исследованиях также показана связь АТБ СА с развитием ишемического инсульта [198]. Наличие атеросклероза СА у пациентов без инсульта в анамнезе является предиктором нарушения когнитивной функции [199].

У больных РА ТИМ СА и наличие АТБ также являются независимыми предикторами ССЗ и их осложнений [11; 12]. Проведение дуплексного сканирования СА значительно улучшает стратификацию риска ССЗ у больных РА [13]. Скрининг бессимптомных АТБ с помощью дуплексного сканирования СА рассматривается Экспертами Европейской Антиревматической Лиги как часть оценки риска ССЗ у пациентов с РА [109]. Ambrosino P. и соавт. [14] провели мета-анализ результатов исследований, посвященных изучению ТИМ СА и распространенности АТБ СА у больных РА (59 исследований, больных РА  $n = 4317$ , группа контроля  $n = 3606$ ). ТИМ СА и частота АТБ СА у больных РА были выше, чем в группе контроля (средняя разница ТИМ: 0,10 мм; 95%-й ДИ 0,07–0,12;  $p < 0,00001$ ; АТБ ОР 3,61; 95%-й ДИ 2,65–4,93;  $p < 0,00001$ ). Схожие результаты были получены и в мета-анализе, проведенном Wang P. и соавт. [15]. Результаты работ, посвященных изучению ТИМ СА и АТБ СА, свидетельствуют о вовлечении артериальной стенки в патологический процесс уже на ранних стадиях РА. Показано, что ТИМ СА коррелирует с активностью [14; 87; 200] и длительностью заболевания [201].

Наличие и прогрессирование АСА при РА коррелирует с уровнем скорости оседания СОЭ и СРБ [202].

Результаты исследований динамики ТИМ СА у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии противоречивы. Имеются данные, что активное лечение раннего РА в течение 1 года сопровождается уменьшением ТИМ СА [37; 38]. В исследовании, проведенном Turiel M. и соавт. [203], у пациентов с ранним РА после 18 месяцев противоревматической терапии значимого изменения ТИМ и уровня АДМА выявлено не было. В работах других авторов отмечено быстрое увеличение ТИМ СА у больных ранним РА, несмотря на терапию, проводимую по принципу стратегии «лечение до достижения цели» [4; 37]. Имеются данные об уменьшении ТИМ на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [204]. Однако в других исследованиях связи между наличием и прогрессированием АСА с терапии ГИБП и ГК не выявлено [89; 90].

### **1.8. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с оценкой коронарного кальциноза**

Развитие ККА приводит к уменьшению податливости сосудов, нарушению сосудодвигательной реакции и ухудшению перфузии миокарда. ККА является суррогатным маркером атеросклероза коронарных артерий [18] и независимым от ТФР 5-летним предиктором развития ИМ и ССЗ [180; 181]. Оценка ККА рекомендована пациентам, отнесенных к категории среднего ССР [182; 183].

Как в общей популяции [16; 17; 18], так и у больных РА [19] наличие ККА связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. По данным литературы независимо от социально-демографических факторов и ТФР ССЗ частота ККА у пациентов с РА выше, чем в общей популяции [20; 21]. Однако в исследовании Синеглазовой А. В. [184], частота и выраженность ККА у больных РА ( $n = 40$ ) и в группе контроля ( $n = 22$ ) значимо не различались. Эти противоречия в результатах могут быть обусловлены различиями в составе участников исследования и их возрасте. В исследование Синеглазовой А. В. включались только женщины, и их средний возраст был  $48,6 \pm 1,4$  лет. В ис-

следование Giles J. T. и соавт. [20] включались добровольцы обоих полов, средний возраст больных РА составил  $59 \pm 9$  лет, группы контроля –  $64 \pm 10$  года. Показано, что частота и выраженность ККА у больных РА зависит от длительности РА [185]. Также выраженность ККА у больных РА напрямую связана с активностью заболевания, уровнем ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [186; 187].

Несмотря на то, что АТБ СА и ТИМ СА коррелируют с ККА [188], по данным крупного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) предсказательная значимость результатов дуплексного сканирования СА и исследования ККА методом МСКТ различна. Так, ТИМ СА является лучшим предиктором инсульта, а ККА – поражения коронарных артерий и сердечно-сосудистой смерти [189]. ККА обеспечивает более надежное прогнозирование ССР, по сравнению с ТИМ СА, уровнем СРБ, лодыжечно-плечевым индексом и семейным анамнезом ранних ССЗ [190]. Внедрение ККА в калькулятор MESA дает возможность определить коронарный возраст пациента и в отличие от шкал, основанных на учете только фактического возраста, индивидуализировать оценку ССР [16]. С другой стороны, дуплексное сканирование СА является более чувствительным методом выявления субклинического атеросклероза при РА, чем оценка ККА [191]. Таким образом, одновременное проведение этих исследований способно дать более полную информацию о состоянии артерий у больных ранним РА.

Работ, посвященных влиянию противоревматической терапии на динамику ККА очень мало. Показано, что лечение РА МТ [21], ингибиторами ФНО- $\alpha$ , ассоциируется с меньшей частотой ККА [38]. В исследовании Chung C. P. и соавт. [192] связи между прогрессированием ККА и активностью РА не выявлено. Однако данное исследование имело ряд ограничений. В частности, в него были включены больные РА с различной длительностью заболевания, и дизайн исследования не предполагал учета кумулятивного воспаления и различий в противоревматической терапии.

## Резюме

РА является системным воспалительным заболеванием с повышенным ССР, который большей частью обусловлен ранним развитием и быстрым прогресси-

ванием атеросклероза. В настоящее время признано, что атеросклеротическое поражение сосудов является следствием воспалительного процесса. Механизмы атерогенеза имеют много общих черт с иммунопатологическими нарушениями при РА. Развитие атеросклероза при РА определяется сложным взаимодействием ТФР ССЗ и хронического системного воспаления. Прогрессирование атеросклероза при РА тесно связано с активностью заболевания и кумулятивной воспалительной нагрузкой, действием широкого спектра «провоспалительных» медиаторов и аутоантител, степенью функциональной недостаточности. Вследствие системного воспаления и проводимой медикаментозной терапии при РА происходят изменения в метаболизме, составе, транспорте и функции липидов крови, что может являться еще одной причиной повышения ССР в данной когорте пациентов. Учитывая ключевую роль хронического воспаления в развитии атеросклероза, наряду с контролем ТФР центральное место в профилактике и лечении ССЗ при РА отводится эффективной противовоспалительной терапии. В исследованиях показано, что фармакотерапия РА потенциально может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на ССР. В связи с этим изучение влияния БПВП и ГИБП на сердечно-сосудистую систему представляет большой интерес. Предполагается, что реализация стратегии «лечение до достижения цели» будет способствовать снижению ССР у больных РА. Однако имеющиеся в настоящее время немногочисленные данные о влиянии этой стратегии на сердечно-сосудистую систему противоречивы. Дальнейшее изучение этих эффектов предоставит важную информацию, которая будет иметь существенное значение для разработки новой стратегии профилактики и лечения атеросклеротического поражения сосудов у больных РА.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1. Структура и план исследования

Работа выполнена на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и является фрагментом научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (регистрационный номер ГР 01200907561). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 3, 24 января 2012 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В открытое проспективное, нерандомизированное, наблюдательное исследование в период с февраля 2012 года по апрель 2013 года вошли пациенты обоих полов, отвечающие **критериям включения:**

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) верифицированный диагноз РА (критерии ACR/EULAR, 2010);
- 3) длительность заболевания менее 12 месяцев;
- 4) позитивность по РФ и/или АЦЦП;
- 5) умеренная или высокая воспалительная активность заболевания;
- 6) отсутствие предшествующей терапии БПВП и ГК.

**Критерии исключения:**

- 1) латентный туберкулез (по данным скрининга);
- 2) вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция;
- 3) онкологические заболевания в течение 5 лет;
- 4) демиелинизирующие заболевания нервной системы;
- 5) тяжелая застойная сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов);
- 6) активная бактериальная или вирусная инфекция;
- 7) аллергическая реакция на белковые препараты в анамнезе;
- 8) беременность и кормление грудью;
- 9) отказ пациента от участия в исследовании.

### 2.1.1. Ревматологическое обследование

Всем пациентам проведено обследование по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (2004 г.):

- 1) консультация ревматолога;
- 2) подсчет индекса нарушения жизнедеятельности HAQ с помощью опросника оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire);
- 3) определение активности РА по индексу DAS28(СОЭ): высокая активность –  $DAS28(СОЭ) > 5,1$ ; умеренная –  $3,2 \leq DAS28(СОЭ) \leq 5,1$ ; низкая –  $2,6 \leq DAS28(СОЭ) < 3,2$ ; ремиссия –  $DAS28(СОЭ) < 2,6$ ;
- 4) определение СОЭ стандартным международным методом по Вестергрену (норма  $\leq 30$  мм/ч);
- 5) определение сывороточной концентрации СРБ и IgM РФ иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия);
- 6) определение концентрации АЦЦП в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл);
- 7) определение рентгенологической стадии РА по данным рентгенографии кистей и/или стоп по методу Штейнброекера.

Оценку активности РА, исследование крови с определением уровня СРБ, СОЭ, проводили исходно при включении в исследование и далее каждые 12 недель. Уровень IgM РФ, АЦЦП определяли при включении в исследование. Уровень клинических, биохимических показателей крови определяли унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – канд. биол. наук Л. Н. Кашникова. Иммунологическое исследование крови проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – д-р мед. наук Е. Н. Александрова.

### 2.1.2. Основная характеристика больных ранним ревматоидным артритом, включенных в исследование

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

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

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

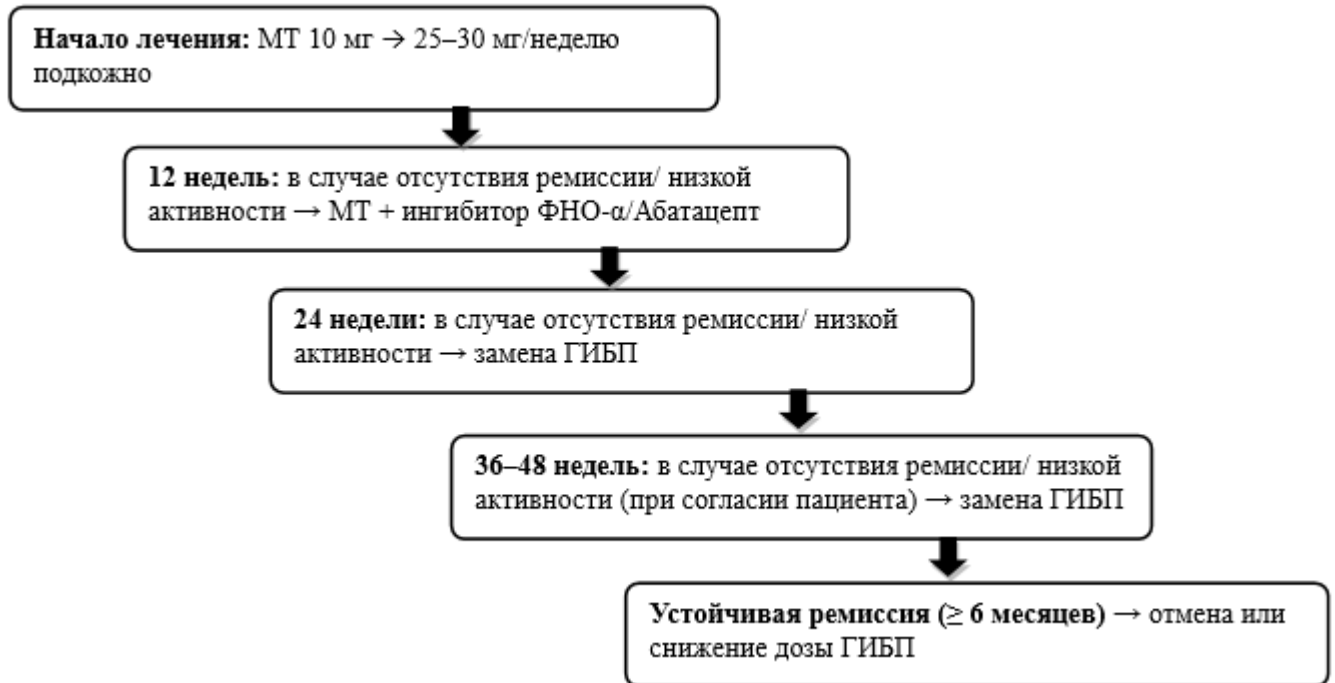
*Примечание:* РА – ревматоидный артрит; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; HAQ – Health Assessment Questionnaire (опросник оценки здоровья); РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; НПВП – нестероидный противоревматический препарат.

### 2.1.3. Проводимое противоревматическое лечение и динамика активности ревматоидного артрита

Исходно всем пациентам назначалась монотерапия МТ (подкожно) в стартовой дозе 10 мг/неделю с быстрой эскалацией до 25–30 мг/неделю (Рисунок 1). В случае отсутствия ремиссии или низкой активности РА через 12 недель к МТ добавляли ингибитор ФНО- $\alpha$  или абатацепт. В случае отсутствия ремиссии или низкой активности через 6 месяцев лечения проводилась смена ГИБП. В случае со-



хранения ремиссии более 6 месяцев, терапия ГИБП завершалась или снижалась доза препарата. Информация о виде проводимой противоревматической терапии представлена в Таблице 2.



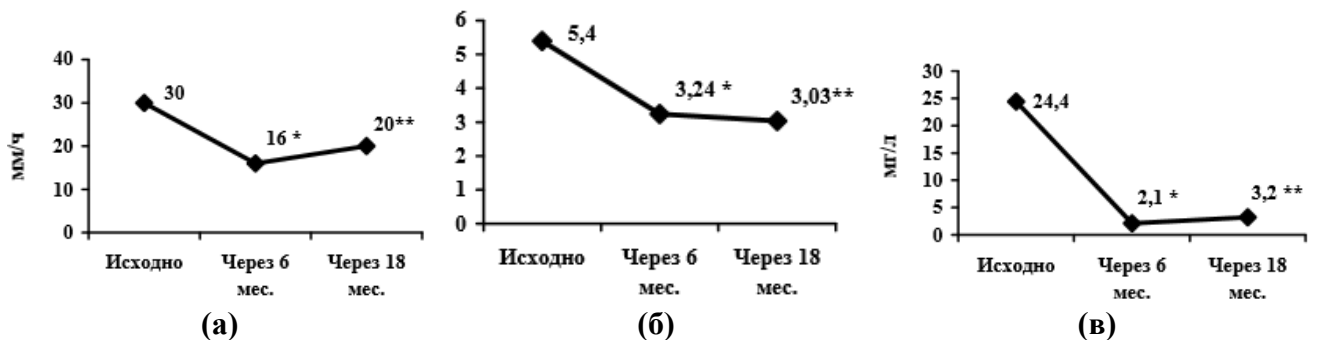
**Рисунок 1** – Схема назначения противоревматической терапии

**Таблица 2** – Противоревматическая терапия, проводимая к 18-му месяцу лечения (n = 74)

Показатель	Значение
Монотерапия МТ к 18-му месяцу лечения, n (%)	35 (47,3)
Монотерапия МТ в течение всего исследования, n (%)	29 (39,2)
Комбинированная терапия МТ+ГИБП к 18-му месяцу лечения, n (%):	39 (52,7)
Ингибитор ФНО-α:	
Адалimumаб	19 (48,7)
Цертолизумаб пэгол	5 (12,8)
Инфликсимаб	1 (2,6)
Абатацепт	12 (30,8)
Ритуксимаб	2 (5,1)

*Примечание:* МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерная терапия, ФНО – фактор некроза опухоли.

Через 6 месяцев после начала лечения выявлено достоверное снижение DAS28(СОЭ), СОЭ, уровня СРБ ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 2). За период с 6-го по 18-й месяцы лечения DAS28(СОЭ) и СОЭ значимо не изменились, однако концентрация СРБ достоверно увеличилась ( $p < 0,05$ ). Несмотря на это, уровень СРБ через 18 месяцев лечения был по-прежнему ниже исходного ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 2). Медиана среднего уровня СРБ за 18 месяцев (ср) составила 12,3 [4,6; 26,4] мг/л, медиана DAS28(СОЭ)ср – 3,81 [3,4; 4,5].



*Примечание:* (а) – СОЭ; (б) - DAS28(СОЭ); (в) - СРБ; \* – различия между значениями на момент включения в исследование и через 6 месяцев после начала лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* – разница между значениями на момент включения в исследование и после 18 месяцев лечения ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 2** – Динамика активности РА на протяжении исследования ( $n = 74$ )

Через 6 месяцев противоревматической терапии у 27 (36,5%) больных ранним РА зарегистрирована ремиссия заболевания. Через 18 месяцев лечения ремиссия РА отмечалась у 31 (42%) пациента (Таблица 3, Рисунок 3).

**Таблица 3** – Показатели активности РА исходно и через 6 и 18 месяцев лечения ( $n = 74$ )

Активность РА	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Через 18 месяцев лечения
Ремиссия, n (%)	0 (0)	27 (36,5)	31 (41,9)
Низкая, n (%)	0 (0)	12 (16,2)	12 (16,2)
Умеренная, n (%)	29 (39,2)	30 (40,5)	28 (37,8)
Высокая, n (%)	45 (60,8)	5 (6,8)	3 (4,1)

*Примечание:* РА – ревматоидный артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.



**Рисунок 3** – Достижение ремиссии ревматоидного артрита на протяжении исследования (n = 74)

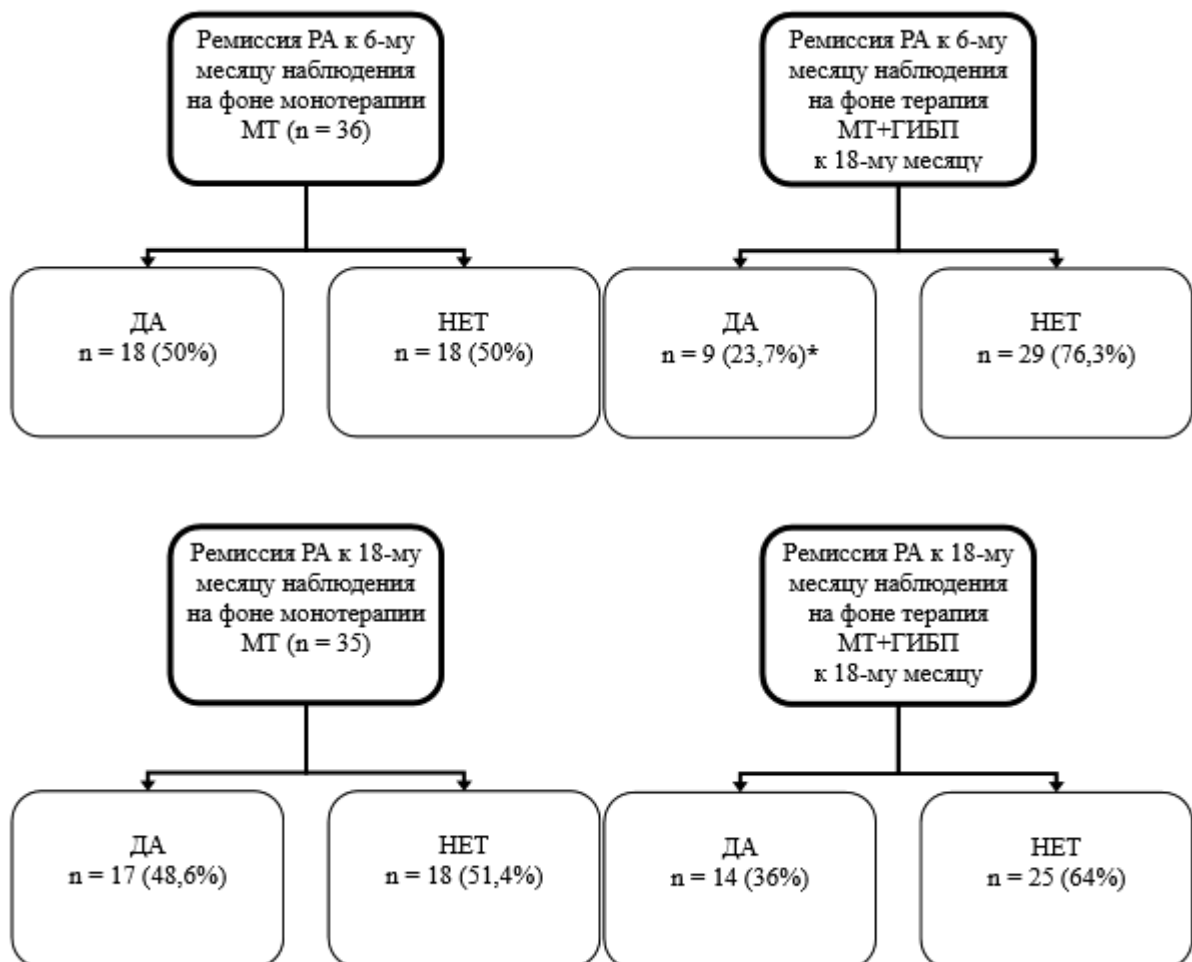
Из 36 пациентов, которые к 6-му месяцу находились на монотерапии МТ, ремиссии достигли 18 (50%). На фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП, ремиссия отмечалась достоверно реже: у 9 из 38 (23,7%) больных ( $p < 0,05$ ). Через 18 месяцев терапии ремиссия заболевания наблюдалась у 17 (48,6%) из 35 больных ранним РА, получавших монотерапию МТ, и у 14 (36%) из 39 пациентов на фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП (Рисунок 4). Эти различия статистически незначимы.

## 2.2. Обследование сердечно-сосудистой системы и оценка традиционных факторов риска

С целью оценки ТФР и выявления имеющихся ССЗ исходно и через 6 и 18 месяцев лечения всем пациентам проведено обследование:

1) *консультация и осмотр кардиолога ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.* ИБС и сахарный диабет 2-го типа регистрировали при наличии документального подтверждения ранее установленного диагноза. Новые случаи ИБС диагностировали согласно российским рекомендациям [205]. С этой целью пациентам по показаниям проводились нагрузочные ЭКГ-тесты, коронароангиография. При включе-

нии в исследование всем пациентам определялся суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ [206]. Расчет производился с использованием калькулятора SCORE для стран с высоким риском ССЗ (с учетом уровня ХС ЛВП) на сайте Европейского общества кардиологов. Полученный результат умножался на поправочный коэффициент 1,5 (mSCORE) [109]. Пациенты с ИБС, сахарным диабетом 2-го типа были отнесены к категории очень высокого ССР; с АСА со стенозом 20–49%, выраженным ККА (коронарный кальциевый индекс (КИ) выше 75 перцентиля для соответствующего пола и возраста в общей популяции или более 300 Ед) – к категории высокого ССР. При сборе информации о приеме сердечно-сосудистых препаратов и статинов (наличие, вид и режим дозирования) учитывали данные медицинской документации и проводили опрос пациента;



*Примечание:* \* – различие между частотой достижения ремиссии РА на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+ГИБП ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 4** – Частота достижения ремиссии РА в зависимости от вида противоревматической терапии (n = 74)

2) *регистрация артериального давления (метод Короткова)*. Диагноз АГ выставляли при уровне систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  ммНг и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  ммНг или при наличии антигипертензивной терапии;

3) *определение индекса массы тела*: масса тела (кг) / рост ( $\text{м}^2$ ). Измерение окружности талии и бедер. Значение индекса массы тела 18,5–24,99  $\text{кг}/\text{м}^2$  расценивалось как нормальное. Абдоминальное ожирение регистрировали при обхвате талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см;

4) *ЭКГ покоя в 12 отведениях*;

5) *суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру* (Астрокард, Россия);

6) *суточное мониторирование артериального давления* (ВрLab, Россия);

7) *трансторакальная эхокардиография*.

С целью оценки безопасности проводимой терапии у всех пациентов исходно и далее не реже 1 раза в 12 недель проводилось исследование уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Исследование проводилось кинетическим методом на анализаторе Cobas Integra (Roche, Швейцария), верхняя граница нормы для АЛТ 41 Ед/л, для АСТ 38 Ед/л. При наличии сопутствующей терапии статинами также в указанные сроки проводилось исследование уровня креатинфосфокиназы. Исследование проводилось кинетическим методом на анализаторе Cobas Integra (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 170 Ед/л).

### **2.3. Специальные методы обследования**

С целью изучения АСА, ККА и липидного спектра крови у больных ранним РА были проведены специальные методы обследования (Рисунок 5):

1) *дуплексное сканирование СА*;

2) *исследование кальциноза коронарных артерий методом МСКТ*;

3) *определение уровня липидов в крови*.



**Рисунок 5** – Схема обследования сердечно-сосудистой системы и липидного профиля

### **2.3.1. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий**

Дуплексное сканирование СА выполнено всем пациентам при включении в исследование и после 18 месяцев лечения (лаборатория инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – канд. мед. наук А. В. Волков) (Рисунок 5). Исследование проводилось одним специалистом в режиме реального времени. Использовался линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, ультразвуковой аппарат Voluson 730 Expert (Австрия). Измерение ТИМ проводилось билатерально в трех точках в местах без АТБ: 1-я точка – общая СА, 10 мм до луковицы; 2-я точка – 5–10 мм краниальнее начала луковицы; 3-я точка – внутренняя СА, 10 мм после разветвления. Сегменты артериальной стенки оценивали в продольном срезе, строго перпендикулярно ультразвуковому лучу с получением горизонтального отображения сегмента СА. ТИМ (мм) определяли как расстояние между первой (tunica intima) и второй эхогенной линией (tunica adventicia) на дальней стенке лоцируемого сосуда. Рассчитывали среднее арифметическое значение ТИМ<sub>ср</sub> и учитывали максимальное значение ТИМ<sub>макс</sub> с каждой стороны. Критерием утолщения комплекса интима-медиа являлась ТИМ  $\geq 0,9$  мм. Атеросклеротическое поражение СА регистрировали при обнаружении АТБ в местах доступных визуализации. Критерием наличия АТБ СА являлось локальное утолщение ТИМ СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или более чем 1,5 мм с протрузией в

сторону просвета сосуда [207; 208]. Динамика АСА оценивалась по факту появления новых АТБ СА.

### **2.3.2. Исследование кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии**

Всем пациентам исходно и после 18 месяцев лечения для исследования ККА выполнена МСКТ (лаборатория лучевой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – д-р мед. наук А. В. Смирнов) (Рисунок 5). Исследование проведено одной группой специалистов. Использовался 32-спиральный КТ-сканер (GE Light Speed VST Pro 32, США). Во время сканирования пациент находился в положении лежа на спине. Диапазон сканирования начинался на уровне дуги аорты и заканчивался на 1–5 мм ниже диафрагмы. При исследовании коронарных артерий методом МСКТ использованы следующие параметры: время вращения трубки 0,35 сек; толщина среза 2,5 мм; напряжение на трубке 120 кВ; ток трубки 450 мА; проспективная синхронизация с ЭКГ с задержкой срабатывания 70% от интервала R-R. Во время сканирования пациентов просили задержать дыхание. Срезы с артефактами от движения, дыхания и не синхронизированные с ЭКГ исключались из дальнейшего анализа. Значения КИ (Ед), массы коронарного кальция (Са масса, мг), объема коронарного кальция (Са объем, мм<sup>3</sup>) рассчитаны стандартными методами с использованием выделенной рабочей станции (GE Windows Advantage, v.4.5) [209]. Учитывалась сумма значений показателей ККА от каждого участка поражения во всех коронарных артериях. Для определения коронарного возраста и сопоставления полученного для каждого пациента значения КИ с половозрастными референсными значениями использовали калькуляторы на веб-сайте исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

### **2.3.3. Исследование липидного профиля**

Определение уровня липидов крови проводилось всем пациентам исходно, через 6 и 18 месяцев лечения (биохимическая лаборатория ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, зав. лабораторией – канд. биол. наук Л. Н. Кашникова) (Рисунок

5). Концентрацию ОХС и ТГ в крови определяли колориметрически, ХС ЛНП – гомогенным энзиматическим колориметрическим методом, ХС ЛВП – количественным фотометрическим методом (Roche, Швейцария). Индекс атерогенности рассчитан по формуле:  $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$ . Состояние дислипидемии регистрировали при отклонении значений какого-либо липидного параметра от уровня, рекомендованного для российской популяции [206]. Индивидуальные оптимальные значения липидных параметров определялись для каждого пациента с учетом суммарного ССР, согласно национальным рекомендациям (Таблица 4) [206].

**Таблица 4** – Рекомендованные индивидуальные оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска

<i>Липидные параметры (ммоль/л)</i>	<i>Низкий риск (в популяции)</i>	<i>Умеренный риск</i>	<i>Высокий риск</i>	<i>Очень высокий риск</i>
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛНП	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ТГ	< 1,7			
ХС ЛВП	Мужчины > 1,0; Женщины > 1,2			

*Примечание:* ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП холестерин липопротеидов высокой плотности.

#### **2.4. Методы статистической обработки результатов исследования**

Статистический анализ результатов проводили с помощью SPSS 15. Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы с интерквартильным размахом (25 и 75 перцентили). Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрические критерии Манна – Уитни или Краскела – Уоллеса. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки), использовался критерий Вилкоксона. При сравнении между группами частот дискретных параметров пользовались критерием  $\chi^2$  «хи-квадрат». Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ . Для выделения предикторов прогрессирования АСА применялась пошаговая логистическая ре-



грессия методом Вальда. Для показателей липидного спектра, DAS28 (СОЭ), уровня СРБ рассчитано среднее арифметическое от их значений, полученных на момент включения в исследование, через 6 и 18 месяцев лечения:

$$(\text{Показатель}_{\text{исходно}} + \text{Показатель}_{6 \text{ месяцев}} + \text{Показатель}_{18 \text{ месяцев}}) / 3.$$

Для оценки прогрессирования ККА использовались следующие методы:

1) разница между показателем КИ в динамике и исходно ( $\Delta$ КИ):  $[\text{КИ}_{\text{в динамике}} - \text{КИ}_{\text{исходно}}]$ ;

2) процент изменения КИ:  $[(\text{КИ}_{\text{в динамике}} - \text{КИ}_{\text{исходно}}) / \text{КИ}_{\text{исходно}} \times 100\%]$ ;

3) метод Хокансона (метод «SQRT»):  $[\sqrt{\text{Са объем}_{\text{в динамике}}} - \sqrt{\text{Са объем}_{\text{исходно}}}]$ ,  
разница квадратных корней с референсным значением  $> 2,5 \text{ мм}^3$  [210];

4) метод Севрюкова: для пациентов с ККА на момент включения в исследование, наименьшее статистически значимое изменение КИ  $[\pm 4,93 \times \sqrt{\text{КИ}_{\text{исходно}}}]$ , для пациентов без исходного ККА,  $\text{КИ} > 11,6 \text{ Ед}$  [211];

5) среднегодовое изменение КИ:  $[(\text{КИ}_{\text{в динамике}} - \text{КИ}_{\text{исходно}}) / \text{время между первым и вторым сканированием (1,5 года)}]$ .

Для оценки динамики ТИМ использовался следующий метод: разница между показателем ТИМ в динамике и исходно ( $\Delta$ ТИМ):  $[\text{ТИМ}_{\text{в динамике}} - \text{ТИМ}_{\text{исходно}}]$ .

Для оценки прогрессирования АСА использовался следующий метод: разница между количеством АТБ СА в динамике и исходно ( $\Delta$  количества АТБ СА):  $[\text{количество АТБ СА}_{\text{в динамике}} - \text{количество АТБ СА}_{\text{исходно}}]$ .

Для оценки динамики параметров липидного профиля использовались следующие методы:

1) разница между значениями липидного параметра в динамике и исходно ( $\Delta$  значения липидного параметра):  $[\text{значение липидного параметра}_{\text{в динамике}} - \text{значение липидного параметра}_{\text{исходно}}]$ ;

2) процент изменения значения липидного параметра:  $[(\text{значение липидного параметра}_{\text{в динамике}} - \text{значение липидного параметра}_{\text{исходно}}) / \text{значение липидного параметра}_{\text{исходно}} \times 100\%]$ .

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и проводимая терапия

Исходно у больных ранним РА выявлена высокая частота АГ, повышенной массы тела, абдоминального ожирения, дислипидемии (Таблица 5). Большинство женщин (70%) находились в периоде постменопаузы. У большинства пациентов (68,9%) проводилась терапия сердечно-сосудистыми препаратами (Таблица 5). Через 18 месяцев лечения зарегистрировано достоверное увеличение индекса массы тела ( $p < 0,05$ ). Значимого изменения уровня артериального давления в динамике не зарегистрировано. Из 46 пациентов с АГ целевой уровень артериального давления достигнут у 19 (41,3%). Количество активных курильщиков на протяжении исследования не изменялось.

**Таблица 5** – Традиционные факторы риска и сердечно-сосудистые заболевания, выявленные на момент включения в исследование (n = 74)

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	29 (39,2)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), Me [ИР]	25,9 [22,8; 30,8]
Абдоминальное ожирение, n (%)	49 (66,2)
Менопауза, n (%)	38/54 (70,4)
Курение, n (%)	15 (20,3)
САД (ммНг), Me [ИР]	123 [110; 140]
ДАД (ммНг), Me [ИР]	80 [70; 85]
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (62,2)
Дислипидемия, n (%)	46 (62,2)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	5 (6,8)
ИБС, n (%)	12 (16,2)
ИМ в анамнезе, n (%)	2 (2,7)
ОНМК/ТИА, n (%)	0 (0,0)
ХБП 3-й стадии и более (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	0 (0,0)

## Продолжение таблицы 5

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Сердечно-сосудистая терапия, n (%):	51 (68,9)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	23 (45,1)
Антагонисты рецепторов ангиотензина 2, n (%)	8 (15,7)
$\beta$ -блокаторы, n (%)	37 (72,5)
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n (%)	13 (25,5)
Диуретики, n (%)	8 (15,7)

*Примечание:* ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Терапия статинами на момент включения в исследование проводилась у 4 (5,4%) пациентов. После оценки ССР терапия статинами была рекомендована 63,5% больным ранним РА (47 пациентов с высоким и очень высоким ССР). В течение первых 6 месяцев наблюдения статины принимали 25 (33,8%) включенных в исследование больных РА (Таблица 6). С 6 месяца лечения количество пациентов, принимающих статины, увеличилось до 34 (46%) человек. Через 18 месяцев из 47 пациентов, кому был рекомендован прием статинов, 15 (32%) пациентов с РА их не принимали.

**Таблица 6** – Терапия статинами, проводимая у больных ранним РА

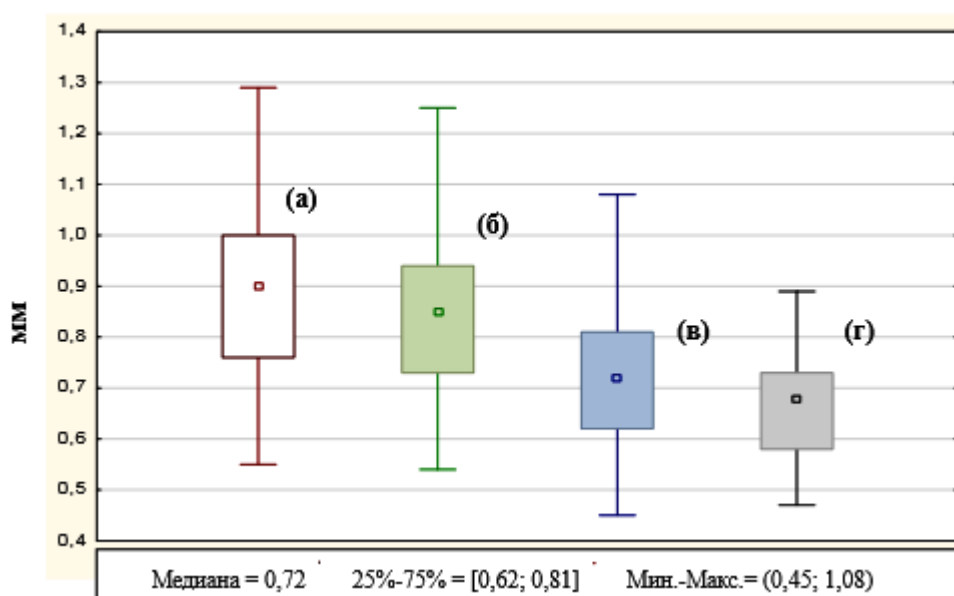
	<i>С момента включения в исследование по 6-й месяц</i>	<i>С 6-го по 18-й месяц</i>
Пациенты, принимающие статины, n (%)	25 (33,8)	34 (46,0)
Аторвастатин, n (%)	17 (23,0)	19 (25,7)
Аторвастатин (мг/сут), Ме [ИР]	10 [10; 20]	10 [10; 20]
Розувастатин, n (%)	7 (9,5)	15 (20,3)
Розувастатин (мг/сут), Ме [ИР]	10 [10; 10]	10 [5; 10]

*Примечание:* РА – ревматоидный артрит; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах.

### 3.2. Результаты дуплексного сканирования сонных и исследования кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии, проведенных у больных ранним ревматоидным артритом до назначения терапии базисными противоревматическими препаратами

#### 3.2.1. Атеросклероз сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом до назначения терапии базисными противоревматическими препаратами

Исходно среди больных ранним РА медиана ТИМ находилась на верхней границе нормальных значений (Рисунок 6).



Примечание: (а) - ТИМмакс слева; (б) - ТИМмакс справа; (в) - ТИМср слева; (г) - ТИМср справа.

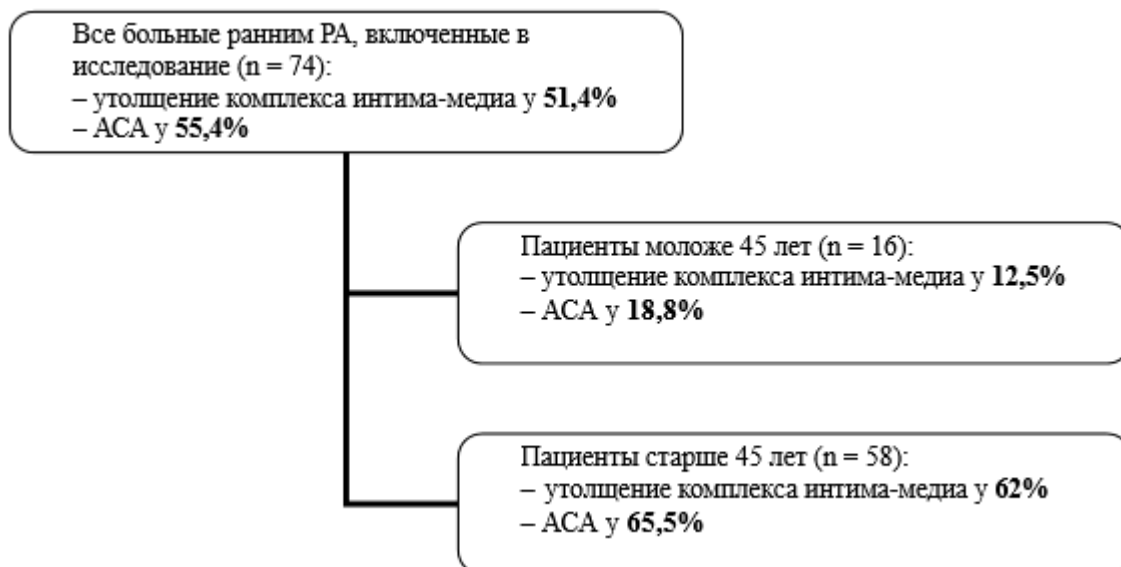
**Рисунок 6** – ТИМ у больных ранним РА до начала противоревматической терапии (n = 74)

Среди включенных в исследование больных ранним РА утолщение комплекса интима-медиа СА выявлено у 38 (51,4%) пациентов, из них двое были моложе 45 лет, АСА – у 41 (55,4%) пациента, трое – моложе 45 лет (Рисунок 7). Случаев АСА со стенозированием просвета артерии на 50% и более не зарегистрировано.

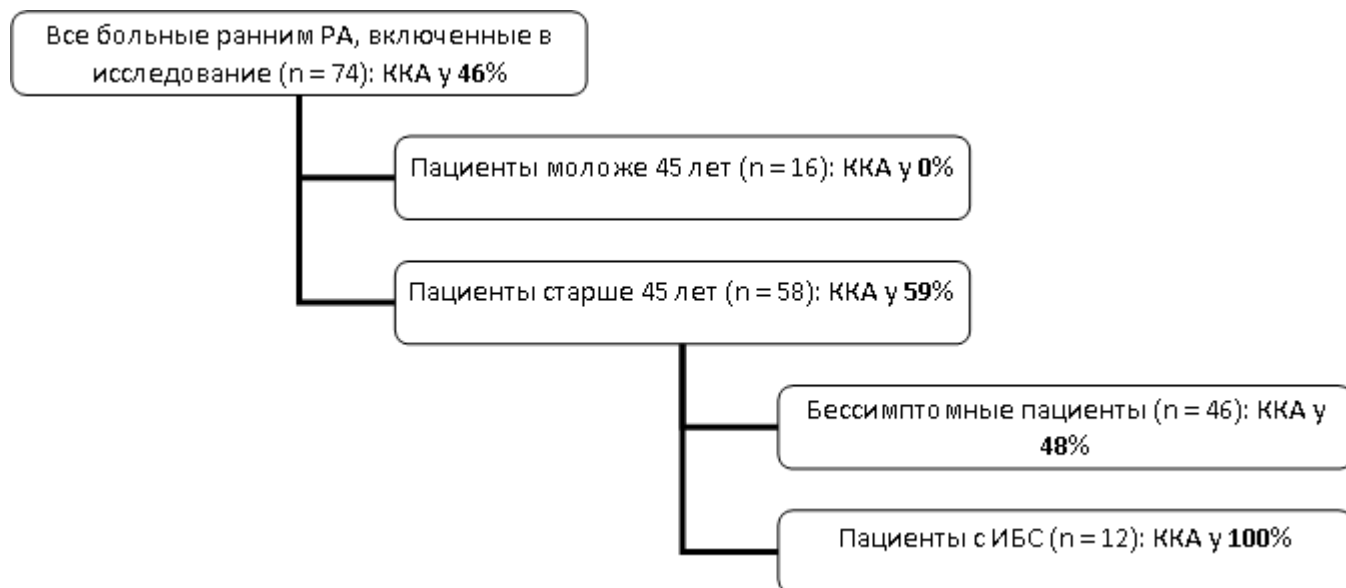
#### 3.2.2. Кальциноз коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом до назначения терапии базисными противоревматическими препаратами

Среди включенных в исследование пациентов с ранним РА (n = 74) ККА

был обнаружен у 34 (46%) больных. Ни у одного пациента моложе 45 лет ( $n = 16$ ) ККА не выявлено. Доля пациентов с  $KI > 0$  среди больных РА старше 45 лет составила 59% ( $n = 58$ , возраст 57 [53; 62] лет, РФ позитивность – 88%). Среди пациентов с РА без ИБС (бессимптомные) частота ККА составила 48%, у пациентов с ИБС – 100% (Рисунок 8).



**Рисунок 7** – Частота утолщения комплекса интима-медиа СА у больных ранним РА до начала противоревматической терапии



**Рисунок 8** – Частота ККА у больных ранним РА до начала противоревматической терапии

Среди больных ранним РА с исходным ККА у 25 (73,5%) пациентов КИ был выше 75 перцентиля половозрастных референсных значений в общей популяции, у 8 (23,5%) – более 300 Ед. У пациентов с ИБС коронарный возраст был выше, чем у бессимптомных пациентов с ККА ( $p < 0,05$ ). В обеих подгруппах коронарный возраст достоверно превышал фактический ( $p < 0,05$ ) (Таблица 7).

**Таблица 7** – Коронарный возраст у больных ранним РА старше 45 лет в зависимости от наличия ИБС ( $n = 34$ )

Показатель	Бессимптомные пациенты с исходным ККА ( $n = 22$ )	Пациенты с ККА и ИБС ( $n = 12$ )	$P$
КИ > 75 перцентиля половозрастных референсных значений в общей популяции, $n$ (%)	16 (73)	9 (75)	$p > 0,05$
КИ > 90 перцентиля половозрастных референсных значений в общей популяции, $n$ (%)	7 (32)	5 (42)	$p > 0,05$
<b>Различия коронарного и фактического возраста (годы), Me [ИР]</b>	<b>9 [2;22]</b>	<b>12 [0;29]</b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>

*Примечание:* ККА – кальциноз коронарных артерий; РА – ревматоидный артрит; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КИ – коронарный кальциевый индекс, Me – медиана; ИР – интерквартильный размах; Са объем – объем кальция, Са масса – масса кальция.

### **3.2.3. Влияние результатов дуплексного сканирования сонных артерий и оценки кальциноза коронарных артерий на стратификацию сердечно-сосудистого риска у больных ранним ревматоидным артритом**

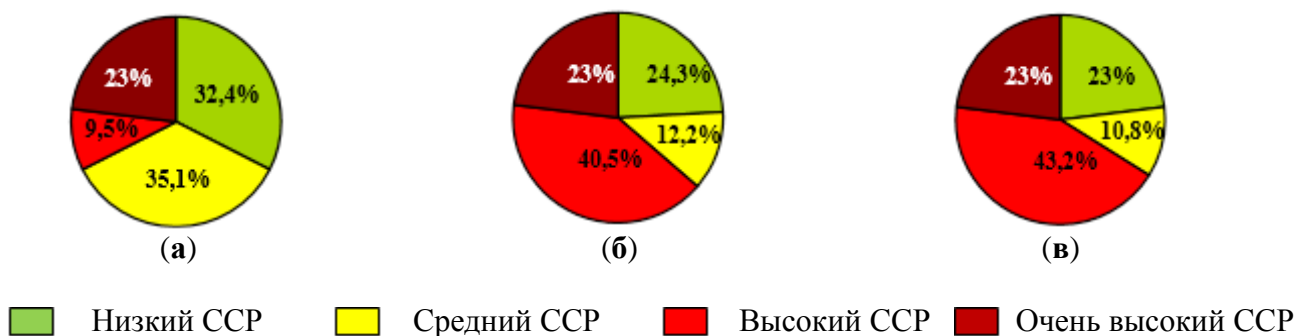
После расчета ССР по шкале SCORE (ХС ЛВП), внесения поправочного коэффициента 1,5 (mSCORE) и учета анамнеза ИБС, сахарного диабета, большинство (67,5%) включенных в исследование пациентов с ранним РА отнесены к категории низкого и среднего ССР (Таблица 8, Рисунок 9а). Последующий учет результатов дуплексного сканирования СА привел к тому, что 23 (31%) пациента были переведены в категорию высокого ССР (Рисунки 9б, 10 и 11а). Результаты оценки наличия и выраженности ККА позволили дополнительно выявить 2 (2,7%) пациентов с высоким ССР (Таблица 8, Рисунки 9в, 11б). Учет результатов дуплексного сканирования СА и исследования ККА методом МСКТ привел к тому, что 25 пациентов были переведены в категорию высокого ССР (Таблица 8, Рисунок 9). Таким образом, после применения шкалы mSCORE и учета анамнеза

(ИБС, сахарного диабета) ССР был недооценен в 34% случаев. Среди пациентов без ССЗ применение шкалы mSCORE недооценило ССР в 44% случаев (у 25 из 57 пациентов). Проведение дуплексного сканирования СА и исследования ККА методом МСКТ привело к увеличению в 6 раз доли пациентов с абсолютными показаниями к назначению статинов (5/7 и 30/32 пациентов до и после обследования, соответственно).

**Таблица 8** – Результаты стратификации ССР у больных ранним РА (n = 74)

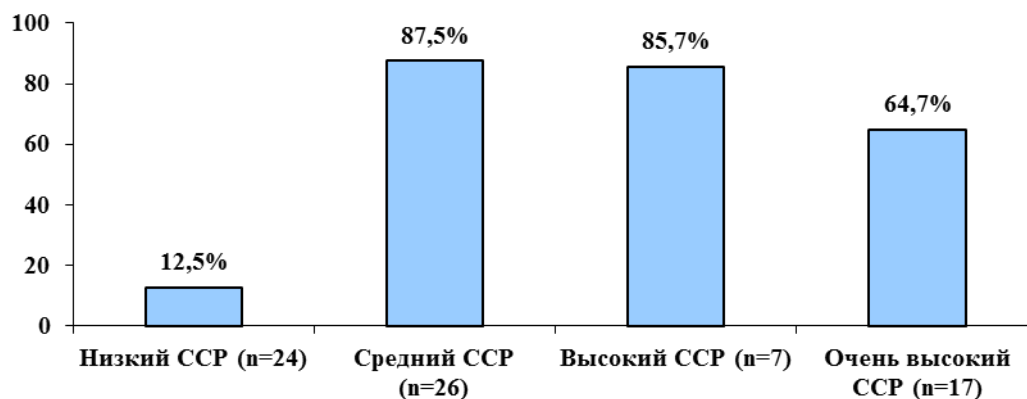
Категории ССР	Расчет ССР по шкале mSCORE с учетом анамнеза	После внесения поправки на АСА	После внесения поправки на АСА и ККА
Меньше 1%, n (%)	24 (32,4)	18 (24,3)	17 (23,0)
1-5%, n (%)	26 (35,1)	9 (12,2)	8 (10,8)
5-10%, n (%)	7 (9,5)	30 (40,5)	32 (43,2)
Более 10%, n (%)	17 (23,0)	17 (23,0)	17 (23,0)

*Примечание:* ССР – сердечно-сосудистый риск; РА – ревматоидный артрит; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АСА – атеросклероз сонных артерий; ККА – кальциноз коронарных артерий.



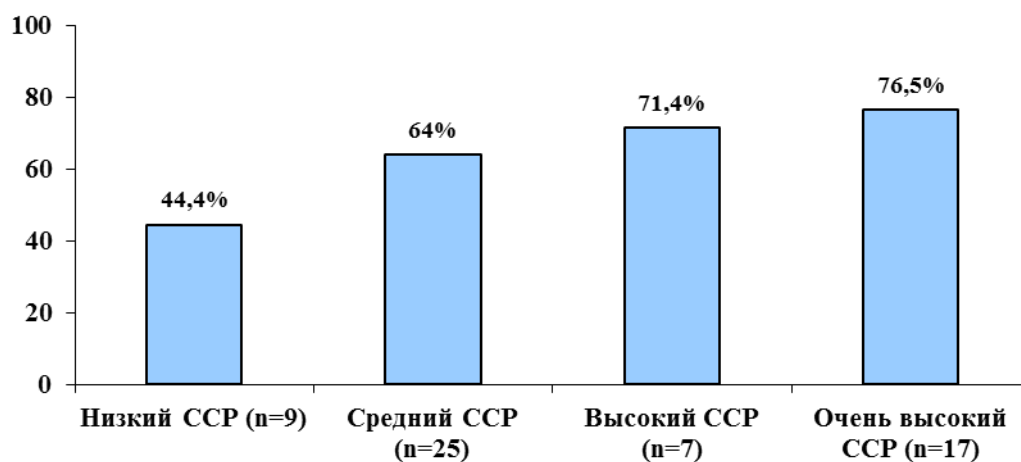
*Примечание:* (а) mSCORE и анамнез; (б) - после поправки на АСА; (в) - после поправки на ККА

**Рисунок 9** – Результаты стратификации ССР у больных ранним РА до начала противоревматического лечения (n = 74)



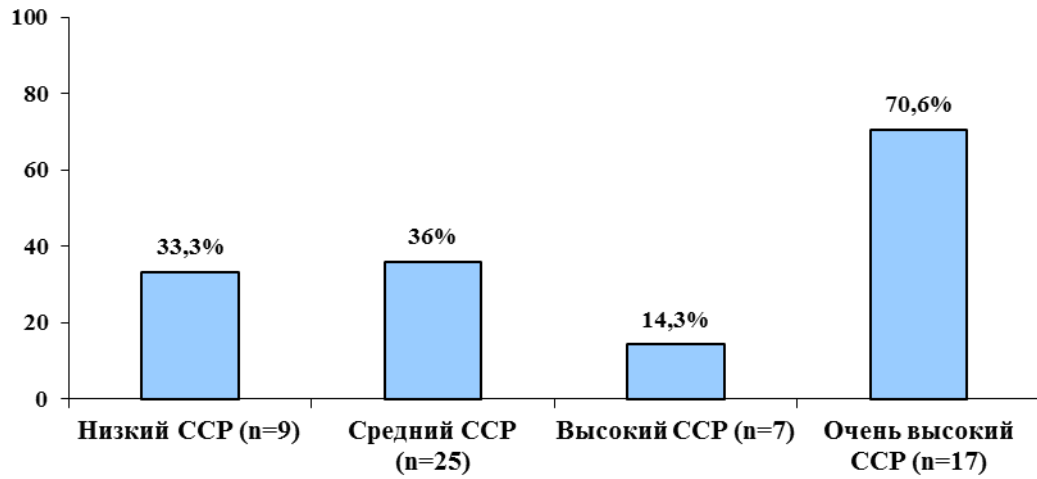
**Рисунок 10** – Частота АСА у больных ранним РА в зависимости от категории ССР, оцененной по шкале mSCORE и с учетом анамнеза (n = 74)

Частота выявления высокого ССР у больных ранним РА старше 45 лет при дуплексном сканировании СА была выше, чем при исследовании ККА методом МСКТ (Рисунок 11). Однако эти различия не преодолели порога статистической значимости ( $p = 0,059$ ).



(а)





(б)

*Примечание: (а) - частота АСА; (б) - частота выраженного ККА*

**Рисунок 11** – Частота АСА и выраженного ККА у больных ранним РА старше 45 лет в зависимости от категории ССР, оцененной по шкале mSCORE и с учетом анамнеза (n = 58)

### 3.3. Динамика изменения показателей дуплексного сканирования сонных артерий и кальциноза коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом по итогам противоревматической терапии, проводимой по принципу «лечение до достижения цели» в течение 18 месяцев

#### 3.3.1. Динамика изменения толщины комплекса интима-медиа и атеросклероза сонных артерий

Через 18 месяцев лечения значимого изменения ТИМ не выявлено (Таблица 9). Среди 33 больных ранним РА, не имевших признаков АСА на момент включения, у 8 (24,2%) пациентов были выявлены АТБ ( $p < 0,05$ ).

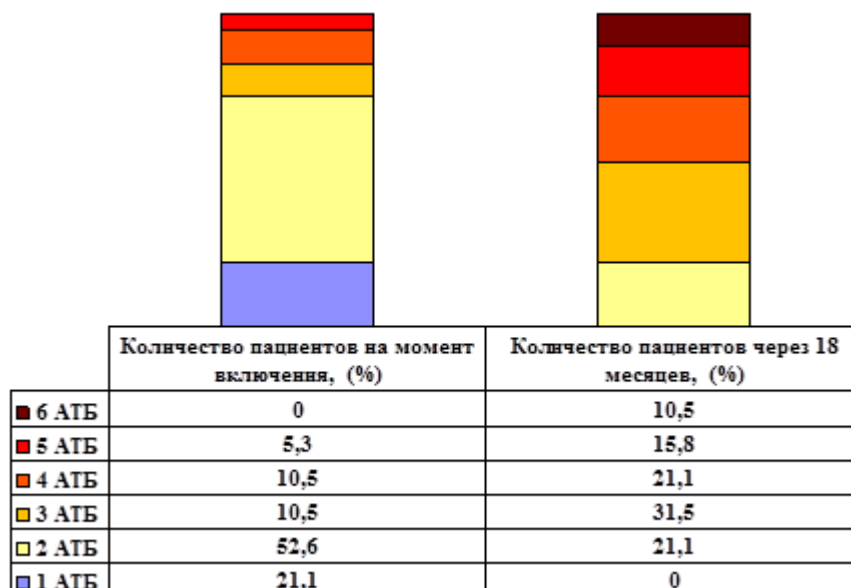
**Таблица 9** – Результаты дуплексного сканирования СА исходно и после 18 месяцев лечения

	<i>Исходно</i>	<i>Через 18 мес.</i>	<i>P</i>
ТИМ максимальная справа (мм), Ме [ИР]	0,85 [0,73; 0,94]	0,85 [0,72; 0,93]	$p > 0,05$
ТИМ максимальная слева (мм), Ме [ИР]	0,90 [0,76; 1,00]	0,88 [0,76; 1,00]	$p > 0,05$
Утолщение комплекса интима-медиа, n (%)	38 (51,4)	35 (47,3)	$p > 0,05$
<b>Пациенты с АСА, n (%)</b>	<b>41 (55,4)</b>	<b>49 (66,2)</b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
<b>Кол-во АТБ у пациентов с исходным АСА, Ме [ИР]</b>	<b>2 [2; 3]</b>	<b>3 [2; 4]</b>	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>

*Примечание:* СА – сонные артерии; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах; АСА – атеросклероз сонных артерий; АТБ – атеросклеротическая бляшка.

Через 18 месяцев противоревматической терапии среди больных ранним РА с исходным АСА ( $n = 41$ ) зарегистрировано увеличение количества АТБ у 19 (46,3%) пациентов, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 12).

Выявлена положительная корреляция между  $\Delta$  количества АТБ и исходным КИ ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,01$ ),  $\Delta$ КИ и исходным количеством АТБ СА ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ );  $\Delta$ количества АТБ СА и  $\Delta$ КИ ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$ ).



**Рисунок 12** – Динамика изменения количества АТБ среди пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий (n = 19)

### 3.3.2. Динамика изменения показателей кальциноза коронарных артерий

Через 18 месяцев противоревматической терапии среди включенных в исследование пациентов зарегистрировано достоверное увеличение значений КИ, Са массы, Са объема ( $p < 0,01$ ). Среди пациентов моложе 45 лет не было выявлено ни одного случая ККА. У 4 (16,7%) из 24 пациентов старше 45 лет без исходного ККА через 18 месяцев выявлен ККА. Показатели ККА увеличились как у бессимптомных пациентов с исходным ККА (n = 22), так и у больных ИБС (n = 12) (Таблица 10).

**Таблица 10** – Изменение показателей ККА у пациентов старше 45 лет с исходным ККА

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

*Примечание:* ККА – кальциноз коронарных артерий; РА – ревматоидный артрит; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КИ – коронарный кальциевый индекс, Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах; Са объем – объем кальция, Са масса – масса кальция; \* – различие между значениями на момент включения в исследование и через 18 месяцев после начала лечения с достоверностью  $p < 0,05$ ; \*\* – различие между значениями на момент включения в исследование и после 18 месяцев лечения с достоверностью  $p < 0,01$ .

Среди 34 больных ранним РА с исходным ККА увеличение показателей кальциноза выявлено у 28 (82,4%) пациентов: среди бессимптомных пациентов – у 19 (86,4%), среди пациентов с ИБС – у 9 (75%) (Рисунок 13).

Среди пациентов с исходным ККА и  $\Delta\text{КИ} > 0$  ( $n = 28$ ) среднегодовое увеличение КИ в целом составило 21,3 Ед (13,3 Ед для женщин, 58,0 Ед для мужчин), процент среднегодового прироста КИ в целом составил 20,0% (19,8% для женщин, 37,0% для мужчин). В исследовании MESA среднегодовой прирост КИ в общей популяции среди женщин составил 14 Ед, среди мужчин – 21 Ед [213]. Среди больных ранним РА и исходным ККА у 16 пациентов (57,1%)  $\Delta\text{КИ}$  превысила уровень среднегодового прироста КИ в общей популяции (MESA).



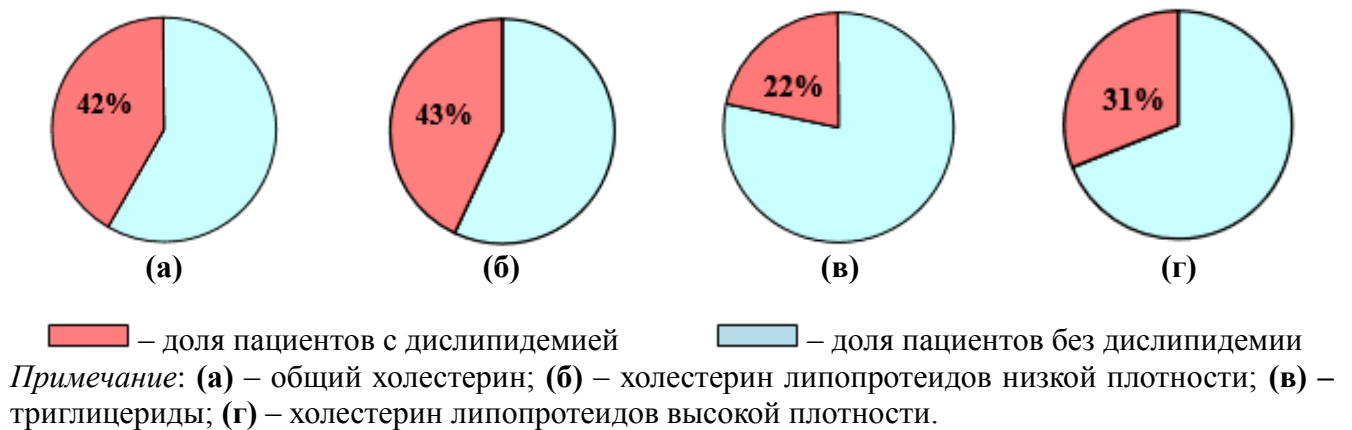
**Рисунок 13** – Частота прогрессирования ККА у больных ранним РА

Среди пациентов с исходным ККА ( $n = 34$ ) достоверное увеличение Са объема в соответствии с методом Хокансона встречалось у 3 пациентов (8,8%). Среди 4 больных ранним РА с вновь выявленным ККА значимое увеличение КИ по методу Севрюкова выявлено у 1 пациента, среди 34 больных ранним РА с исходным ККА – у 10 пациентов (29,4%).

### 3.4. Динамика изменения липидного профиля у больных ранним ревматоидным артритом на протяжении 18 месяцев противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели»

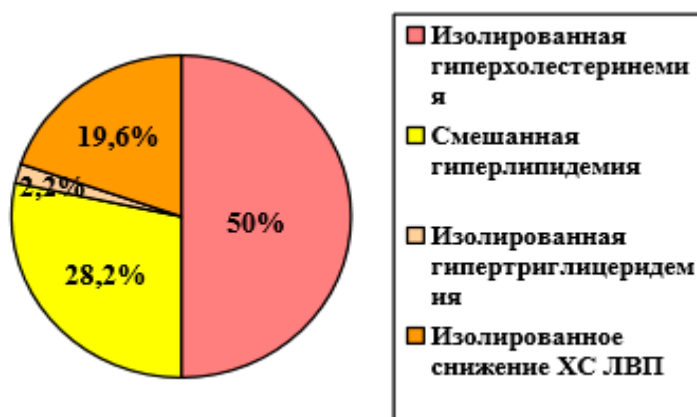
#### 3.4.1. Характеристика липидного профиля у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противоревматических препаратов

Исходно среди включенных в исследование больных ранним РА повышение уровня ОХС выявлено у 31 (42%) пациента, гипертриглицеридемия – у 16 (22%), повышение уровня ХС ЛНП – у 32 (43%), снижение ХС ЛВП – у 23 (31%) (Рисунок 14).



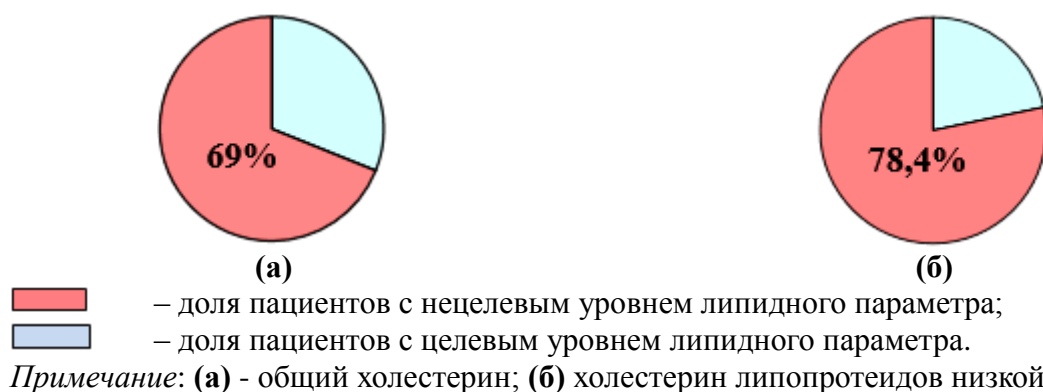
**Рисунок 14** – Частота дислипидемии среди больных ревматоидным артритом до начала проведения противоревматической терапии (n = 74)

Дислипидемия наблюдалась у 46 (62,2%) пациентов, из них изолированная гиперхолестеринемия – у 23 (50,0%) пациентов, смешанная гиперлипидемия – у 13 (28,2%), изолированная гипертриглицеридемия – у 1 (2,2%), изолированное снижение уровня ХС ЛВП – у 9 (19,6%) (Рисунок 15).



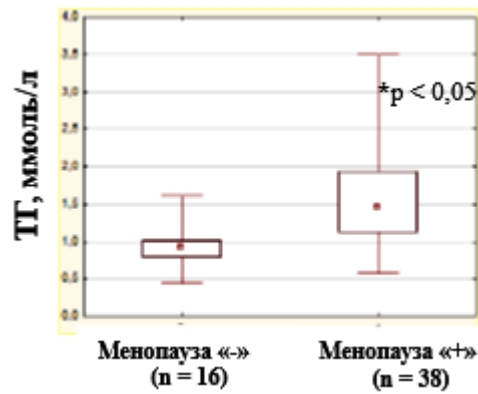
**Рисунок 15** – Распределение клинических видов дислипидемии у больных ранним ревматоидным артритом (n = 46)

Исходно у большинства включенных в исследование пациентов уровень ОХС и ХС ЛНП превышал индивидуальные оптимальные значения (Рисунок 16). Только у 9 (12%) пациентов все липидные параметры (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП) находились в диапазоне рекомендованных значений.



**Рисунок 16** – Частота нецелевого уровня липидных параметров среди больных ранним ревматоидным артритом до начала противоревматической терапии (n = 74)

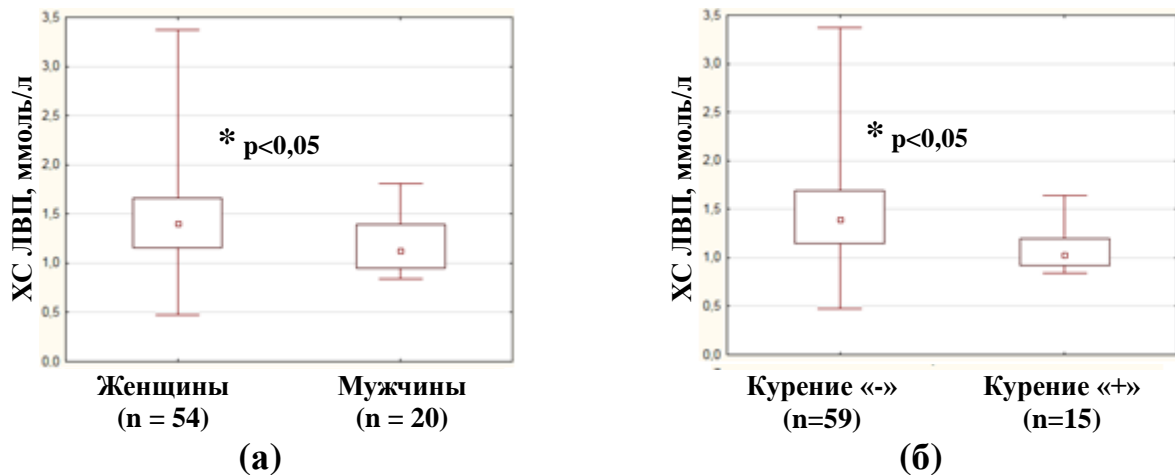
Исходно показатели липидного спектра крови коррелировали с другими ТФР ССЗ. Так, уровень ТГ был выше у женщин с менопаузой ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 17), положительно коррелировал с возрастом ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом массы тела ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ).



Примечание: □ медиана, □ 25–75%, I мин. – макс.

**Рисунок 17** – Уровень ТГ у женщин с ранним РА в зависимости от наличия менопаузы (n = 54)

Более низкий уровень ХС ЛВП отмечался у мужчин, курильщиков и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ( $p < 0,05$ ). Индекс атерогенности положительно коррелировал с индексом массы тела ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) (Рисунок 18).



Примечание: (а) – уровень ХС ЛВП в зависимости от пола (б) – уровень ХС ЛВП в зависимости от анамнеза курения; □ медиана, □ 25–75%, I мин. – макс.

**Рисунок 18** – Уровень ХС ЛВП у больных ранним РА (n = 74) в зависимости от пола и анамнеза курения

Обнаружена связь между показателями липидного спектра крови и активностью РА. Исходно выявлена отрицательная корреляция уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и положительная корреляция индекса атерогенности с DAS28(СОЭ) и DAS28(СРБ), уровнем СРБ, НАQ (Таблица 11).

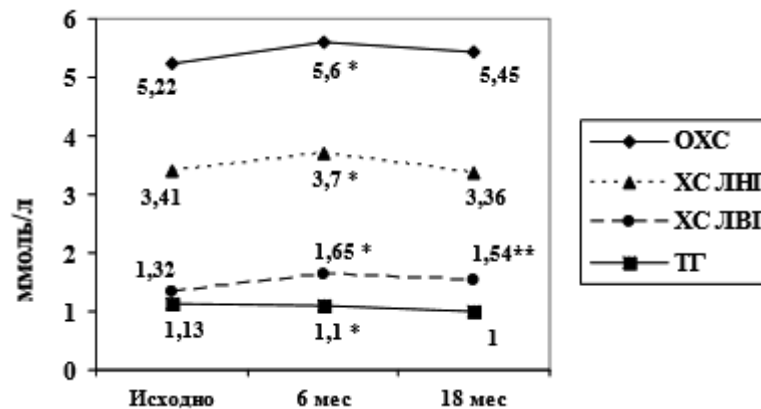
**Таблица 11** – Исходная корреляция между липидными параметрами и показателями активности РА

	Коэффициент корреляции (r)			
	DAS28(СОЭ)	DAS28(СРБ)	СРБ (мг/л)	HAQ (баллы)
ОХС (ммоль/л)	-0,2*	-0,4**	-0,3**	-0,4*
ХС ЛНП (ммоль/л)	–	-0,4**	-0,3*	–
ХС ЛВП (ммоль/л)	-0,4**	-0,4**	-0,3**	-0,6**
Индекс атерогенности	+0,3*	–	–	+0,6**

*Примечание:* ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; HAQ – Health Assessment Questionnaire (опросник оценки здоровья); \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

### 3.4.2. Динамика изменения показателей липидного спектра крови в течение 18 месяцев противоревматической терапии, проводимой по принципу «лечение до достижения цели», у больных ранним ревматоидным артритом

Через 6 месяцев после начала лечения отмечалось значимое повышение уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 19, Таблица 12).



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

**Рисунок 19** – Динамика липидных параметров на фоне противоревматического лечения ( $n = 74$ )

Медиана повышения ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и снижения индекса атерогенности составили 7%, 12,5%, 19,7% и 16% соответственно. При этом количество пациентов с рекомендованным уровнем ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП значимо не изме-



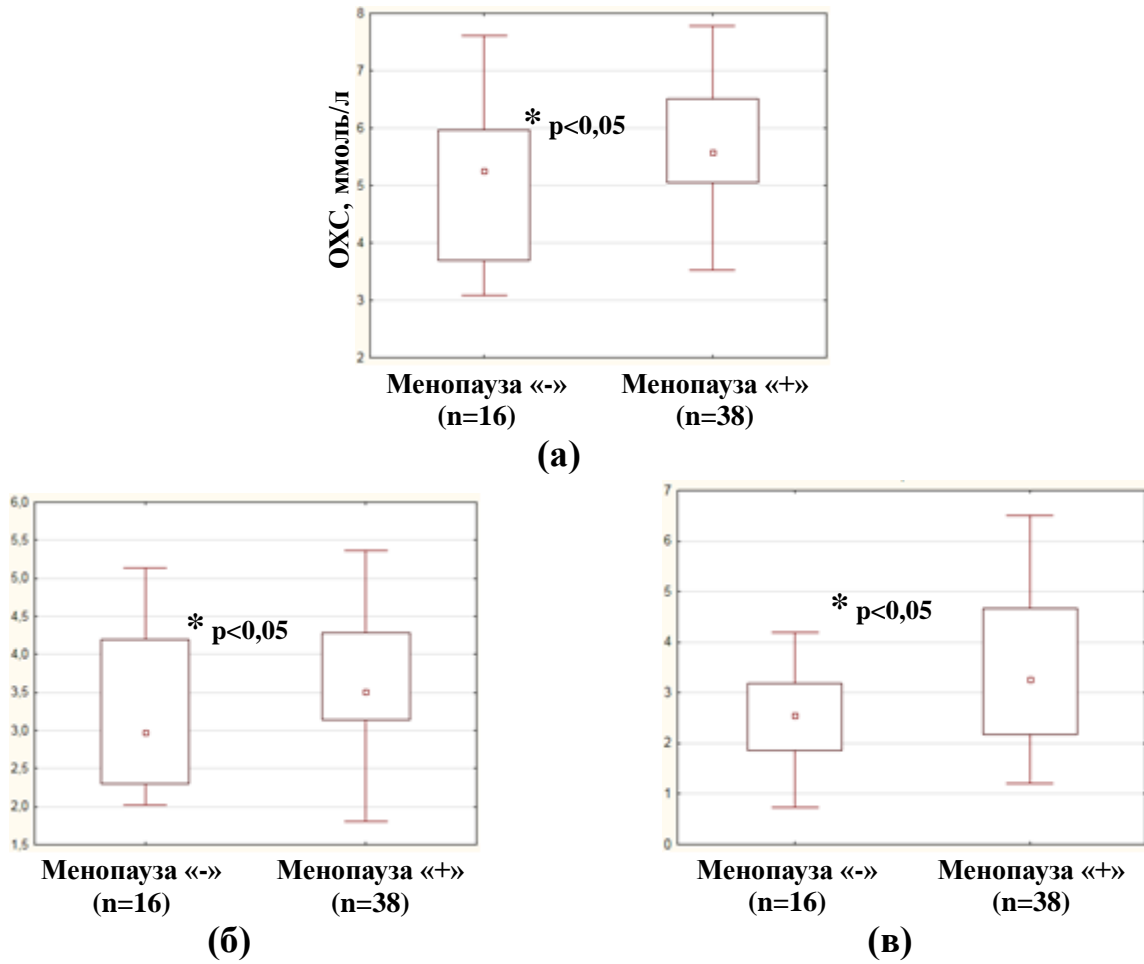
нилось. За период с 6-го по 18-й месяцы лечения достоверного изменения показателей липидного профиля (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, индекса атерогенности), как и количества пациентов с целевым уровнем липидных параметров, не выявлено. После 18 месяцев лечения отмечалось значимое повышение концентрации ХС ЛВП и снижение индекса атерогенности ( $p < 0,05$ ), по сравнению с исходным уровнем (Рисунок 19, Таблица 12).

**Таблица 12** – Динамика изменения показателей липидного статуса

Показатель	На момент включения в исследование	Через 6 месяцев лечения	Через 18 месяцев лечения
ОХС (ммоль/л), Ме [ИР]	5,22 [4,64; 6,00]	5,60 [4,94; 6,30]*	5,45 [4,82; 6,36]
Целевой уровень ОХС, n (%)	23 (31)	16 (21,6)	13 (17,6)
ТГ (ммоль/л), Ме [ИР]	1,13 [0,86; 1,62]	1,10 [0,77; 1,5]	1,00 [0,74; 1,55]
Нормальный уровень ТГ, n (%)	58 (78,4)	60 (81)	56 (75,7)
ХС ЛНП (ммоль/л), Ме [ИР]	3,41 [2,84; 4,14]	3,70 [3,00; 4,25]*	3,36 [2,85; 4,14]
Целевой уровень ХС ЛНП, n (%)	16 (21,6)	12 (16,2)	15 (20)
ХС ЛВП (ммоль/л), Ме [ИР]	1,32 [1,03; 1,62]	1,65 [1,21; 2,00]*	1,54 [1,25; 1,90]**
Нормальный уровень ХС ЛВП, n (%)	51 (69)	61 (82,4)	56 (75,7)
Индекс атерогенности, Ме [ИР]	2,94 [2,20; 4,20]	2,50 [1,70; 3,40]*	2,60 [1,80; 3,70]**
Все липидные параметры в диапазоне рекомендованных значений, n (%)	9 (12)	8 (10,8)	8 (10,8)

*Примечание:* ОХС – общий холестерин; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; \* – различие между значениями на момент включения в исследование и через 6 месяцев после начала лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* – различие между значениями на момент включения в исследование и после 18 месяцев лечения ( $p < 0,05$ ).

Через 6 месяцев помимо исходно выявленных связей между уровнем липидов и ТФР зарегистрированы новые. Так, добавилась связь менопаузы с более высоким уровнем ОХС, ХС ЛНП и индексом атерогенности ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 20).



*Примечание:* (а) - уровень ОХС в зависимости от наличия менопаузы; (б) - уровень ХС ЛНП в зависимости от наличия менопауз; (в) - индекс атерогенности в зависимости от наличия менопаузы; \* различие между значениями в зависимости от наличия менопаузы ( $p < 0,01$ );  $\square$  медиана;  $\square$  25–75%;  $\perp$  мин. – макс.

**Рисунок 20** – Значения показателей липидного профиля у женщин с ранним РА в зависимости от наличия менопаузы ( $n = 54$ )

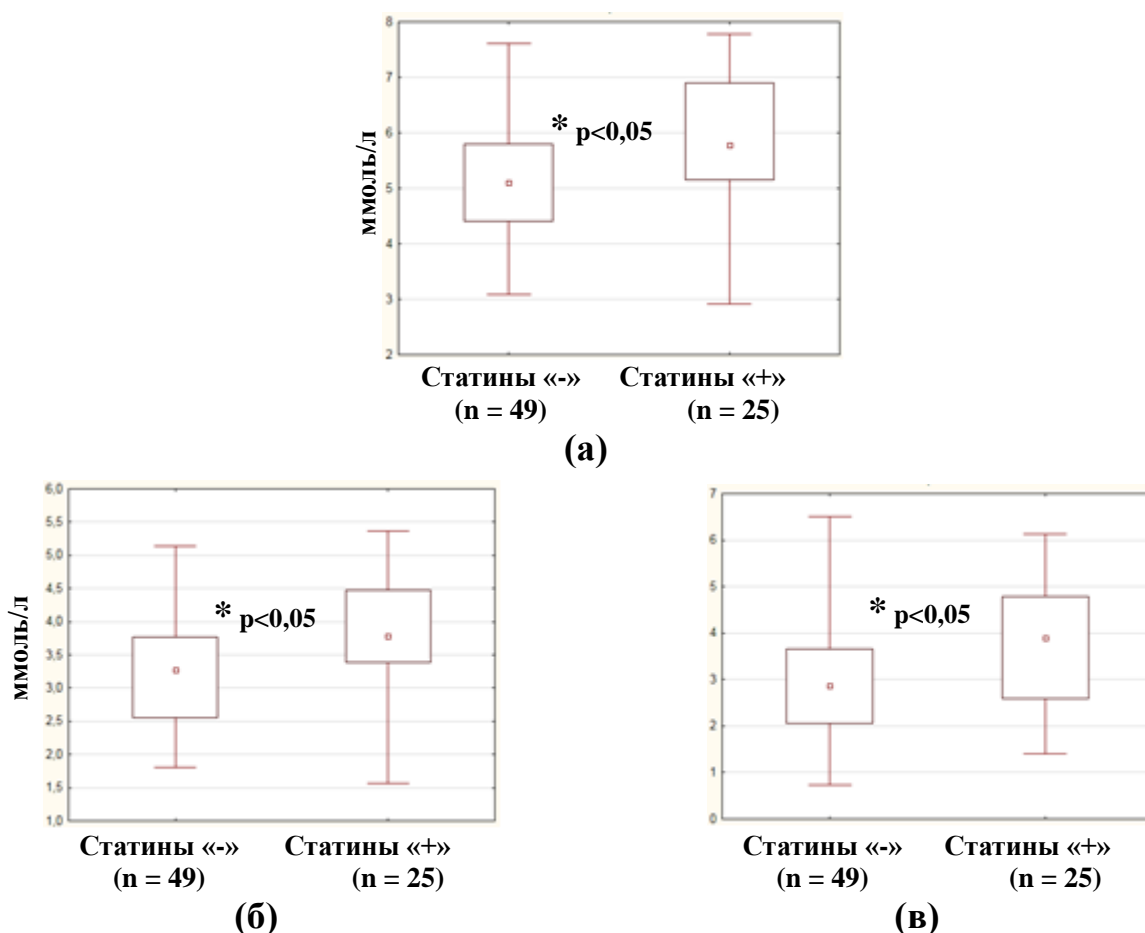
Уровень ДАД положительно коррелировал с концентрацией ТГ ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом атерогенности ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Индекс массы тела положительно коррелировал с уровнем ХС ЛНП ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательно с ХС ЛВП ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$ ). Корреляции между уровнем липидов и ТФР ССЗ, выявленные исходно и через 6 месяцев сохранялись и через 18 месяцев.

После 6 месяцев лечения  $\Delta$ СРБ отрицательно коррелировала с  $\Delta$ ОХС,  $\Delta$ ХС ЛНП,  $\Delta$ ХС ЛВП ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, более выраженное повышение уровня липидов в динамике наблюдалось при более интенсивном снижении концентрации СРБ. Через 6 и 18 месяцев после начала лечения выявлена положительная корреляция ТГ с  $\text{DAS28}(\text{COЭ})$  и  $\text{DAS28}(\text{СРБ})$ , СРБ, СОЭ ( $p < 0,05$ ). Через

18 месяцев уровень СРБ отрицательно коррелировал с ХС ЛВП ( $r = 0,3; p < 0,05$ ) и положительно с индексом атерогенности ( $r = 0,3; p < 0,01$ ).

### 3.4.3. Характеристика липидного спектра крови и динамика его изменения в течение 18 месяцев у больных ранним ревматоидным артритом в зависимости от наличия сопутствующей терапии статинами

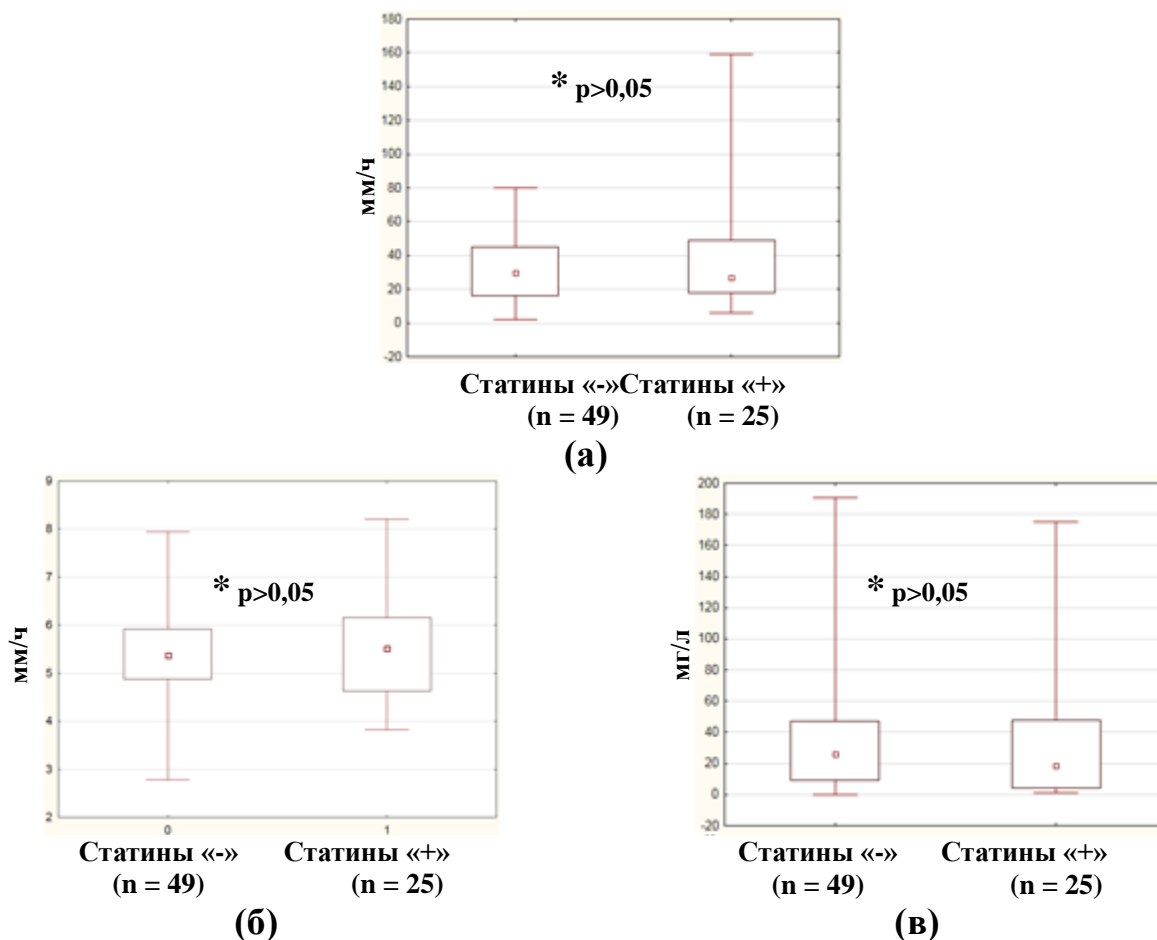
У пациентов, находящихся на терапии статинами в течение первых 6 месяцев наблюдения, исходный уровень ОХС, ХС ЛНП и индекс атерогенности, был выше, чем у тех, кто не получал гиполипидемической терапии ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 21).



Примечание: (а) - уровень ОХС; (б) - уровень ХС ЛНП; (в) - индекс атерогенности;  $\square$  медиана;  $\square$  25–75%;  $\perp$  мин. – макс.

**Рисунок 21** – Исходные значения показателей липидного профиля в зависимости от наличия терапии статинами в течение первых 6 месяцев наблюдения ( $n = 74$ )

Достоверных различий в исходном уровне показателей активности РА (DAS28(COЭ), COЭ, СРБ) между этими группами не выявлено (Рисунок 22).



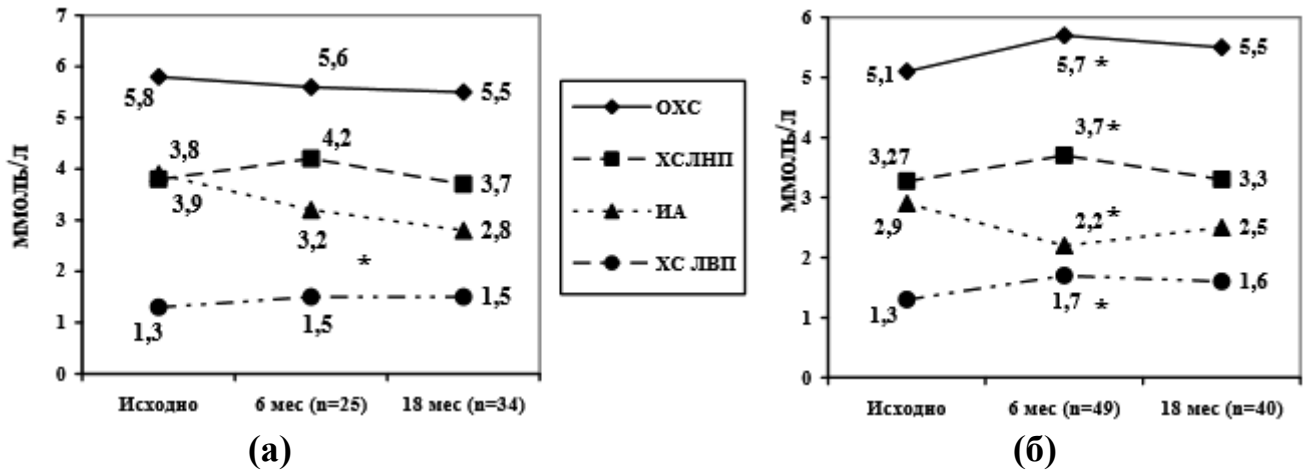
*Примечание:* (а) - уровень  $\text{CO}_2$ ; (б) - DAS28 ( $\text{CO}_2$ ); (в) - уровень СРБ;  $\square$  медиана;  $\square$  25–75%;  $\text{I}$  мин. – макс.

**Рисунок 22** – Исходные значения показателей активности РА в зависимости от наличия терапии статинами в течение первых 6 месяцев наблюдения (n = 74)

Через 6 месяцев концентрация ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП у пациентов, принимавших статины (n = 25), значимо не изменилась (Рисунок 23). В то же время при отсутствии гиполипидемической терапии (n = 49) уровень этих параметров достоверно увеличился ( $p < 0,05$ ) и сравнялся со значениями в группе статинов ( $p < 0,05$ ). Индекс атерогенности снизился в обеих группах ( $p < 0,05$ ). После 6 месяцев наблюдения количество пациентов, принимающих статины, увеличилось. Несмотря на это, за период с 6-го по 18-й месяцы уровень липидных параметров ни в одной из групп значимо не изменился.

Случаев устойчивого повышения уровня АЛТ, АСТ выше 3 верхних границ нормы на протяжении исследования не зарегистрировано (Таблица 13). Корреляции уровня АЛТ, АСТ с приемом статинов не выявлено. Случаев повышения

уровня креатинфосфокиназы выше верхней границы референсных значений на протяжении исследования не зарегистрировано.



*Примечание:* (а) - на фоне терапии статинами; (б) - терапия статинами не проводилась; данные представлены медианой значения показателей; РА – ревматоидный артрит; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИА – индекс атерогенности; \* – различие между значениями в зависимости от наличия терапии статинами ( $p < 0,05$ ).

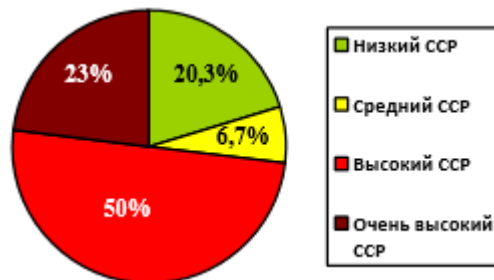
**Таблица 13** – Уровень АЛТ и АСТ на протяжении исследования у больных ранним ревматоидным артритом ( $n = 74$ ).

	На момент включения в исследование	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
АЛТ (ед/л), Ме [ИР]	15,7 [10,6–24,5]	21,6 [16,0–30,8]	21,0 [14,9–36,1]	19,5 [13,7–27,6]
АСТ (ед/л), Ме [ИР]	18,1 [14,6–23,1]	19,9 [17,7–25,8]	20,9 [17,1–28,0]	20,0 [17,5–25,0]

*Примечание:* АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; Ме – медиана, ИР – интерквартильный размах.

### 3.4.4. Оценка сердечно-сосудистого риска через 18 месяцев терапии

Повторная оценка ССР через 18 месяцев терапии выявила увеличение доли пациентов с высоким ССР на 6,8% ( $n = 5$ ) (Рисунок 24). Это было связано с возникновением новых случаев АСА, ККА и его прогрессированием.

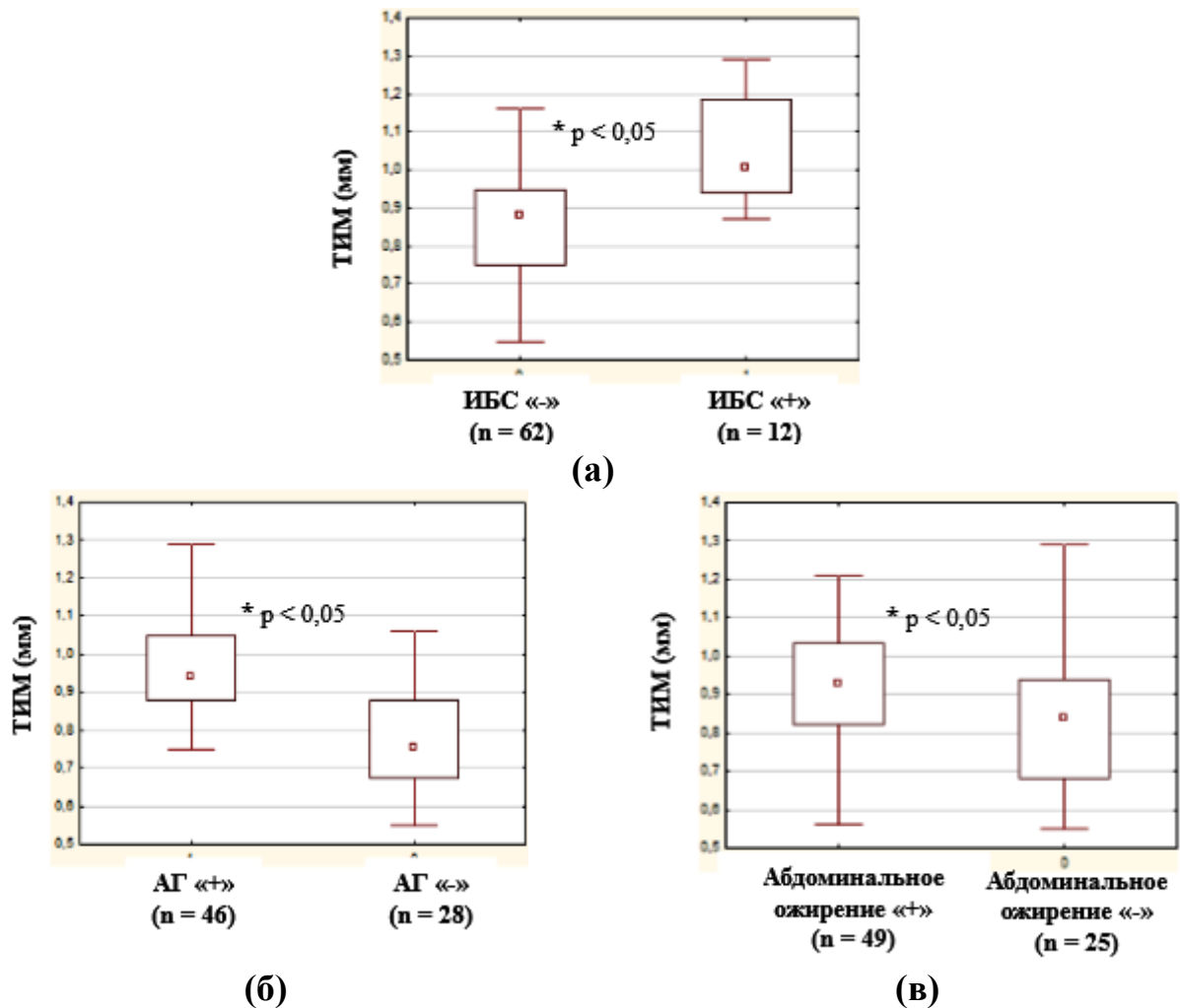


**Рисунок 24** – Результаты стратификации сердечно-сосудистого риска у больных ранним ревматоидным артритом через 18 месяцев лечения ( $n = 74$ )

### 3.5. Взаимосвязь прогрессирования атеросклероза сонных артерий и кальциноза коронарных артерий с традиционными факторами риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями, активностью ревматоидного артрита и видом проводимой противоревматической терапии

#### 3.5.1. Факторы, ассоциирующиеся с наличием атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом

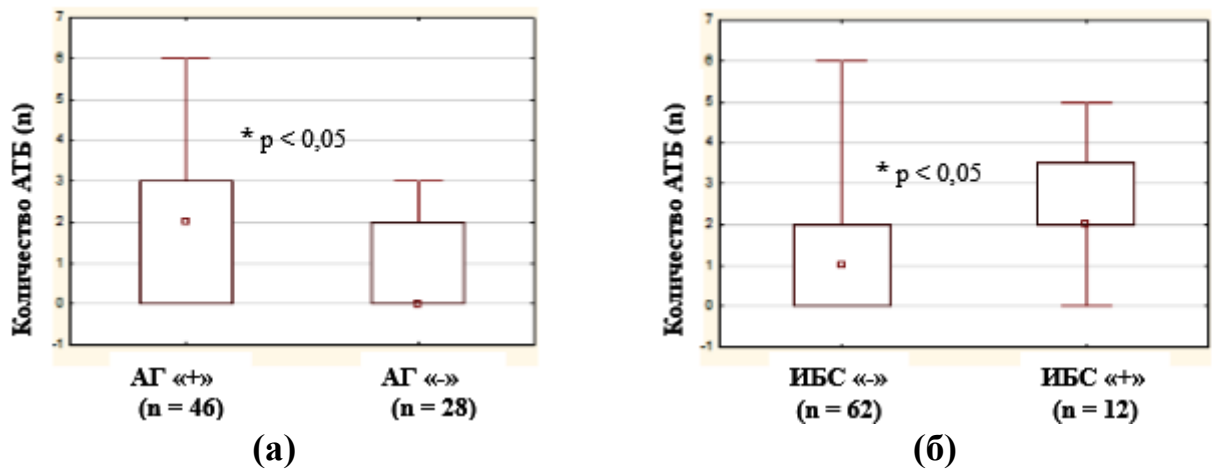
Исходно ТИМ положительно умеренно коррелировала с возрастом ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,01$ ), индексом массы тела ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$ ), САД ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ), ДАД ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ) и слабо – с параметрами липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛНП) ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Также ТИМ<sub>макс</sub> и ТИМ<sub>ср</sub> с обеих сторон была больше у пациентов с ИБС, АГ, абдоминальным ожирением ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 25, в качестве примера). Связи ТИМ с полом и курением не выявлено.



*Примечание:* (а) - величина ТИМ<sub>макс</sub> слева в зависимости от наличия ИБС; (б) - величина ТИМ<sub>макс</sub> слева в зависимости от наличия АГ; (в) - величина ТИМ<sub>макс</sub> слева в зависимости от наличия абдоминального ожирения; □ медиана; □ 25–75%; I мин. – макс.

**Рисунок 25** – Связь ТИМ СА у больных ранним РА с ТФР и ССЗ ( $n = 74$ )

Наличие АСА и количество АТБ положительно коррелировали с возрастом, АГ, ИБС ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 26).



*Примечание:* (а) - количество АТБ СА в зависимости от наличия АГ; (б) - количество АТБ СА в зависимости от наличия ИБС; (в) - величина ТИМ<sub>макс</sub> слева в зависимости от наличия абдоминального ожирения; \* – различие значений показателей ТИМ СА в зависимости от наличия ССЗ ( $p < 0,05$ ); □ медиана; ▭ 25–75%; I мин. – макс.

**Рисунок 26** – Количество АТБ СА у больных ранним РА в зависимости от наличия АГ и ИБС

Выявлена прямая зависимость между ТИМ и наличием АСА ( $p < 0,05$ ), количеством АТБ СА ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ). Наличие АСА на момент включения в исследование ассоциировалось с ККА ( $p = 0,015$ ). У пациентов с АСА количество АТБ СА положительно коррелировало с величиной КИ ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Значимой связи ТИМ, АСА и количества АТБ, зарегистрированных на момент включения в исследование, с DAS28(СОЭ), СОЭ, СРБ не обнаружено.

### 3.5.2. Факторы, ассоциирующиеся с прогрессированием атеросклероза у больных ранним ревматоидным артритом

Появление новых случаев АСА ( $n = 8$ ) положительно коррелировало с исходными значениями ТИМ, САД и ДАД, абдоминальным ожирением ( $p < 0,05$ ).

Больные ранним РА с исходным АСА были разделены на две группы: первая группа ( $n = 22$ ) – пациенты, у которых количество АТБ СА за время наблюдения осталось прежним; вторая группа ( $n = 19$ ) – пациенты, у которых количество АТБ СА через 18 месяцев терапии увеличилось. Среди больных РА с прогрессирующими

ем АСА реже встречался ХС ЛНП  $\geq 3,5$  ммоль/л и был ниже исходный уровень ХС ЛВП, ХС ЛВПср и ОХСср, при этом исходные значения обхвата талии, СРБ и СРБср были достоверно выше, чем у пациентов без увеличения количества АТБ в динамике ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14).

**Таблица 14** – Результаты обследования пациентов с прогрессированием и без прогрессирования АСА, выявленного при включении в исследование

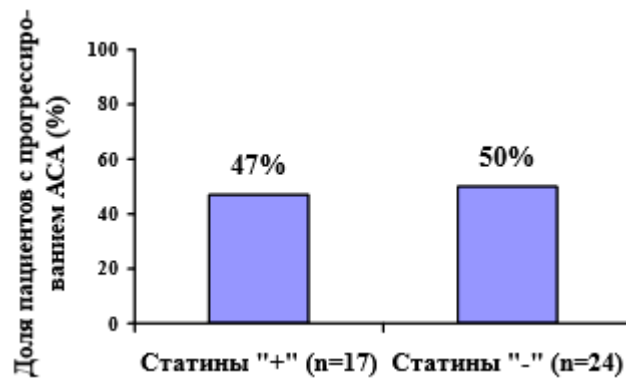
Показатель	Пациенты без изменения количества АСА в динамике, n = 22	Пациенты с увеличившимся количеством АСА в динамике, n = 19	P
Пациенты с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л, n (%)	10 (45,5)	5 (26,3)	$p < 0,05$
ОХСср (ммоль/л), Ме [ИР]	5,70 [5,20; 6,50]	5,30 [4,60; 5,70]	$p < 0,05$
ХС ЛВП (ммоль/л),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

*Примечание:* АСА – атеросклероз сонных артерий; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ОХСср – среднее арифметическое уровня общего холестерина за 18 месяцев; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛВПср – среднее арифметическое уровня ХС ЛВП за 18 месяцев; СРБ – С-реактивный белок; СРБср – среднее арифметическое уровня СРБ за 18 месяцев.

Указанные показатели были внесены в модель пошаговой логистической регрессии, коэффициент множественной детерминации  $R^2 = 0,55$ . Полученная логистическая модель, позволяет оценить риск прогрессирования АСА по следующим показателям: ХС ЛВПср отношение шансов (ОШ) = 0,051; 95%-й ДИ 0,003–0,810;  $p = 0,035$ ; СРБср ОШ = 1,138; 95%-й ДИ 1,030–1,259;  $p = 0,011$ . Корреляции между значениями ХС ЛВПср и СРБср не выявлено. Последующее дополнительное внесения в данную модель пошаговой логистической регрессии пола пациентов на результат не повлияло.

Терапия статинами не оказала значимого эффекта на динамику ТИМ СА и АСА не выявлено. Среди пациентов с исходным АСА наличие терапии статинами не повлияло на частоту и выраженность прогрессирования АСА (Рисунок 27). Терапия статинами проводилась в 4 (50%) из 8 вновь зарегистрированных случаев АСА.

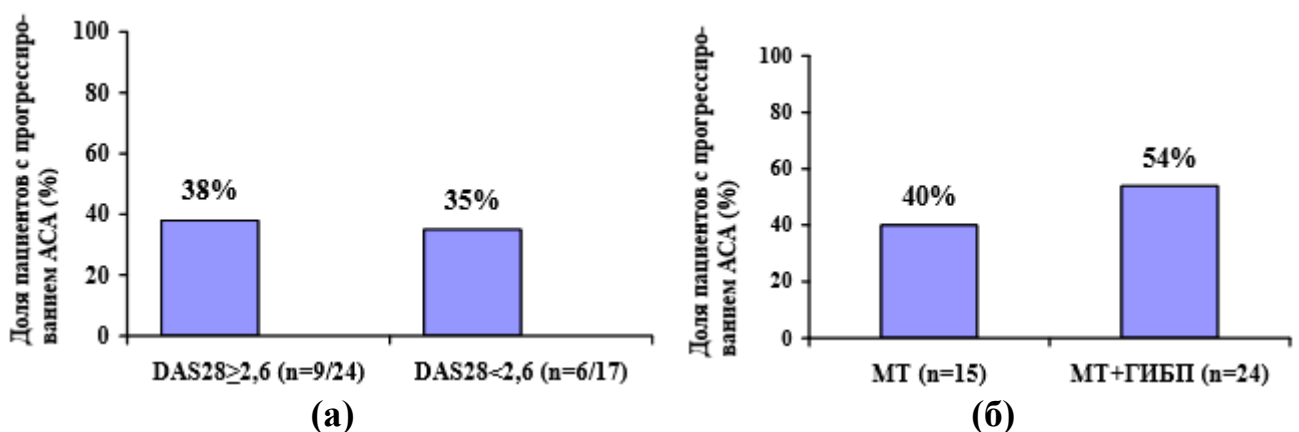




*Примечание:* АСА – атеросклероз сонных артерий; РА – ревматоидный артрит.

**Рисунок 27** – Частота прогрессирования АСА у больных ранним РА в зависимости от наличия терапии статинами (n = 41)

Взаимосвязи между прогрессированием АСА (увеличение количества АТБ, Δколичества АТБ) с исходной активностью РА (DAS28(СОЭ), СОЭ, СРБ), уровнем DAS28(СОЭ)<sub>ср</sub>, ΔDAS28(СОЭ), ΔСОЭ, ΔСРБ, достижением ремиссии РА и низкой активности РА к 6-му и 18-му месяцам лечения, а также с видом противоревматической терапии (монотерапия МТ, МТ+ГИБП) не выявлено (Рисунок 28). Через 18 месяцев лечения ремиссия РА наблюдалась в 5 (62,5%) из 8 вновь зарегистрированных случаев АСА ( $p > 0,05$ ), в 4 (50%) случаях – проводилась комбинированная терапия МТ+ГИБП.



*Примечание:* (а) - прогрессирование АСА в зависимости от достигнутой активности РА; (б) - прогрессирование АСА в зависимости от вида проводимого лечения; АСА – атеросклероз сонных артерий; РА – ревматоидный артрит; МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерный препарат.

**Рисунок 28** – Прогрессирование АСА в зависимости от достигнутой к 18-му месяцу лечения активности РА и вида проводимой противоревматической терапии

### 3.5.3. Факторы, ассоциирующиеся с наличием и выраженностью кальциноза коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом

Пациенты старше 45 лет были разделены на 3 группы: группа 1 – бессимптомные пациенты без ККА (n = 24), группа 2 – бессимптомные пациенты с ККА (n = 22), группа 3 – пациенты с ИБС (n = 12).

Возраст, уровень САД, частота АГ и ТИМ СА значительно увеличивались от группы 1 к группе 3 ( $p < 0,05$ ). Значимых различий в обхвате талии, частоте абдоминального ожирения и АСА, количестве АТБ в СА между сравниваемыми группами не выявлено. У бессимптомных пациентов с исходным ККА частота АГ была в 1,6 раза выше по сравнению с бессимптомными пациентами без ККА ( $p < 0,05$ ) (Таблица 15).

**Таблица 15** – Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика больных ранним РА старше 45 лет в зависимости от наличия ККА и ИБС (n = 58)

<i>Показатель</i>	<i>Группа 1. Бессимптомные пациенты без исходного ККА (n = 24)</i>	<i>Группа 2. Бессимптомные пациенты с исходным ККА (n = 22)</i>	<i>Группа 3. Пациенты с ИБС (n = 12)</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Женщины, n (%)	20 (83,3)	16 (72,7)	6 (50)
Мужчины, n (%)	4 (16,7)	6 (27,3)	6 (50)
<b>Возраст (лет), Me [ИР]</b>	<b>55 [51; 60]</b>	<b>58 [53; 63]</b>	<b>63 [57; 67]**</b>
Женщины в периоде постменопаузы, n (%)	17 (85)	15 (93,8)	6 (100)
Курильщики, n (%)	5 (20,8)	4 (18,2)	4 (33,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	14 (58,3)	18 (81,8)	11 (91,7)
Окружность талии (см), Me [ИР]	88,5 [79,0; 102,5]	99,5 [84,0; 109,0]	100,5 [95,0; 107,5]
<b>САД (ммHg), Me [ИР]</b>	<b>120 [110; 130]</b>	<b>130 [118; 145]</b>	<b>140 [123; 145]**</b>
ДАД (ммHg), Me [ИР]	80 [70; 80]	80 [70; 85]	85 [75; 90]
<b>Артериальная гипертензия, n (%)</b>	<b>13 (54,2)</b>	<b>19 (86,4)*</b>	<b>11 (91,7)**</b>
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	1 (4,2)	3 (13,6)	1 (8,3)
Общий холестерин (ммоль/л), Me [ИР]	5,60 [4,70; 6,20]	5,20 [4,70; 6,00]	5,20 [4,40; 5,90]
ХС ЛНП (ммоль/л), Me [ИР]	3,50 [3,10; 4,40]	3,50 [3,10; 4,00]	3,10 [2,40; 4,00]
ХС ЛВП (ммоль/л), Me [ИР]	1,30 [1,00; 1,60]	1,20 [0,90; 1,50]	1,40 [1,00; 1,90]

## Продолжение таблицы 15

1	2	3	4
Нецелевой уровень липидных параметров, n (%)	21 (87,5)	19 (86,4)	11 (91,7)
Терапия статинами, n (%)	1 (4,2)	0 (0)	3 (25)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	13 (54,2)	14 (63,6)	11 (91,7)
<b>ТИМ максимальный (слева) (мм), Ме [ИР]</b>	<b>0,88 [0,80; 0,90]</b>	<b>0,93 [0,90; 1,00]</b>	<b>1,00 [0,90; 1,20]**</b>
DAS28 (СОЭ), Ме [ИР]	5,2 [4,9; 5,9]	5,5 [5,2; 6,8]	5,5 [4,9; 5,9]
СОЭ (мм/ч), Ме [ИР]	35,5 [21,0; 48,5]	37,0 [18,0; 52,0]	27,0 [14,5; 47,5]
С-реактивный белок (мг/л), Ме [ИР]	25,2 [8,7; 45,2]	38,8 [17,1; 53,7]	18,3 [1,9; 84,5]

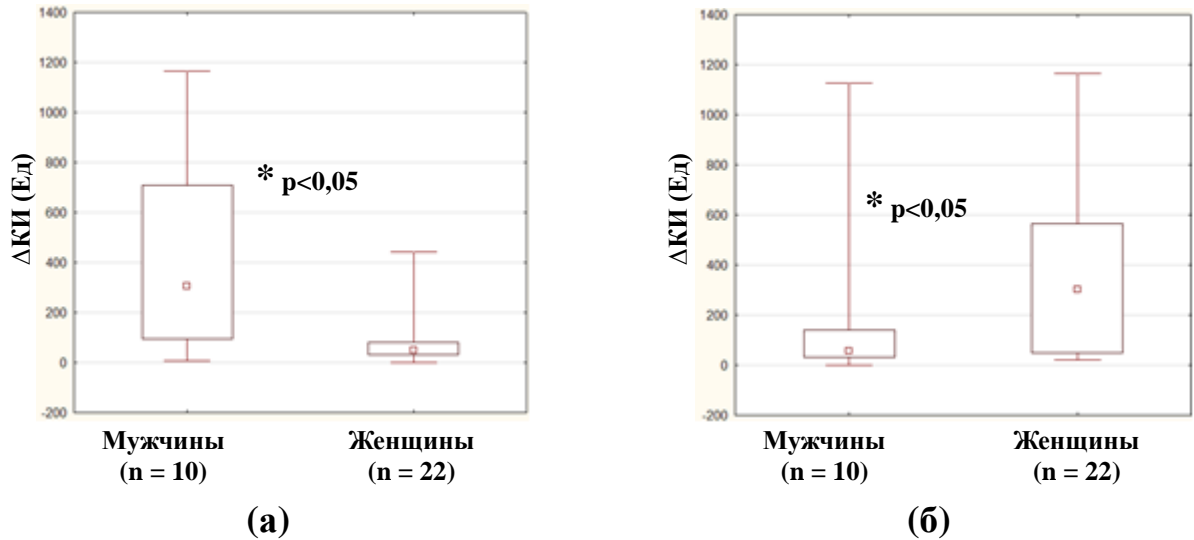
*Примечание:* РА – ревматоидный артрит; ККА – кальциноз коронарных артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа; СОЭ – скорость оседания эритроцитов. \* – различие между значениями в группе 1 и в группе 2 ( $p < 0,05$ ); \*\* – различие между значениями тренда 3 групп больных ( $p < 0,05$ ).

Выраженность ККА (КИ, Са объем, Са масса) была выше у мужчин и у пациентов с ИБС ( $p < 0,05$ ) (Таблица 16, Рисунки 29, 30а, 30б). Достоверной связи наличия и выраженности ККА с уровнем липидов крови и активностью РА на момент включения не обнаружено.

**Таблица 16** – Выраженность ККА у больных ранним ревматоидным артритом старше 45 лет в зависимости от наличия ИБС ( $n = 34$ )

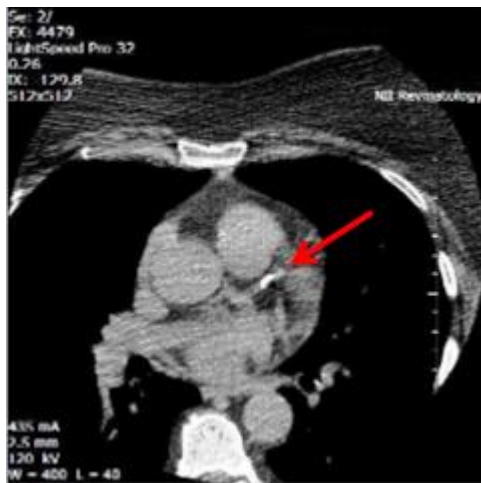
Показатель	Группа 2. Бессимптомные пациенты с ККА ( $n = 22$ )	Группа 3. Пациенты с ККА и ИБС ( $n = 12$ )	Значение $p$
КИ (Ед), Ме [ИР]	55,0 [33,0; 142,0]	304,0 [49,0; 605,0]	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
Объем кальция ( $\text{мм}^3$ ), Ме [ИР]	25,0 [7,0; 51,0]	110,0 [20,0; 206,0]	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
Масса кальция (мг), Ме [ИР]	8,0 [3,0; 15,0]	38,0 [8,0; 39,0]	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
Количество пораженных артерий, n (%)	1 [1; 2]	2 [1; 2]	$p > 0,05$
Минимальные признаки кальциноза, КИ = 1–10 Ед, n (%)	5 (22,7)	0 (0)	$p > 0,05$
Начальный кальциноз, КИ = 11–100 Ед, n (%)	11 (50)	4 (33,3)	$p > 0,05$
Умеренных кальциноз, КИ = 101–400 Ед, n (%)	4 (18,2)	3 (25)	$p > 0,05$
Тяжелый кальциноз, КИ > 400 Ед, n (%)	2 (9,1)	5 (41,7)	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>

*Примечание:* ККА – кальциноз коронарных артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КИ – коронарный кальциевый индекс; Ме – медиана; ИР – интерквартильный размах.



*Примечание:* (а) – взаимосвязь КИ с полом; (б) – взаимосвязь с ИБС;  $\square$  медиана;  $\square$  25–75%;  $\text{I}$  мин. – макс.

**Рисунок 29** – Величина КИ у больных ранним РА старше 45 лет с ККА в зависимости от пола и наличия ИБС (n = 34)



(а)



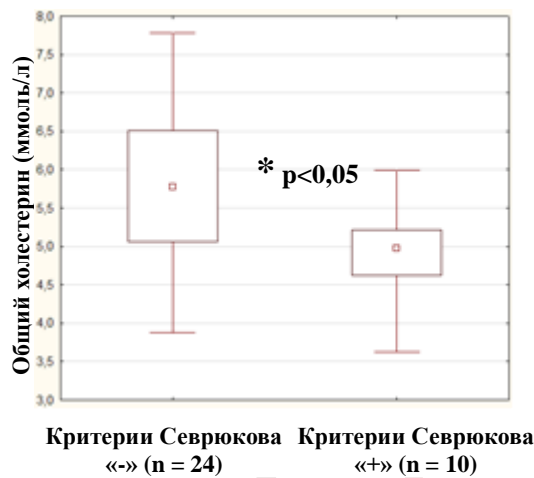
(б)

*Примечание:* (а) - начальный кальциноз (коронарный кальциевый индекс 80 Ед) левой передней нисходящей коронарной артерии (красная стрелка) у 56-летней женщины с ранним ревматоидным артритом без ишемической болезни сердца; (б) - тяжелый кальциноз (коронарный кальциевый индекс 1166 Ед) левой передней нисходящей (красная стрелка) и огибающей (желтая стрелка) коронарной артерии у 59-летнего мужчины с ранним ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца.

**Рисунок 30** – Кальциноз коронарных артерий у больных ранним РА

### 3.5.4. Факторы, ассоциирующиеся с прогрессированием кальциноза коронарных артерий у больных ранним ревматоидным артритом

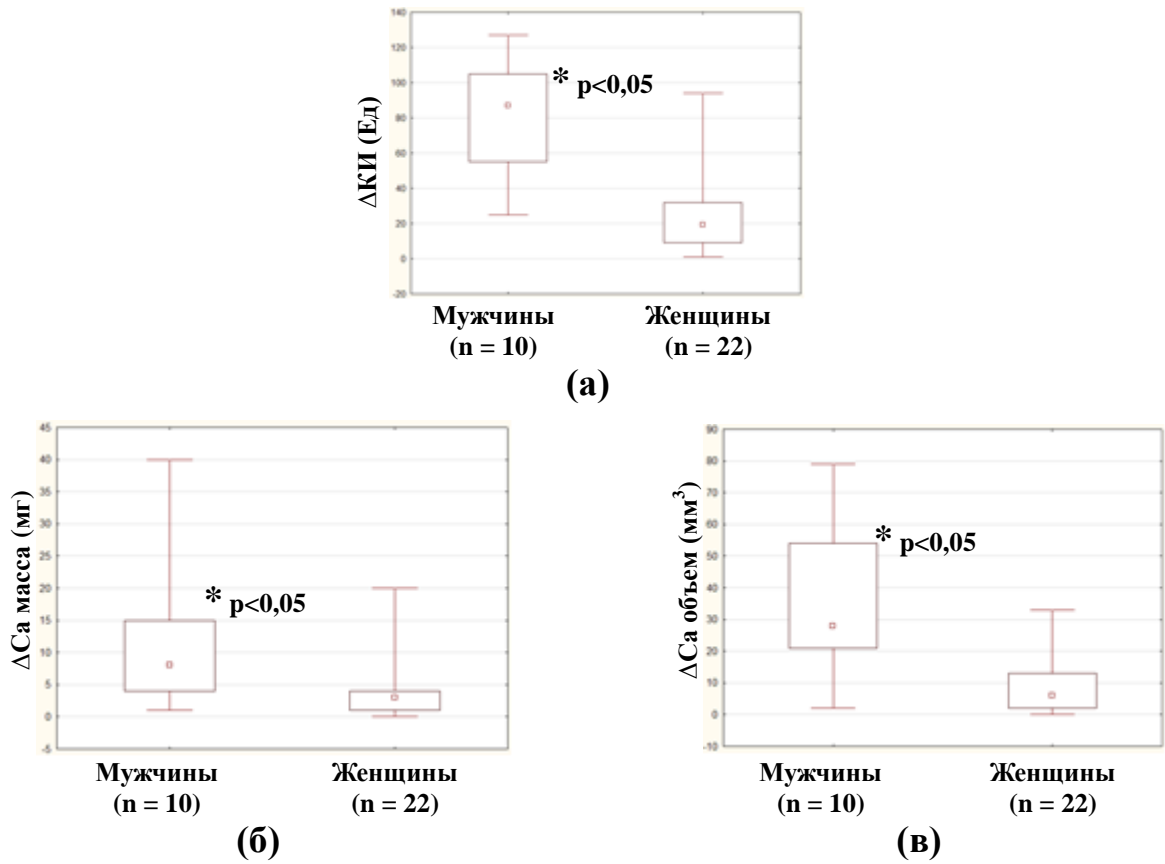
Среди пациентов с исходным ККА прогрессирование ККА, соответствующее достоверным критериям метода Севрюкова, была связана с более низким исходным уровнем ОХС ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 31). Связи между  $\Delta$ КИ, превышающей ожидаемое среднегодовое прогрессирование ККА (MESA), и ТФР ССЗ среди пациентов с исходным ККА не выявлено.



Примечание: □ медиана; □ 25–75%; I мин. – макс.

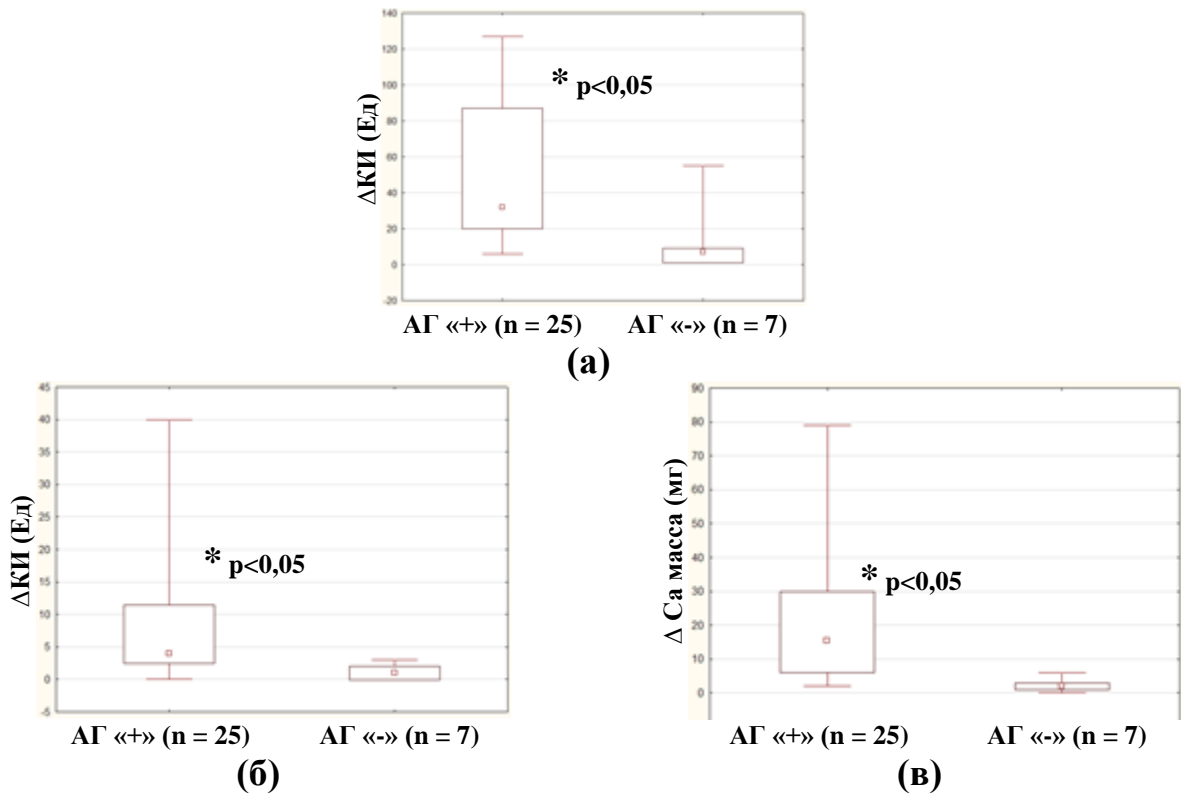
**Рисунок 31** – Взаимосвязь между исходным уровнем общего холестерина и наличием прогрессирования ККА через 18 месяцев, удовлетворяющего критериям достоверности метода Севрюкова ( $n = 34$ )

Среди 32 пациентов с  $\Delta$ КИ  $> 0$  (28 пациентов с исходным ККА и 4 пациента с вновь выявленным ККА) степень увеличения показателей ККА ( $\Delta$ КИ,  $\Delta$ Са масса,  $\Delta$ Са объем) была значительно выше у мужчин и у пациентов с АГ ( $p < 0,05$ ) (Рисунки 32 и 33).



*Примечание:* (а) - взаимосвязь между  $\Delta$ КИ и полом; (б) - взаимосвязь между  $\Delta$ Са массой и полом; (в) - взаимосвязь между  $\Delta$ Са объемом и полом;  $\square$  медиана;  $\square$  25–75%;  $\bar{\square}$  мин. – макс.

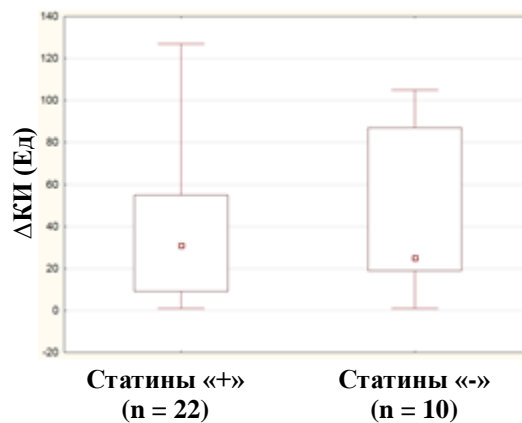
**Рисунок 32** – Динамика показателей ККА в зависимости от пола (n = 32)



*Примечание:* (а) - взаимосвязь ΔКИ с АГ; (б) - взаимосвязь ΔСа массы с АГ; (в) - величина ΔСа объема в зависимости от наличия А; □ медиана; ▭ 25–75%; I мин. – макс.

**Рисунок 33** – Динамика показателей ККА в зависимости от наличия АГ (n = 32)

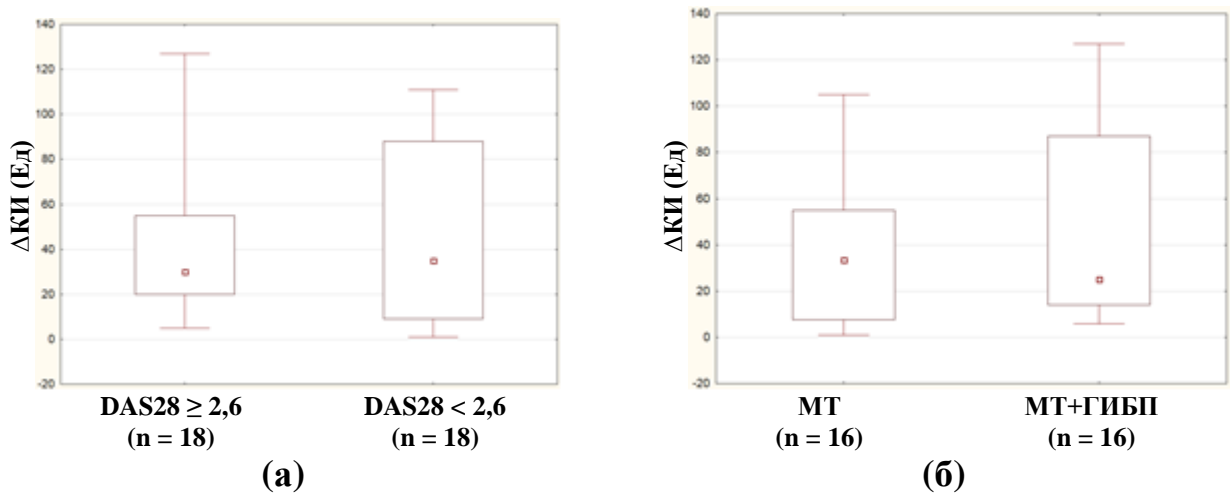
Среди пациентов с  $\Delta\text{КИ} > 0$  связи между  $\Delta\text{КИ}$  и ТФР ССЗ, наличием ИБС выявлено не было. Связи  $\Delta\text{КИ}$  с исходным уровнем ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП, а также с  $\Delta\text{ХС ЛВП}$  и приемом статинов не зарегистрировано (Рисунок 34).



*Примечание:* КИ – коронарный кальциевый индекс; □ медиана; ▭ 25–75%; I мин. – макс.

**Рисунок 34** – Изменение КИ за 18 месяцев в зависимости от наличия терапии статинами (n = 32)

Среди пациентов с  $\Delta\text{КИ} > 0$  связи между  $\Delta\text{КИ}$  и исходной активностью РА (DAS28(COЭ), СОЭ, СРБ),  $\Delta\text{DAS28(COЭ)}$ ,  $\Delta\text{СОЭ}$ ,  $\Delta\text{СРБ}$ , кумулятивной воспалительной нагрузкой (DAS28(COЭ)<sub>ср</sub>, СРБ<sub>ср</sub>), ремиссии РА и низкой активности РА к 6-му и 18-му месяцам лечения, а также с видом противоревматической терапии (монотерапия МТ, МТ+ГИБП) не выявлено (Рисунок 35).



*Примечание:* (а) -  $\Delta\text{КИ}$  в зависимости от достигнутой активности РА; (б) -  $\Delta\text{КИ}$  в зависимости от проводимой терапии;  $\square$  медиана;  $\square$  25–75%;  $\text{I}$  мин. – макс.

**Рисунок 35** – Изменение КИ в зависимости от достигнутого к 18 месяцу уровня активности РА и вида проводимой противоревматической терапии (n = 32)



#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании частота случаев АСА, утолщения комплекса интима-медиа СА и ККА, как и распространённость ТФР ССЗ, у больных ранним РА до назначения БПВП была высока. Результаты работ, посвященных изучению ТИМ СА и АТБ СА, свидетельствуют о вовлечении артериальной стенки в патологический процесс уже на ранних стадиях РА [14; 87]. В нашем исследовании частота случаев утолщения комплекса интима-медиа среди больных ранним РА сильно превышает таковую в российской популяции (51,4% и 5% соответственно) при сопоставимой частоте АСА (55,4% и 59% соответственно) [212]. Частота ККА у больных ранним РА старше 45 лет (медиана возраста – 57 лет; медиана DAS28(СОЭ) – 5,4; РФ позитивность – 88%) составила 59%, выраженность ККА превышала по возрасту референсные значения для общей популяции [213]. Коронарный возраст бессимптомных пациентов с ККА и больных ИБС на 9 и 12 лет соответственно превышал фактический. В исследовании Chung С. Р. и соавт. [185] ККА был диагностирован у 42,9% больных ранним РА (медиана возраста – 51 год; медиана DAS28(СОЭ) – 3,3; РФ позитивность – 68,7%). Авторы показали, что частота и выраженность ККА у больных ранним РА и в группе контроля значительно не различались. Указанные различия в частоте и выраженности ККА могут быть связаны с более неблагоприятным иммуновоспалительным статусом больных РА в наше исследование. По данным литературы риск ИМ у больных РА становится выше, чем в популяции, еще за 2 года до удовлетворения диагностическим критериям РА [6], РФ позитивность является независимым фактором риска ИБС как среди пациентов с РА, так и в общей популяции [97]. Более высокая частота ККА в нашем исследовании также может быть обусловлена также тем, что обследованные нами пациенты были старше.

Вопрос с разработкой РА-специфических шкал оценки ССР в настоящее время остается не решенным. Применяемая в настоящее время модифицированная шкала mSCORE может сильно недооценивать ССР у больных РА [176]. В нашем исследовании показано, что проведение дуплексного сканирования СА и исследование ККА методом МСКТ у больных ранним РА без ССЗ позволяет значительно

(на 44%) увеличить выявляемость пациентов с высоким ССР. Это подтверждает недостаточную эффективность использования шкалы mSCORE у больных РА и указывает на необходимость более тщательного обследования данной когорты пациентов.

В ряде работ показано, что у больных РА с высокой активностью заболевания уровни ОХС и ХС ЛНП ниже, чем в общей популяции и отрицательно коррелируют с активностью заболевания [103; 222]. У включенных в наше исследование пациентов значения липидных параметров (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП) также отрицательно коррелировали с показателями воспаления, функциональным статусом и были ниже, чем в российской популяции [212; 223; 224]. Однако это не исключает наличия среди больных активным РА проблемы дислипидемии. Несмотря на то, что мы включали пациентов с умеренной и высокой активностью РА, у 62,2% была диагностирована дислипидемия, преимущественно в виде изолированной гиперхолестеринемии. Только у 12% включенных в исследование больных ранним РА значения всех липидных параметров находились в рекомендованном диапазоне. Большая частота субклинического АСА, выраженного ККА, ИБС и сахарного диабета 2-го типа с поражением органов-мишеней среди наших больных, привела к тому, что 66,2% из них были отнесены к категориям высокого и очень высокого ССР, для которых рекомендованы более низкие значения ОХС и ХС ЛНП. Уровень ОХС и ХС ЛНП у большей доли пациентов (69% и 78,4% соответственно) был выше индивидуальных оптимальных значений. Также известно, что на фоне хронического воспаления происходит изменение структуры ХС ЛНП и ХС ЛВП. При этом ХС ЛВП приобретает проатерогенные и провоспалительные свойства [225; 226].

Через 6 месяцев на фоне значимого снижения активности РА нами выявлено достоверное увеличение концентрации ОХС на 7%, ХС ЛНП на 12,5%, ХС ЛВП на 19,7% и снижение ИА на 16%. Уровень липидов повышался сильнее при более интенсивном снижении СРБ. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований «TEAR» [39] и «COBRA» [40]. За период с 6 по 18 месяц лечения активность РА и уровень липидных параметров крови, значимо не измени-

лись. По сравнению с исходными значениями, липидный профиль через 18 месяцев после начала лечения отличался более высокой концентрацией ХС ЛВП и более низким индексом атерогенности. В динамике, на фоне снижения активности РА перестала выявляться корреляция ОХС и ХС ЛНП с уровнем показателей воспаления, при этом начала регистрироваться связь этих липидных параметров с ТФР ССЗ. Полученные результаты могут объясняться эффектом «нормализации» уровня ОХС и ХС ЛНП на фоне снижения активности РА и уменьшением влияния воспаления на концентрацию этих показателей. В свою очередь, отрицательная корреляция исходного уровня ХС ЛВП с маркерами активности РА и ТФР сохранялась на протяжении всего исследования. Положительная корреляция ТГ с показателями воспаления, выявленная в динамике на фоне снижения активности РА, требует отдельного изучения. Все это в очередной раз демонстрирует наличие сложной связи между липидными параметрами и воспалением.

Терапия статинами, проводимая у части пациентов на протяжении исследования, не оказала ожидаемого гиполипидемического действия. Возможно, эффект статинов проявился в том, что при снижении активности РА через 6 месяцев не зарегистрировано закономерного повышения уровня ОХС и ХС ЛНП. Однако, несмотря на отсутствие дальнейшего достоверного изменения активности РА, к 18 месяцу значимого гиполипидемического эффекта по-прежнему не наблюдалось. Стоит отметить, что подбор адекватной дозы статинов у пациентов с высокой и умеренной активностью РА затруднен в связи с опасностью развития неблагоприятных реакций на фоне проведения интенсивной противовоспалительной терапии, в частности от применения высоких доз МТ. Также следует указать на низкую приверженность пациентов к гиполипидемической терапии (около 70%). Дозы статинов, которые пациенты в нашем исследовании принимали фактически, часто были ниже рекомендованных кардиологом. При этом за весь период наблюдения случаев развития значимых неблагоприятных реакций, связанных с приемом статинов, не зарегистрировано. Для достижения индивидуального оптимального уровня ОХС и ХС ЛНП у данной категории пациентов требуется персонализированный подход при титровании дозы статинов и проведение работы, направленной

ной на увеличение приверженности к терапии статинами. Так как наше исследование напрямую не связано с изучением проблемы низкой приверженности к статинам, детальный анализ данных по этому вопросу не проводился. Для более точной оценки влияния статинов на липидный спектр крови у больных с активным РА требуется проведение контролируемого исследования с титрованием дозы статинов.

Отсутствие значимой динамики ТИМ в нашем исследовании возможно связано с относительно небольшой длительностью наблюдения. Ежегодное изменение ТИМ СА в общей популяции [238] и у больных РА [89; 90; 132; 239] составляет приблизительно 0,01–0,04 мм, что ниже, разрешающей способности УЗ-аппаратов [240]. В основе развития АТБ СА и утолщения комплекса интима-медиа лежат различные патофизиологические механизмы. В отличие от ТИМ, АТБ представляет собой преимущественно утолщение интимы и в зависимости от стадии своего развития содержит пенистые и гладкомышечные клетки, макрофаги, липидное ядро и покрышку [241]. В литературе обсуждается вопрос о том, является ли переход от утолщения комплекса интима-медиа к образованию АТБ непрерывным процессом [242] или эти два состояния представляют собой отдельные фенотипы [219]. Почти у четверти пациентов без исходного АСА через 18 месяцев наблюдения выявлены АТБ в СА. Несмотря на выбранные нами жесткие критерии, прогрессирование АСА с достоверным увеличением количества АТБ зарегистрировано почти у половины пациентов с исходным АСА.

Прогрессирование ККА является предиктором будущего сердечно-сосудистого события [227] и имеет большее значение при прогнозировании смертности от всех причин по сравнению с исходным уровнем ККА [228]. Через 18 месяцев на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели», у большинства (82,4%) больных ранним РА старше 45 лет с исходным ККА наблюдалось увеличение выраженности ККА. В популяционном исследовании MESA среднегодовое увеличение КИ у людей в возрасте 50-60 лет составило менее 10% [213]; в нашем исследовании эта величина была как минимум в 2 раза выше. Мужчины с ранним РА имели гораздо более

высокую степень увеличения КИ по сравнению с мужчинами в исследовании MESA (58 Ед и 21 Ед, соответственно), тогда как женщины в нашем исследовании и в исследовании MESA имели сопоставимую степень увеличения КИ (13,3 Ед и 14 Ед, соответственно). Степень увеличения КИ более чем у половины пациентов с ранним РА с  $\Delta\text{КИ} > 0$  в нашем исследовании превышала среднегодовые значения в общей популяции (MESA). Это свидетельствует в пользу более быстрого прогрессирования ККА у больных РА и согласуется с данными исследования Liu J. H. и соавт. [229]. Однако сравнение наших результатов и данных MESA является непрямым, на его основе мы не можем сделать окончательных выводов. В исследовании Chung C. P. и соавт. [192] различий в степени прогрессирования ККА между пациентами с РА и контрольной группой выявлено не было.

После внесения поправок для снижения вероятности операторской погрешности, мы установили, что частота прогрессирования ККА снизилась с 82,4% до 8,8% (метод Хокансона) и 29,4% (метод Севрюкова). Следует отметить, что нет консенсуса относительно оптимального метода при оценке динамики ККА. Принимая во внимание относительно короткий период наблюдения в нашем исследовании, доля пациентов с РА с прогрессированием ККА по методу Севрюкова была высокой.

Увеличение ТИМ и развитие ККА не всегда связаны с атеросклерозом и могут быть обусловлены влиянием возраста, АГ, курения и воспаления [18; 214; 215; 216; 217]. Сложность патогенеза кальцификации артерий приводит к возникновению гистоанатомических и этиологических вариантов этого процесса. При исследовании ККА и ТИМ следует учитывать наличие двух основных анатомических вариантов: поражение интимы, связанное с атерогенезом, и неатеросклеротическая кальцификация и ремоделирование меди. Помимо утолщения интимы, ТИМ представляет собой гипертрофию и/или гиперплазию гладкомышечных клеток, которая может быть вызвана перегрузкой давлением и/или возрастным склерозом [218; 219; 220]. К сожалению, разрешающая способность современных МСКТ-сканеров и УЗ-датчиков не позволяет различать эти два процесса. Однако следует особо подчеркнуть, что наличие любого варианта кальциноза артериальной стен-

ки связано с повышенным ССР [18; 214]. В нашем исследовании была выявлена ассоциация ККА с величиной ТИМ, и их связь с АСА и ИБС. Это позволяет рассматривать случаи ККА и утолщения комплекса интима-медиа с большей вероятностью как проявления атеросклеротического поражения.

Среди больных ранним РА моложе 45 лет случаев ККА не зарегистрировано. Полученные нами результаты согласуются с данными об увеличении риска развития ККА с возрастом [18,214]. Выявленная ассоциация ККА с мужским полом и наличием АГ согласуется с данными литературы [215]. Величина ТИМ и наличие АСА также ассоциировались с ТФР ССЗ: возрастом, индексом массы тела и наличием абдоминального ожирения, уровнем артериального давления и наличием АГ.

В наше исследование были включены пациенты с РА только с умеренной или высокой активностью заболевания. Такие характеристики изученной группы могли повлиять на полученные результаты. Известно, что концентрация липидов в крови отрицательно коррелирует с выраженностью системного воспаления [22]. Данный эффект мог привести к тому, что уровень липидов у пациентов, имевших гиперлипидемию до дебюта РА, к моменту обследования снизился. Выявленная корреляция ТИМ с липидными параметрами была слабой. Связи наличия и тяжести ККА с уровнем липидов мы не обнаружили. Кроме того, мы не выявили ассоциации ККА, ТИМ СА и АСА с исходным уровнем активности РА. В работе Pereira I. A. и соавт. [221] также не выявлено связи между АСА и активностью РА при одномоментной оценке уровня СРБ, СОЭ и DAS28. Однако в исследованиях других авторов показано, что выраженность ККА у больных РА связана с активностью заболевания, уровнем ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [186; 187].

Наличие прогрессирования АСА у больных ранним РА ассоциировалось с более низким уровнем ОХС, ХС ЛНП и более высокой активностью РА. Это может объясняться эффектом «липидного парадокса» [22]. Дозы статинов, применяемые пациентами в нашем исследовании, были относительно небольшими (медиана дозы аторвастатина и розувастатина 10 мг/день) и количество больных РА с целевым уровнем ХС ЛНП через 18 месяцев значимо не изменилось. Возможно,

это обусловило отсутствие значимого влияния гиполипидемической терапии на развитие АСА. Так, в исследовании RORA-AS на фоне интенсивной терапии статинами в течение 18 месяцев у больных ревматическими заболеваниями было продемонстрировано обратное развитие АТБ СА. Стоит отметить, что в этой работе стартовая доза розувастатина для пациентов моложе 70 лет составляла 20 мг/день с последующим ее быстрым наращиванием вплоть до достижения уровня ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л или максимальной дозы 40 мг/день [243].

Высокий уровень СРБ на момент включения в исследование ассоциировался с прогрессированием АСА в динамике. Это согласуется с результатом работы Pore J. и соавт. [202], которые показали, что исходный уровень СРБ является наиболее надежным предиктором прогрессирования АСА у больных РА. Проведенный нами регрессионный анализ позволил выделить два независимых предиктора прогрессирования АСА у больных ранним РА, а именно уровень ХС ЛВПср и СРБср. Влияния вида проводимой терапии (монотерапия МТ или МТ+ГИБП) на течение АСА в нашем исследовании не выявлено.

В работе Arida A. и соавт. [244] было продемонстрировано, что на фоне достижения ремиссии или низкой активности РА вне зависимости от вида проводимой противоревматической терапии скорость прогрессирования атеросклероза сосудов была сопоставима с контролем. Авторы пришли к выводу, что эффективный контроль активности заболевания подавляет связанные с РА механизмы развития. Отсутствие в нашем исследовании контрольной группы не дает возможности сделать однозначный вывод о том, превосходит ли скорость прогрессирования АСА у больных РА показатели в общей популяции. Однако достижение ремиссии или низкой активности РА по DAS28 (СОЭ) не оказало значимого влияния на прогрессирование АСА. Имеются данные о значении стойкости ремиссии РА на развитие и прогрессирование ССЗ [24]. Для оценки воспалительной нагрузки в течение 18 месяцев мы проанализировали связь динамики АСА, СРБср и DAS28(СОЭ)ср. У пациентов с прогрессированием АСА уровень СРБср был выше, чем среди пациентов с исходным АСА, но без увеличения количества АТБ через 18 месяцев. При этом значимого влияния DAS28(СОЭ)ср на динамику АСА нами не выявлено. В

этой связи интересно привести результаты работы Giles J. и соавт. [90], которые показали, что больные РА с высоким уровнем системного воспаления имели более высокий риск развития и прогрессирования АТБ, даже при небольшом количестве припухших суставов. СРБср и ИЛ-6ср позволяли более достоверно прогнозировать прогрессирование АСА, чем исходный уровень этих показателей. В связи с этим, авторы сделали вывод, что стратификация ССР у больных РА должна включать динамическую оценку уровня системного воспаления. При устойчивом повышении маркеров воспаления, даже в случаях достигнутого контроля суставных проявлений, требуется рассмотрение вопроса о модификации терапии. С нашей точки зрения, данный подход является рациональным.

Основной причиной раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных РА является сочетанное влияние ТФР ССЗ и системного воспаления. Поэтому, контроль ТФР и снижение активности заболевания являются основными методами профилактики сердечно-сосудистых осложнений при РА. Неудивительно, что прогрессирование ККА было связано с ТФР ССЗ, такими как мужской пол и АГ. Наши результаты согласуются с данными о корреляции ККА с ТФР ССЗ как в общей популяции, так и у больных ранним РА [213; 229]. Интересно, что прогрессирование ККА в нашем исследовании было связано с более низким исходным уровнем ОХС. В настоящее время мы не можем дать окончательной оценки этого факта. При интерпретации липидного профиля у пациентов с РА должны учитываться особенности течения РА и проводимое противоревматическое лечение. Как отмечалось выше, высокая активность РА сопровождается изменением концентрации, состава и функции липидов [22]. Увеличение показателей ККА может быть результатом двух противоположенных процессов, таких как прогрессирование атеросклероза и стабилизация АТБ. Согласно литературе, статины могут способствовать регрессии АТБ и прогрессированию ККА [230]. Однако мета-анализ, проведенный Nenein M.Y. и соавт. [231] показал, что снижение уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами не оказывает влияния на выраженность ККА, в отличие от значительного замедления прогрессирования коронарного стеноза. В нашем исследовании ассоциации между прогрессированием ККА и терапией ста-



тинами не обнаружено.

В работах других авторов ККА коррелировал с воспалением [20; 185; 187; 232], продолжительностью [15; 185] и тяжестью РА [20]. Только в одном исследовании была установлена связь между ККА и параметрами текущего воспаления суставов [186]. Chung С. Р. и соавт. [192] не выявили корреляцию между прогрессированием ККА и активностью РА. Однако их исследование имеет некоторые ограничения. В частности, в него были включены пациенты с разной продолжительностью РА, а дизайн не учитывал кумулятивной воспалительной нагрузки и различий в противоревматической терапии. В наше исследование были включены пациенты с ранним серопозитивным РА (< 1 год) без предшествующей терапии БПВП и ГК, с умеренной или высокой активностью заболевания; противоревматическое лечение проводилось в стандартизованном режиме согласно со стратегией «лечение до достижения цели». Несмотря на это, мы также не выявили ассоциации между динамикой ККА и активностью РА. Отсутствие связи между прогрессированием ККА и активностью РА не противоречит ассоциации прогрессирования атеросклероза с воспалением. Следует отметить, что около 75% всех коронарных поражений представлены некальцинированными АТБ [233], для которых установлена связь с воспалением [234]. С одной стороны, возможно для выявления корреляции между прогрессированием ККА и воспалительными маркерами, такими как СОЭ и СРБ, требуется более длительный период наблюдения. Сложность патогенеза кальцификации артерий обуславливает наличие гистоанатомических и этиологических вариантов этого процесса [17]. Возможно, чтобы определить связь между прогрессированием ККА и воспалением суставов при РА, недостаточно учитывать только основные показатели активности РА, такие как DAS28 (СОЭ). В настоящее время известно, что триада RANK / RANKL / остеопротегерин может играть важную роль значение во взаимосвязи костного метаболизма, кальцификации артерий и ССЗ. В норме остеопротегерин блокирует взаимодействие RANKL-RANK, и это, в свою очередь, предотвращает потерю костной массы и кальцификацию артерий. Повреждение сосудистой стенки приводит к активации механизма защитного ответа, при котором наблюдается повышение концен-

трации остепротегерина. Повышенный уровень остепротегерина ассоциируется с увеличением ССР. Сывороточная концентрация остепротегерина и sRANKL у пациентов с РА выше, чем в общей популяции, и независимо коррелирует с ККА и воспалением. ФНО- $\alpha$  увеличивает экспрессию RANKL и остепротегерина. У больных РА терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  приводит к нормализации уровня остепротегерина и sRANKL [235; 236; 237]. Karpouzas G. A. и соавт. [38] показали, что у пациентов с РА при наличии терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  риск выявления смешанной АТБ на 70% меньше даже в отсутствие хорошего клинического ответа. Рассои J. и соавт. [21] продемонстрировали, что применение МТ у больных РА связано с более низкой частотой ККА. Однако эти исследования были одномоментными и не оценивали динамику ККА в зависимости от вида противоревматической терапии. Насколько нам известно, изучение прогрессирования ККА у пациентов с ранним РА с умеренной или высокой активностью заболевания, позитивных по РФ и/или АЦЦП, на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели», впервые проведено в рамках данной работы. Связи между динамикой ККА и видом противоревматической терапии (монотерапия МТ и комбинированная терапия МТ+ГИБП) нами не выявлено. Можно предположить, что механизм ККА у пациентов с РА имеет свои особенности, которые в настоящее время изучены недостаточно и требует проведения дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

сти не влияет на прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий.

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АДМА	– асимметричный диметиларгинин
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСА	– атеросклероз сонных артерий
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
АТБ	– атеросклеротическая бляшка
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	– базисные противовоспалительные препараты
ГИБП	– генно-инженерные препараты
ГК	– глюкокортикоиды
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИР	– интерквартильный размах
КИ	– коронарный кальциевый индекс
ККА	– кальциноз коронарных артерий
ЛВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛНП	– липопротеиды низкой плотности
макс	– максимальное значение
Me	– медиана
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МТ	– метотрексат
НПВП	– нестероидные-противовоспалительные препараты
ОТ	– обхват талии
ОХС	– общий холестерин
РА	– ревматоидный артрит
РФ	– ревматоидный фактор
СА	– сонные артерии
Са масса	– масса коронарного кальция
Са объем	– объем коронарного кальция
САД	– систолическое артериальное давление
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ср	– среднее арифметическое значение
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССР	– сердечно-сосудистый риск
ТГ	– триглицериды
ТИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ТФР	– традиционные факторы риска
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХС	– холестерин

- ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
ЭКГ – электрокардиография  
ACR – American College of Rheumatology, Американский колледж ревматологов  
DAS28 – Disease Activity Score 28 joints, Индекс активности болезни по 28 суставам  
eNO – эндотелиальная изоформа NO-синтазы  
EULAR – The European League Against Rheumatism, Европейская Антиревматическая Лига  
HAQ – Health Assessment Questionnaire, опросник оценки здоровья  
iNO – индуцируемая форма NO-синтазы  
MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis  
MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов  
NO – оксид азота  
SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, шкала для оценки риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Р. М. Балабанова // Ревматология. Национальное руководство / под. ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290–331.
2. Solomon, D. H. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / D. H. Solomon, N. J. Goodson, J. N. Katz et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2006. – Vol. 65. – P. 1608–1612.
3. Franklin, J. Excess risk of hospital admission for cardiovascular disease within the first 7 years from onset of inflammatory polyarthritis / J. Franklin, T. M. Farragher, M. Lunt, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2010 – Vol. 69. – P. 1660–1664.
4. Södergren, A. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness / A. Södergren, K. Karp, K. Boman, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2010. – Vol. 12. – R. 158.
5. Holmqvist, M. E. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006 / M. E. Holmqvist, S. Wedrén, L. T. Jacobsson, et al. // *Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 268. – P. 578–585.
6. Maradit-Kremers, H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C. S. Crowson, P. J. Nicola, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2005. – Vol. 52. – P. 402–411.
7. Peters, M. J. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M. J. Peters, D. P. Symmons, D. McCarey, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2010. – Vol. 69 (2). – P. 325–331.
8. Naqvi, T. Z. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment / T. Z. Naqvi, M. S. Lee // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 7 (10). – P. 1025–1038.
9. Gepner, A. D. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in



the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A. D. Gepner, R. Young, J. A. Delaney, et al. // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 8 (1). – pii: e002262.

10. Polak, J. F. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J. F. Polak, M. Szklo, R. A. Kronmal, et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2013. – Vol. 2 (2). – e000087.

11. Evans, M. R. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis / M. R. Evans, A. Escalante, D. F. Battafarano, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2011. – Vol. 63 (5). – P. 1211–1220.

12. Ikdahl, E. 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. // *The Journal of Rheumatology*. – 2016. – Vol. 43. Suppl. 9. – P. 1622–1630.

13. Corrales, A. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study / A. Corrales, C. González-Juanatey, M. E. Peiró, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2014. – Vol. 73 (4). – P. 722–727.

14. Ambrosino, P. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies / P. Ambrosino, R. Lupoli, A. Di Minno, et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 113 (5). – P. 916–930.

15. Wang, S. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis / S. Wang, K. H. Yiu, M. Y. Mok, et al. // *Journal of Internal Medicine*. – 2009. Vol. 266 (5). – P. 445–452.

16. McClelland, R. L. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study) / R. L. McClelland, N. W. Jorgensen, M. Budoff, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66 (15). – P. 1643–1653.

17. Madhavan, M. V. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic

implications / M. V. Madhavan, M. Tarigopula, G. S. Mintz, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – P. 1703–1714.

18. Wexler, L. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group / L. Wexler, B. Brundage, J. Crouse, et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 1175–1192.

19. Yiu, K. H. Prognostic role of coronary calcification in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / K. H. Yiu, M. Y. Mok, S. Wang, et al. // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2012. – Vol. 30. – P. 345–350.

20. Giles, J. T. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / J. T. Giles, M. Szklo, W. Post, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – Vol. 11. – P. 36.

21. Paccou, J. Coronary and abdominal aorta calcification in rheumatoid arthritis: relationships with traditional cardiovascular risk factors, disease characteristics, and concomitant treatments / J. Paccou, C. Renard, S. Liabeuf, et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2014. – Vol. 41. Suppl. 11. – P. 2137–2144.

22. Myasoedova, E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, C. S. Crowson, H. M. Kremers, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2011. – Vol. 70. – P. 482–487.

23. Gonzalez-Gay, M. A. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis / M. A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2005. – Vol. 35 (1). – P. 8–17.

24. Södergren, A. The Extent of Subclinical Atherosclerosis Is Partially Predicted by the Inflammatory Load: A Prospective Study over 5 Years in Patients with Rheumatoid Arthritis and Matched Controls / A. Södergren, K. Karp, C. Bengtsson, et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2015. – Vol. 42 (6). – P. 935–942.

25. Myasoedova, E. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, A. Chandran, B. Ilhan, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2016. – Vol. 75(3). – P. 560–565.

26. Lu, L. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based study / L. Lu, H. K. Choi, S. R. Schoenfeld, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2015. – Vol. 74. – P. 137–138.

27. Kerola, A. M. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008 / A. M. Kerola, T. V. Nieminen, L. J. Virta, et al. // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2015. – Vol. 33(3). – P. 391–398.

28. Zhang, Y. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study / Y. Zhang, N. Lu, C. Peloquin, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2017. – Vol. 76 (2). – P. 408–413.

29. Roubille, C. The effects of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis / C. Roubille, V. Richer, T. Starnino, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2015. – Vol. 74(3). – P. 480–489.

30. Holmqvist, M. Mortality following new-onset Rheumatoid Arthritis: has modern Rheumatology had an impact? / M. Holmqvist, L. Ljung, J. Askling // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2018. – Vol. 77(1). – P. 85–91.

31. Van Den Hoek, J. Trend in and predictors for cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over a period of 15 years: a prospective cohort study / J. Van Den Hoek, L. D. Roorda, H. C. Boshuizen, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2015. – Vol. 74. Suppl. 2. – P. 692.

32. Holmqvist, M. Acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis: are patients diagnosed today also at increased risk? / M. Holmqvist, L. Ljung, J. Askling // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2015. – Vol. 74. – Suppl. 2. – P. 130.

33. Humphreys, J. H. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register / J. H. Humphreys, A. Warner, J. Chipping, et al. // *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. – 2014. – Vol. 66. – P. 1296–1301.

34. González-Gay, M. A. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis:

bridging an apparent paradox / M. A. González-Gay, C. González-Juanatey // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2014. – Vol. 73(7). – P. 1281–1283.

35. Georgiadis, A. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients / A. Georgiadis, P. V. Voulgari, M. I. Argyropoulou, et al. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2008. – Vol. 38 (1). – P. 13–19.

36. Guin, A. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study / A. Guin, M. Chatterjee Adhikari, S. Chakraborty, et al. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2013. – Vol. 43 (1). – P. 48–54.

37. Raczkiwicz, A. Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis / A. Raczkiwicz, A. Juszkiwicz, B. Kisiel, et al. // *Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases*. – 2016. – Vol. 1. – e36–e43.

38. Karpouzas, G. A. Differential predictors of mixed and fully calcified coronary plaques in coronary artery disease-naïve patients with rheumatoid arthritis [abstract] / G. A. Karpouzas, J. Malpeso, D. Li, P. Razaeeian, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2011. – Vol. 63. – Suppl. 10. – P. 759.

39. Navarro-Millan, I. Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial / I. Navarro-Millan, C. Charles-Schoeman, S. Yang, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2013. – Vol. 65 (6). – P. 1430–1438.

40. Boers, M. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis / M. Boers, M. T. Nurmohamed, C. J. Doelman, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2003. – Vol. 62 (9). – P. 842–845.

41. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388(10055). – P. 2023–2038.

42. Sen, D. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / D. Sen, M. Gonzalez-Mayda, R. D. Brasington Jr. // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2014. –

Vol. 40 (1). – P. 27–49.

43. Nurmohamed, M. T. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases / M. T. Nurmohamed, M. Heslinga, G. D. Kitas // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2015. – Vol. 11 (12). – P. 693–704.

44. Dadoun, S. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis / S. Dadoun, N. Zeboulon-Ktorza, C. Combescure, et al. // *Joint Bone Spine*. – 2013. – Vol. 80 (1). – P. 29–33.

45. Chung W. S. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction – a nationwide retrospective cohort study / W. S. Chung, C. L. Lin, C. L. Peng, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168 (5). – P. 4750–4754.

46. Liou, T. H. Risk of stroke in patients with rheumatism: a nationwide longitudinal population-based study / T. H. Liou, S. W. Huang, J. W. Lin, et al. // *Scientific Reports*. – 2014. – Vol. 4. – P. 5110.

47. Avina-Zubieta, J. A. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, J. Thomas, M. Sadatsafavi, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2012. – Vol. 71 (9). – P. 1524–1529.

48. Meune, C. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis / C. Meune, E. Touzé, L. Trinquart, et al. // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 103 (4). – P. 253–261.

49. Meune, C. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune, E. Touzé, L. Trinquart, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48 (10). – P. 1309–1313.

50. Baghdadi, L. R. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / L. R. Baghdadi, R. J. Woodman, E. M. Shanahan, et al. // *Public Library of Science One*. – 2015. – Vol. 10 (2). – e0117952.

51. Попкова, Т. В. Атеросклероз при ревматических заболеваниях / Т. В.

Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Ревматология: клинические рекомендации. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 678–702.

52. Lindhardsen, J. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study / J. Lindhardsen, O. Ahlehoff, G. H. Gislason, et al. // *Annals of Rheumatic Disease*. – 2011. – Vol. 70 (6). – P. 929–934.

53. Lauper, K. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis / K. Lauper, C. Gabay // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. – Vol. 39 (4). – P. 447–459.

54. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32. – P. 2045–2051.

55. Tousoulis, D. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches / D. Tousoulis, E. Oikonomou, E. K. Economou, et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37 (22). – P. 1723–1732.

56. Skaug, E. A. Cardiovascular risk factors have larger impact on endothelial function in self-reported healthy women than men in the HUNT3 fitness study / E. A. Skaug, E. Madssen, S. T. Aspenes, et al. // *Public Library of Science One*. – 2014. – Vol. 9. – e101371.

57. Anderson, T. J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans / T. J. Anderson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34. – P. 631–638.

58. Murdaca, G. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases / G. Murdaca, B. M. Colombo, P. Cagnati, et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 224 (2). – P. 309–317.

59. Loscalzo, J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis / J. Loscalzo // *Circulation Research*. – 2001. – Vol. 88 (8). – P. 756–762.

60. MacNaul, K. L. Differential expression of iNOS and cNOS mRNA in human vascular smooth muscle cells and endothelial cells under normal and inflammatory conditions / K. L. MacNaul, N. I. Hutchinson // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1993. – Vol. 196 (3). – P. 1330–1334.

61. Nowak, W. N. Reactive oxygen species generation and atherosclerosis / W. N. Nowak, J. Deng, X. Z. Ruan, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

gy. – 2017. – Vol. 37 (5). – P. e41–e52.

62. Wadham, C. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulation: a novel therapeutic target in cardiovascular disease / C. Wadham, A. A. Mangoni // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2009. – Vol. 5 (3). – P. 303–319.

63. Xuan, C. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: a meta-analysis based on 4713 participants / C. Xuan, Q. W. Tian, H. Li, et al. // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – Vol. 23 (5). – P. 502–510.

64. Bevilacqua, M. P. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells / M. P. Bevilacqua, J. S. Pober, G. R. Majeau et al. // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1984. – Vol. 160 (2). – P. 618–623.

65. Ikeda, U. Mitogenic action of interleukin-1 $\alpha$  on vascular smooth muscle cells mediated by PDGF. U. Ikeda, M. Ikeda, T. Oohara, et al. // *Atherosclerosis*. – 1990. – Vol. 84 (2-3). – P. 183–188.

66. Nomoto, A. Smooth muscle cell migration induced by inflammatory cell products and its inhibition by a potent calcium antagonist, nilvadipine / A. Nomoto, S. Mutoh, H. Hagihara, et al. // *Atherosclerosis*. – 1988. – Vol. 72 (2-3). – P. 213–219.

67. Shimokawa, H. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor / H. Shimokawa, A. Ito, Y. Fukumoto et al. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – Vol. 97 (3). – P. 769–776.

68. Legein, B. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis / B. Legein, L. Temmerman, E. Biessen, et al. // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2013. – Vol. 70. – P. 3847–3869.

69. Hansson, G. K. N. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. N. Hansson // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.

70. Sukhova, G. K. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques / G. K. Sukhova, U.

Schönbeck, E. Rabkin, et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2503–2509.

71. Redgrave, J. N. E. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms / J. N. E. Redgrave, J. K. Lovett, P. J. Gallagher, et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2320–2328.

72. Cui, G. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke / G. Cui, H. Wang, R. Li et al. // *Journal of Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9. – P. 235.

73. Ridker, P. M. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction / P. M. Ridker, N. Rifai, M. Pfeffer, et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101(18). – P. 2149–2153.

74. Kaptoge, S. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S. R. Seshasai, P. Gao, et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 578–589.

75. Kerwin, W. S. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study / W. S. Kerwin, K. D. O'Brien, M. S. Ferguson, et al. // *Radiology*. – 2006. – Vol. 241. – P. 459–468.

76. Davies, J. R. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined <sup>18</sup>F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging / J. R. Davies, J. H. Rudd, T. D. Fryer, et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 2642–2647.

77. Pasceri, V. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis / V. Pasceri, E. T. Yeh // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 2124–2126.

78. Morand, E. F. MIF: a new cytokine link between rheumatoid arthritis and atherosclerosis / E. F. Morand, M. Leech, J. Bernhagen // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2006. – Vol. 5 (5). – P. 399–410.

79. Calandra, T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity / T. Calandra, T. Roger // *Nature Reviews Immunology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 791–800.

80. Denking, C. M. In vivo blockade of macrophage migration inhibitory factor



ameliorates acute experimental autoimmune encephalomyelitis by impairing the homing of encephalitogenic T cells to the central nervous system / C. M. Denking, M. Denking, J. J. Kort, et al. // *The Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 170. – P. 1274–1282.

81. Pakozdi, A. Macrophage migration inhibitory factor: a mediator of matrix metalloproteinase-2 production in rheumatoid arthritis / A. Pakozdi, M. A. Amin, C. S. Haas, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2006. – Vol. 8. – R. 132.

82. Bernhagen, J. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment / J. Bernhagen, R. Krohn, H. Lue, et al. // *Nature Medicine*. – 2007. – Vol. 13 (5). – P. 587–596.

83. Jacobsson, L. T. H. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians / L. T. H. Jacobsson, C. Turesson, R. L. Hanson, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2001. – Vol. 44. – P. 1170–1176.

84. Wallberg-Jonsson, S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset / S. Wallberg-Jonsson, H. Johansson, M. L. Ohman, et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 1999. – Vol. 26. – P. 2562–2571.

85. Goodson, N. J. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort / N. J. Goodson, D. P. Symmons, D. G. Scott, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2005. – Vol. 52. – P. 2293–2299.

86. Gabriel, S. E. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years / S. E. Gabriel, C. S. Crowson, H. M. Kremers, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2003. – Vol. 48. – P. 54–58.

87. Hannawi, S. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation / S. Hannawi, B. Haluska, T. Marwick, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2007. – Vol. 9. – R. 116.

88. Sandoo, A. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review / A. Sandoo, J. J. C. S. Veldhuijzen van Zanten, G. S. Metsios, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50. – P. 2125–2139.

89. Nagata-Sakurai, M. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis / M. Nagata-Sakurai, M. Inaba, H. Goto, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2003. – Vol. 48. – P. 3061–3067.

90. Giles, J. T. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis / J. T. Giles, W. S. Post, R. S. Blumenthal, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2011. – Vol. 63. – P. 3216–3225.

91. Skeoch, S. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation / S. Skeoch, C. P. L. Hubbard, H. Williams, et al. // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 827.

92. Semb, A. G. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis / A. G. Semb, S. Rollefstad, S. A. Provan, et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2013. – Vol. 40. – P. 359–368.

93. Aubry, M. C. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / M. C. Aubry, H. Maradit-Kremers, M. S. Reinalda, et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2007. – Vol. 34. – P. 937–942.

94. Rose, S. A comparison of vascular inflammation in psoriasis, rheumatoid arthritis and healthy subjects by FDG-PET/CT: a pilot study / S. Rose, N. H. Sheth, J. F. Baker, et al. // *American Journal of Cardiovascular Disease*. – 2013. – Vol. 3. – P. 273–278.

95. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy / K. M. Mäki-Petäjä, et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1185–1192.

96. van den Oever, I. A. M. Rheumatoid arthritis is associated with systemic inflammation in coronary vessels [abstract] / I. A. M. van den Oever, A. M. van Sijl, U. Baylan, et al. // *Arthritis & Rheumatology*. – 2013. – Vol. 65. Suppl. 10. – P. 386.

97. Edwards, C. J. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischemic heart disease in men / C. J. Edwards, H. Syddall, R. Goswami, et al. // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. – P. 1263–1267.

98. Cambridge, G. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease / G. Cambridge, J. Acharya, J. A. Cooper, J. C. Edwards, S. E. Humphries // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 228. – P. 243–246.

99. Ajeganova, S. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study / S. Ajeganova, M. L. Andersson, J. Frostegård, et al. // *The Journal of Rheumatology*. – 2013. – Vol. 40. – P. 1958–1966.

100. van Halm, V. P. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis / V. P. van Halm, M. M. Nielen, M. T. Nurmohamed, et al. // *Ann. Rheum. Dis*. – 2007 Feb. – No. 66 (2). – P. 184–188.

101. Robertson, J. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm / J. Robertson, M. J Peters, I. B. McInnes, et al. // *Nat. Rev. Rheumatol*. – 2013. – No. 9. – P. 513–523.

102. Hahn, B. H. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B. H. Hahn, J. Grossman, W. Chen, et al. // *J. Autoimmun*. – 2007. – N 28. – P. 69–75.

103. Boyer, J. F. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis / J. F. Boyer, P. A. Gourraud, A. Cantagrel, et al. // *Joint Bone Spine*. – 2011. – N 78. – P. 179–183.

104. Toms, T. E. et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? / T. E. Toms et al. // *Ann. Rheum. Dis*. – 2010. – N 69. – P. 683–688.

105. Kavanaugh, A. Dyslipoproteinaemia in a subset of patients with rheumatoid arthritis / A. Kavanaugh // *Ann. Rheum Dis*. – 1994 Aug. – N 53 (8). – P. 551–552.

106. Charles-Schoeman, C. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis / C. Charles-Schoeman et al. // *Ann. Rheum. Dis*. – 2012. – N. 71. – P. 1157–1162.

107. Choy, E. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of

treatment / E. Choy, K. Ganeshalingam, A. G Semb., et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014 Dec. – No. 53(12). – P. 2143–2154.

108. McMahon, M. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / M. McMahon et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – N 54. – P. 2541–2549.

109. Agca, R. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R. Agca, S.C. Heslinga, S. Rollefstad, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017 Jan. – No. 76 (1). – P. 17–28.

110. Насонов, Е. Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова, Д. С. Новикова // *Терапевтический архив*. – 2016. – No. 88 (5). – P. 4–12.

111. Solomon, D. H. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events / D. H. Solomon, G. W. Reed, J. M. Kremer, et al. // *Arthritis. Rheumatol.* – 2015 Jun. – No. 67(6). – P. 1449–1455.

112. van Halm, V. P. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study / V. P. van Halm, M. T. Nurmohamed, J. W. Twisk, et al. // *Arthritis. Res. Ther.* – 2006. – No. 8(5). – R. 151.

113. Naranjo, A. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo, T. Sokka, M. A. Descalzo, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – No. 10 (2). – R. 30.

114. Smolen, J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. S. Smolen, R. Landewé, F. C. Breedveld, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Jun. – No. 69 (6). – P. 964–975.

115. Kaltsonoudis, E. Current and future role of methotrexate in the therapeutic armamentarium for rheumatoid arthritis / E. Kaltsonoudis, C. Papagoras, A. A. Drosos // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2012. – No. 7. – P. 179–189.

116. Micha, R. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk

of cardiovascular disease / R. Micha et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – N 108. – P. 1362–1370.

117. Westlake, S. L. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review / S. L. Westlake et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – N 49. – P. 295–307.

118. Насонов, Е. Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи / Е. Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. – № 53 (4). – С. 421–443.

119. Saiki, O. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis / O. Saiki, R. Takao, Y. Naruse, et al. // *J. Rheumatol.* – 2007 Oct. – No. 34(10). – P. 1997–2004.

120. Navarro-Millán, I. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial / I. Navarro-Millán, C. Charles-Schoeman, S. Yang, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2013 Jun. – No. 65 (6). – P. 1430–1438.

121. Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-недельном наблюдении / Е. В. Удачкина, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2015. – Т. 11. № 5 – С. 510–516.

122. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population / K. P. Liao, T. Cai, V. S. Gainer, et al. // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2013 Dec. – No. 65(12). – P. 2046–2050.

123. Ridker, P. M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT) / P. M. Ridker // *J. Thromb. Haemost.* – 2009 Jul. – No. 7. Suppl 1. – P. 332–339.

124. Avina-Zubieta, J. A. et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study / J. A. Avina-Zubieta et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – N 52. – P. 68–75.

125. del Rincon, I. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / I. del Rincon, D. F. Battafarano, J. F. Restrepo, et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – N 66. – P. 264–272.

126. Sihvonen, S. et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study / S. Sihvonen et al. // *J. Rheumatol.* – 2006. – N 33. – P. 1740–1746.

127. Goodson, N. J. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients / N. J. Goodson, A. M. Brookhart, D. P. Symmons, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Mar. – No. 68(3). – P. 367–372.

128. Trelle, S. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle, S. Reichenbach, S. Wandel, et al. // *BMJ.* – 2011 Jan 11;

129. Lindhardsen, J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study / J. Lindhardsen, G. H. S. Gislason, Jacobsen, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014 Aug. – No. 73(8). – P. 1515–1521.

130. Marks, J. L. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review / J. L. Marks, D. M. van der Heijde, A. N. Colebatch., et al. // *J. Rheumatol. Suppl.* – 2012 Sep. – No. 90. – P. 81–84.

131. Tam, L.-S. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? / L.-S. Tam, G. D. Kitas, M. A González-Gay // *Rheumatology.* – 2014.

132. Gonzalez-Juanatey, C. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis / C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, C. Garcia-Porrúa, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – No. 55. – P. 150–153.

133. van Sijl, A. M. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in

rheumatoid arthritis: a meta-analysis / A. M van Sijl, M. J. Peters, Knol D. L., et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2011 Dec. – No. 41 (3). – P. 393–400.

134. Choy, E. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions / E. Choy, N. Sattar // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Apr. – No. 68 (4). – P. 460–469.

135. Popa, C. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients / C Popa., L. J. van Tits, P. Barrera, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Jun. – No. 68 (6). – P. 868–872.

136. Bili, A. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis / A. Bili, X. Tang, S. Pranesh, et al. // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2014 Mar. – No. 66 (3). – P. 355–363.

137. Ljung, L. Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis / L. Ljung, J. F. Simard, L. Jacobsson, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2012 Jan. – No. 64 (1). – P. 42–52.

138. Low, A. S. Association Between Ischemic Stroke and Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. / A. S. Low, M. Lunt, L. K. Mercer, et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2016 Jun. – No. 68(6). – P. 1337–1345.

139. Barnabe, C. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis / C. Barnabe, B. J. Martin, W. A. Ghali // *Arthritis Care Res.* – 2011. – N 63. – P. 522–529.

140. Desai, R. J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment and the risk of incident cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis: a nested case-control study / R. J. Desai, J. K. Rao, R. A. Hansen, et al. // *J. Rheumatol.* – 2014. – No. 41. – P. 2129–2136.

141. Raterman, H. G. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab / H. G. Raterman, H. Levels, A. E. Voskuyl, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – No. 72. – P. 560–565.

142. Novikova, D. S. 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. // J. Korean Med. Sci. – 2016 Feb. – No. 31 (2). – P. 202–207.

143. Kerekes, G. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. / G. Kerekes, P. Soltész, H. Dér, et al. // Clin. Rheumatol. – 2009 Jun. – No. 28 (6). – P. 705–710.

144. Новикова, Д. С. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала Q–T у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – No. 52 (3). – P. 270–276.

145. Listing, J. et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF  $\alpha$  inhibitors and rituximab / J. Listing et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – N 74. – P. 415–421.

146. van Vollenhoven, R. F. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients / R. F. van Vollenhoven et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – N 72. – P. 1496–1502.

147. Emery, P. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial / P. Emery, E. Keystone, H. P. Tony, et al. // Ann. Rheum Dis. – 2008. – No. 67. – P. 1516–1523.

148. Genovese, M. C. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study / M. C. Genovese, J. D. McKay, E. L. Nasonov, et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – No. 58. – P. 2968–2980.

149. Smolen, J. S. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled,



randomised trial / J. S. Smolen, A. Beaulieu, A. Rubbert-Roth, et al. // *Lancet*. – 2008. – No. 371. – P. 987–997.

150. Maini, R. N. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate / R. N. Maini, P.C. Taylor, J. Szechinski, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – No. 54. – P. 2817–2829.

151. Попкова, Т. В. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е.Ю. Панасюк [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2012. – No. 5. – P. 9–18.

152. Gabay, C. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial / C. Gabay, P. Emery, R. van Vollenhoven, et al. // *Lancet*. – 2013. – No. 381. – P. 1541–1550.

153. Austin, M. A. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance / M. A. Austin, J. E. Hokanson, J. D. Brunzell // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1994. – No. 5. – P. 395–403.

154. Rajman, I. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men / I. Rajman, M. J. Kendall, R. Cramb, et al. // *Atherosclerosis*. – 1996. – No. 125. – P. 231–242.

155. Schiff, M. H. Integrated safety in tocilizumab clinical trials / M. H. Schiff, J. M. Kremer, A. Jahreis, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – No. 13 (5). – R. 141.

156. Genovese, M. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. / M. Genovese, A. Sebba, A. Rubbert-Roth, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – No. 72 (Suppl. 3). – P. 461.

157. Mirjafari, H. Insulin resistance is improved by tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: results from the TOWARD study / H. Mirjafari, J. Wnage, M. Klearman, et al. // *Ann. Rheum Dis.* – 2013. – No. 72 (Suppl. 3). – P. 414.

158. Fleischmann, R. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis / R. Fleischmann, J. Kremer, J. Cush, et al. // *N. Engl. J. Med.* –

2012. – No. 367. – P. 495–507.

159. Charles-Schoeman, C. Effects of tofacitinib on lipid profiles and cholesterol and lipoprotein kinetics in patients with rheumatoid arthritis / C. Charles-Schoeman, R. M. Fleischmann, J. Davignon, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2012. – No. 64. – S. 553.

160. McInnes, I. B. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study / I. B. McInnes, H. Y. Kim, S. H. Lee, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014 Jan. – No. 73 (1). – P. 124–131.

161. Charles-Schoeman, C. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel oral JAK inhibitor / C. Charles-Schoeman, P. Wicker, U. Sechtem, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – No. 71 (Suppl. 3). – P. 201.

162. Smolen, J. S. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J. S. Smolen, D. Aletaha, J. W. Bijlsma, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Apr. – No. 69 (4). – P. 631–637.

163. Hyrich, K. L. Changes in disease characteristics and response rates among patients in the United Kingdom starting anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis between 2001 and 2008 / K. L. Hyrich, K. D. Watson, M. Lunt, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – N 50. – P. 117–123.

164. Skapenko, A. Prognostic factors in rheumatoid arthritis in the era of biologic agents / A. Skapenko, I. Prots, H. Schulze-Koops // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2009. – No. 5. – P. 491–496.

165. Scire, C. A. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register / C. A. Scire, M. Lunt, T. Marshall, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – No. 73. – P. 1677–1682.

166. Jayakumar, K. Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs / K. Jayakumar, S. Norton, J. Dixey, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – No. 51. – P. 169–175.

167. Haavisto, M. Influence of triple disease modifying anti-rheumatic drug therapy on carotid artery inflammation in drug-naive patients with recent onset of rheuma-

toid arthritis / M. Haavisto, A. Saraste, L. Pirilä, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016 Oct. – No. 55 (10). – P. 1777–1785.

168. Brown, A. K. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression / A. K. Brown et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – N 54. – P. 3761–3773.

169. Ridker, P. M. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker, N. Rifai, L. Rose, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – N 347. – P. 1557–1565.

170. Moens Bernelot, S. J. Unexpected arterial wall and cellular inflammation in patients with rheumatoid arthritis in remission using biological therapy: a cross-sectional study / S. J. Moens Bernelot, F. M. van der Valk, A. C. Strang et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2016 May 21. – No. 18 (1). – P. 115.

171. van den Hoek, J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study / J. van den Hoek, H. C. Boshuizen, L. D. Roorda et al. // *Rheumatol. Int.* – 2007. – N 37 (4). – P. 487–493.

172. Emery, P. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study / P. Emery, M. Hammoudeh, O. FitzGerald, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. – No. 72. – P. 399.

173. Kavanaugh, A. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomized, controlled OPTIMA study / A. Kavanaugh, R. M. Fleischmann, P. Emery, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – No. 72. – P. 64–71.

174. Raluca, B. D. A prospective, single-centre, randomised study evaluating the clinical, imaging and immunological depth of remission achieved by very early versus delayed Etanercept in patients with Rheumatoid Arthritis (VEDERA) / B. D. Raluca, S. Horton, R. Hodgson, et al. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2016. – No. 17. – P. 61.

175. Erhayiem, B. Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis

(CADERA): study protocol for a randomized controlled trial / B. Erhayiem, S. Pavitt, P. Baxter, et al. // *Trials*. – 2014. – No. 15. – P. 436. – (Published online 2014 Nov 8).

176. Arts, E. E. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms / E. E. Arts, C. D. Popa, A. A. den Broeder, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – No. 75. – P. 674–680.

177. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3) // *Heart*. – 2014. – 100 (Suppl. 2). – ii1–ii67.

178. Bonek, K. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis – controversies and the new approach / K Bonek., P. Głuszko // *Reumatologia/Rheumatology*. – 2016. – No. 3. – P. 128–135.

179. Crowson, C. S. Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries / C. S. Crowson, S. E. Gabriel, A. G. Semb, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017 Jul 1. – No. 56 (7). – P. 1102–1110.

180. Pletcher, M. J. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. / M. J. Pletcher, J. A. Tice, M., Pignone, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2004 Jun 28. – No. 164 (12). – P. 1285–1292.

181. Budoff, M. J. American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology / M. J. Budoff, S. Achenbach, R. S. Blumenthal, et al. // *Circulation*. – 2006 Oct 17. – No. 114 (16). – P. 1761–1791.

182. Goff, D. C. Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

ciation Task Force on Practice Guidelines / D. C. Goff Jr., D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett, et al. // *Circulation*. – 2014 Jun 24. – No. 129 (25)(Suppl. 2). – S. 49–73.

183. Piepoli, M. F. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall, et al. // *Eur. Heart. J.* – 2016 Aug 1. – No. 37 (29). – P. 2315–2381.

184. Синеглазова, А. В. Кальцификация коронарных артерий и нарушения липидного обмена у женщин с ревматоидным артритом. / А. В. Синеглазова // *Кардиология*. – 2014. – Т. 54, № 6.

185. Chung, C. P. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors / C. P. Chung, A. Oeser, P. Raggi, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005 Oct. – No. 52 (10). – P. 3045–3053.

186. Wahlin, B. Coronary Artery Calcification Is Related to Inflammation in Rheumatoid Arthritis: A Long-Term Follow-Up Study / B. Wahlin, T. Meedt, F. Jonsson, et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – No. 2016. – P. 1261582. – (Published online 2016 Aug 28).

187. Rho, Y. H. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Y. H. Rho, C. P. Chung, A. Oeser, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009 Nov 15. – No. 61 (11). – P. 1580–1585.

188. Cohen, G. I. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography / G. I. Cohen, R. Aboufakher, R. Bess., et al. // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2013 Nov. – No. 6 (11). – P. 1160–1167.

189. Folsom, A. R. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / A. R. Folsom, R. A. Kronmal, R. C. Detrano, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2008 Jun 23. – No. 168 (12). – P. 1333–1339.

190. Yeboah, J. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovas-

cular risk assessment in intermediate-risk individuals / J., Yeboah, R. L. McClelland, T. S. Polonsky, et al. // *JAMA*. – 2012 Aug 22. – No. 308 (8). – P. 788–795.

191. Corrales, A. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / A. Corrales, J. A. Parra, C. González-Juanatey, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Nov. – No. 72 (11). – P. 1764–1770.

192. Chung, C. P. Progression of coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: comparison with participants from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / C. P. Chung, J. T., Giles R. A. Kronmal, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – N 15 (5). – R. 134.

193. Touboul, P. J. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1741–1745.

194. Polak, J. F. Segment-specific association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors. The Coronary Artery Risk development in Young Adult (CARDIA) Study / J. F Polak, S. D. Person, G. S. Wei, et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 9–15.

195. Salonen, J. T. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease / J. T. Salonen, R. Salonen // *Arterioscler. Thromb.* – 1991 Sep-Oct. – No. 11 (5). – P. 1245–1249.

196. Iwakiri, T. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis / T. Iwakiri, Y. Yano, Y. Sato, et al. // *Atherosclerosis*. – 2012 Dec. – No. 225 (2). – P. 359–362.

197. Plichart, M. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study / M. Plichart, D. S. Celermajer, M. Zureik, et al. // *Atherosclerosis*. – 2011. – N 219. – P. 917–924.

198. Mathiesen, E. B. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study / E. B. Mathiesen, S. H. Johnsen, T. Wilsgaard, et al. // *Stroke*. – 2011. –

N 42. – P. 972–978.

199. Chen, W. H. Carotid Atherosclerosis and Cognitive Impairment in Nonstroke Patients / W. H. Chen, W. Jin, P. Y. Lyu, et al. // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2017 Oct 5. – No. 130 (19). – P. 2375–2379.

200. Gonzalez-Gay, M. A. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, A. Piñeiro, et al. // *J. Rheumatol.* – 2005. – No. 32. – P. 1219–1223.

201. González-Juanatey, C. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease / Carlos González-Juanatey, Javier Llorca, Miguel A González-Gay // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – No. 13 (3). – R. 101.

202. Pope, J. E. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks / J. E. Pope, T. Nevskaya, L., et al. // *Open Rheumatol. J.* – 2016. – No. 10. – P. 49–59.

203. Turiel, M. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis / M. Turiel, L. Tomasoni, S. Sitia, et al. // *Cardiovasc. Ther.* – 2010 Oct. – No. 28 (5). – P. e53–64.

204. Del Porto, F. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis / F. Del Porto, B. Laganà, S. Lai, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007 Jul. – No. 46 (7). – P. 1111–1115. – (Epub 2007 Apr 20).

205. Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – № 7 (111). – С. 7–79.

206. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации

(V пересмотр). Москва, 2012 г. Разд. 3. Обследование пациентов и оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

207. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). Приложение 2. – P. 46.

208. Touboul, P. J. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs, et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – N 23. – P. 75–80.

209. Agatston, A. S. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography / A. S. Agatston, W. R. Janowitz, F. J. Hildner, et al. // JACC. – 1990. – N 15. – P. 827–832.

210. Hokanson, J. E. Evaluating changes in coronary artery calcium: an analytic method that accounts for interscanvariability / J. E. Hokanson, T. MacKenzie, G. Kinney, et al. // Am. J. Roentgenol. – 2004. – N 182. – P. 1327–1332.

211. Sevrukov, A. B. Serial electron beam CT measurements of coronary artery calcium: has your patient's calcium score actually changed? / A. B. Sevrukov, J. M. Bland, G. T. Kondos // Am. J. Roentgenol. – 2005. – N 185. – P. 1546–1553.

212. Бойцов, С. А. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / С. А. Бойцов, В. В. Кухарчук, Ю. А. Карпов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (3). – С. 82–86.

213. Kronmal, R. A. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / R. A. Kronmal, R. L. McClelland, R. Detrano, et al. // Circulation. – 2007. May 29. – No. 115 (21). – P. 2722–2730.

214. Demer, L. L. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. / L. L. Demer, Y. Tintut // Circulation. – 2008. – N 117. – P. 2938–2948.

215. Kalra, S. S. Vascular calcification and hypertension: cause and effect / S. S. Kalra, C. M. Shanahan // Ann. Med. – 2012. – N 44 (Suppl. 1). – S. 85–92.



216. Glagov, S. Micro-architecture and composition of artery walls: Relationships to location, diameter and the distribution of mechanical stress / S. Glagov, R. Vito, D. P. Giddens, et al. // *J. Hypertens.* – 1992. – No. 10 (suppl. 6). – S. 101–104.

217. Chironi, G. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling / G. Chironi, J. Gariepy, N. Denarie, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – N 23. – P. 1460–1464.

218. Roman, M. J. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension / M. J. Roman, P. S. Saba, R. Pini, et al. // *Circulation.* – 1992. – N 86. – P. 1909–1918.

219. Finn, A. V. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology / A. V. Finn, F. D. Kolodgie, R. Virmani // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – N 30. – P. 177–181.

220. Chironi, G. N. Correction of carotid intima-media thickness for adaptive dependence on tensile stress: implication for cardiovascular risk assessment / G. N. Chironi, A. Simon, P. Bokov, et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 2009. – N 37. – P. 270–275.

221. Pereira, I. A. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients / I. A. Pereira, I. M. Laurindo, A. F. Zimmermann, et al. // *Acta. Reumatol. Port.* – 2009 Jan-Mar. – No. 34 (1). – P. 58–64.

222. Chung, C. P. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / C. P. Chung, J. T. Giles, M. Petri, et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2012. – No. 41 (4). – P. 535–544.

223. Воробьева, Е. Н. Частота дислипидемий у жителей городской популяции / Е. Н. Воробьева, А. С. Казызаева, Е. А. Шарлаева [и др.] // *Известия Алтайского государственного университета.* – 2014. – № 3/2 (83). – С. 30–34.

224. Никитин, Ю. П. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Napiee Study / Ю. П. Никитин, К. В. Макаренкова, С. К. Малютин [и др.] // *Кардиология.* – 2015. – № 5. – С. 34–39.

225. Rizzo, M. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naive patients with early rheumatoid arthritis. / M. Rizzo, G. A. Spinaz, M. Ce-

sur, et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – No. 207 (2). – P. 502–506. – (Epub 2009/08/01).

226. Chung, C. P. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / C. P. Chung, A. Oeser, P. Raggi, et al. // *J. Rheumatol.* – 2010. – No. 37 (8). – P. 1633–1638. – (Epub 2010/06/03).

227. McEvoy, J. W. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports / J. W. McEvoy, M. J. Blaha, A. P. Defilippis, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – N 56 (20). – P. 1613–1622.

228. Budoff, M. J. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality / M. J. Budoff, J. E. Hokanson, K. Nasir, et al. // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2010. – N 3 (12). – P. 1229–1236.

229. Liu, J. H. Ten-year progression of coronary artery, carotid artery, and aortic calcification in patients with rheumatoid arthritis / J. H. Liu, M. Y. Ng, T. Cheung, et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2017. – N 36 (4). – P. 807–816.

230. Rodriguez-Granillo, G. A. Progression of coronary artery calcification at the crossroads: sign of progression or stabilization of coronary atherosclerosis? / G. A. Rodriguez-Granillo, P. Carrascosa, N. Bruining // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2016. – N 6(3). – P. 250–258.

231. Henein, M. Y. Statins moderate coronary stenoses but not coronary calcification: results from meta-analyses / M. Y. Henein, A. Owen // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – N 153. – P. 31–35.

232. Kao, A. H. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis / A. H. Kao, S. Krishnaswami, A. Cunningham, et al. // *J. Rheumatol.* – 2008. – N 35 (1). – P. 61–69.

233. Sanz, J. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease / J. Sanz, Z. A. Fayad // *Nature*. – 2008. – N 451 (7181). – P. 953–957.

234. Bamberg, F. Differential associations between blood biomarkers of inflammation, oxidation, and lipid metabolism with varying forms of coronary atherosclerotic plaque as quantified by coronary CT angiography / F. Bamberg, Q. A. Truong, W. Koenig, et al. // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – N 28. – P. 183–192.

235. Rochette, L. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases / L. Rochette, A. Meloux, E. Rigal, et al. // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – N 182. – P. 115–132.

236. Ziolkowska, M. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. / M. Ziolkowska, M. Kurrowska, A. Radzikowska et al. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – N 46 (7). – P. 1744–1753.

237. Asanuma, Y. Serum osteoprotegerin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. / Y. Asanuma, C. P. Chung, A. Oeser, et al. // *Atherosclerosis.* – 2007. – N 195 (2). – e. 135–41.

238. O'Leary, D. H. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group / D. H. O'Leary, J. F. Polak, R. A. et al. // *Stroke.* – 1992 Dec. – No. 23 (12). – P. 1752–1760.

239. del Rincón, I. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis / I. del Rincón, J. F. Polak, D. H. O'Leary, et al.

240. Hlatky, M. A. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association / M. A. Hlatky, P. Greenland, D. K. Arnett, et al. // *Circulation.* – 2009. – No. 119. – P. 2408–2416.

241. Nicolaides, A. N. *Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis* / A. N. Nicolaides. – New York : Springer, 2011.

242. Bonithon-Kopp, C. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study / C. Bonithon-Kopp, P. J. Touboul, C. Berr, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – N 16. – P. 310–316.

243. Rollefstad, S. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study / S. Rollefstad, E. Ikdahl, J. Hisdal, et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2015 Jul. – No. 67 (7). – P. 1718–1728.

244. Arida, A. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low ac-

tivity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities/ A. Arida, A. D Protogerou, G. Konstantonis, et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017 Jun 1. – No. 56 (6). – P. 934–939.