

Круглый Лев Борисович

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ И ФАКТОРЫ
РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПО ДАННЫМ 3-Х ЛЕТНЕГО
НАБЛЮДЕНИЯ**

14.01.05 - кардиология

14.01.22 - ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в отделе ангиологии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России и в лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой.

Научные руководители:

Карпов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор

Попкова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Скрипникова Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики остеопороза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Потешкина Наталия Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 23 мая 2019 года в ___ часов ___ минут на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом периферических суставов и поражением внутренних органов [Насонов Е.Л., 2008]. Это одна из наиболее распространенных ревматических болезней: по данным исследования Global Burden of Disease, число больных РА в мире увеличилось с 3,3 миллиона в 1990 году до 4,8 миллионов в 2010 году [Cross M, 2014]. По различным оценкам, в Российской Федерации этим заболеванием страдает от 276,9 до 292,1 тыс. человек, причем в 2010 г. диагноз был впервые установлен у 28 963 человек [Балабанова РМ, 2012; Фоломеева О.М., 2008].

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения этих пациентов, низкая продолжительность жизни больных РА остается актуальной проблемой [Gullick NJ, 2011]. Метаанализ данных за последние 50 лет показывает, что риск сердечно-сосудистой смерти при РА повышен на 50% по сравнению с общей популяцией [Meune C, 2009], причем ведущей причиной смерти является сердечно-сосудистая [Gullick NJ, 2011]. Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА по сравнению с общей популяцией составляет от 1,4 до 3,69, а риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при поправке на другие факторы риска (ФР), в 2 раза выше [Semb AG, 2010; Boyer JF, 2011, Ogdie A, 2015]. Данные Датского регистра (более 10 тыс. пациентов) показывают, что риск развития ИМ при РА так же высок, как и при СД 2 типа [Lindhardsen J, 2011]. Высокий риск ССО при РА привел к появлению в рекомендациях по лечению пациентов с дислипидемиями, выпущенных в 2016 г. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по борьбе с атеросклерозом, раздела, посвященного коррекции липидного обмена при аутоиммунных заболеваниях. В нем указывается, что РА ассоциирован с развитием атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти по сравнению с общей популяцией [Catapano AL и соавторы, 2016].

Было установлено, что распространенность сердечно-сосудистых ФР у больных РА выше, чем в популяции в целом, что может рассматриваться как причина высокого риска развития ССЗ при этом заболевании. Наиболее часто встречаются такие ФР, как артериальная гипертензия (АГ) [Panoulas V., 2007], дислипидемия [Zegkos T., 2016], метаболический синдром [da Cunha V., 2012], курение [Boyer J., 2011]. Однако риск ССО повышен и у больных РА без этих ФР, в связи с чем обсуждается роль хронического воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений [Ajeganova S, 2013]. В ряде исследований контроль АД и липидов плазмы крови существенно влиял на риск развития ССЗ. Так, в исследовании Rho YH (2009), у 169 больных РА на фоне

противоревматической терапии было выявлено повышение среднего уровня ХС ЛВП с 42 до 50 мг/дл, снижение уровня среднего диастолического АД с 76 до 72 мм рт. ст. и уровня ХС ЛНП со 116 мг/дл до 104 мг/дл. Исследование было одномоментным, плацебо-контроль терапии отсутствовал. Одновременно с этим, в недавнем контролируемом исследовании, в котором 550 больных РА наблюдались в течение 2 лет, показано, что прием метотрексата ассоциируется с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП, ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) [Charles-Schoeman C, 2017].

Ранее было показано, что выраженное воспаление в сосудистой стенке, характерное для РА, создает предпосылки для более частого атеросклеротического поражения сосудов [Sattar N., 2009]. Больные РА с болевым синдромом в грудной клетке часто включаются в исследования по выявлению атеросклероза артерий в связи клинической необходимостью обследования и высоким риском выявления ИБС [Rollestad S, 2015]. Хотя механизмы, ускоряющие прогрессирование атеросклероза при РА, до конца не ясны, обсуждается участие различных медиаторов воспаления: С-реактивного белка (СРБ), неоптерина, фактора некроза опухоли альфа (ФНО) и др. [Libby P, 2011; Hansson GK, 2011]. Показано, что высокие уровни ФНО и интерлейкина (ИЛ) 1 и 6 типов также ассоциированы с выявлением атеросклероза сонных и коронарных артерий [Попкова Т.В., 2009]. Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ-6 в крупных артериях (коронарные, сонные, бедренные), в которых чаще выявляется атеросклероз [Papadopoulos N.G., 2005]. Предполагается, что увеличение уровня ИЛ-6 более адекватно, чем повышение концентрации СРБ, отражает риск множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий [Naranjo A., 2008].

Изменение эластичности артерий играет важную роль в патогенезе ССЗ, в том числе АГ и атеросклероза [Рекомендации Российского медицинского общества по АГ, 2016]. В исследовании Wong M., в 2003 г. было показано снижение эластичности аорты и повышение сопротивления сосудистого русла по показателю аортальной скорости пульсовой волны у больных РА, существенных различий у больных РА и ИБС и РА без ИБС показано не было. В исследовании Maki-Petaja K. (2009), после 12-ти недельного наблюдения за больными РА без ССЗ и факторов сердечно-сосудистого риска, впервые продемонстрирована более высокая каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (СПВкф) при РА по сравнению со здоровыми добровольцами (8,35 м/с и 7,52 м/с, $p=0,005$). Повышение СПВкф ассоциировалось с активностью заболевания, в связи с чем авторы предполагают, что повышение жесткости артерий может быть обратимо при эффективном противовоспалительном лечении.

Прогрессирование атеросклероза коронарных и сонных артерий при РА в настоящее время изучено недостаточно. В одном из них по данным ультразвукового

исследования сонных артерий на протяжении 5-летнего наблюдения 105 больных РА, увеличение толщины комплекса интима-медия за время наблюдения реже встречалось у больных, у которых удалось добиться более низкой активности заболевания, а также у больных РА, принимавших метотрексат [Ajeganova S., 2012]. С другой стороны, преимущества метотрексата в предотвращении прогрессирования атеросклероза не подтвердились в другом недавнем исследовании [Arida A., 2017]. В этой работе 139 больных РА и столько же лиц без РА, ИБС и атеросклеротических бляшек в сонных артериях исходно и через 3 года прошли ультразвуковое обследование сонных и бедренных артерий. У больных, получавших противоревматическую терапию, увеличение толщины интимы-медии на 50% и появление атеросклеротических бляшек в сонных артериях наблюдалось реже, что связывают с хорошим эффектом терапии – большинство больных достигли низкой активности заболевания на фоне лечения. Однако все препараты базисной терапии и генноинженерные биологические препараты (ГИБП) не различались по влиянию на прогрессирование атеросклероза. В аналогичном исследовании 2016 года ультразвуковым методом изучалось прогрессирование атеросклероза сонных артерий [Pore JE, 2016]. По данным 24-недельного наблюдения был включен 31 больной РА из 195 скринированных, у которых на фоне базисной терапии РА активность болезни оставалась высокой. Критериями прогрессирования поражения сосудов считались увеличение толщины комплекса интима-медия, появление атеромы в сонных артериях или увеличение объема бляшки за время наблюдения. Была показана прямая корреляция между прогрессированием атеросклероза сонных артерий и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

В недавних исследованиях изучалось в динамике поражение коронарных артерий при РА, для чего использовали томографические методы. В частности, в работе 2018 года за 49 больными РА наблюдали в течение 10 лет, определяя коронарный кальциевый индекс исходно и в конце наблюдения. Было показано, что рост кальциевого индекса зависел от возраста, наличия АГ и степени ее компенсации, и от наличия ожирения [Liu JH, 2017]. В исследовании, результаты которого появились в этом году, у 74 больных РА показана корреляция роста кальциевого индекса с мужским полом, АГ и низким уровнем ТГ [Udachkina NV, 2018]. Следует отметить, что «золотым стандартом» в изучении прогрессирования атеросклероза является коронароангиография (КАГ), а не измерение коронарного кальциевого индекса.

В настоящее время недостаточно данных о влиянии факторов сердечно-сосудистого риска, проводимой противоревматической терапии и таких показателей иммуновоспалительной активности, как вчСРБ, ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 на прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных РА, что стало основанием для проведения данной работы.

Цель исследования

Определить значение факторов сердечно-сосудистого риска, параметров воспаления, иммунологических факторов и показателя СПВкф в прогрессировании атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у пациентов 35-65 лет с РА низкой и умеренной степени активности, находящихся на противоревматической терапии, по данным 3-х летнего наблюдения.

Задачи исследования

1. Сравнить жесткость артерий по показателю СПВкф у пациентов 35-65 лет с РА низкой и умеренной степени активности, находящихся на противоревматической терапии, и у контрольной группы.
2. Сопоставить иммунологические параметры (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6), показатели воспаления (СОЭ, СРБ) и прогрессирование атеросклероза коронарных и/или сонных артерий у пациентов 35-65 лет с РА низкой и умеренной степени активности, находящихся на противоревматической терапии.
3. Изучить влияние базисной противоревматической терапии, генноинженерных биологических препаратов и низкодозовой глюкокортикоидной терапии на прогрессирование атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у пациентов 35-65 лет с РА низкой и умеренной степени активности по данным трехлетнего наблюдения.
4. Изучить роль сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, пол, АГ, отягощенная наследственность по ССЗ, курение, дислипидемия, сахарный диабет) в прогрессировании атеросклероза коронарных и/или сонных артерий у пациентов 35-65 лет с РА низкой и умеренной степени активности, находящихся на противоревматической терапии, по данным 3-х летнего наблюдения.

Научная новизна

Впервые изучено влияние иммунологических и воспалительных показателей и различных классов противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов 35-65 лет с РА низкой и умеренной степени активности по данным 3-х летнего наблюдения.

Практическая значимость

На основании полученных данных создана прогностическая шкала, учитывающая описанные выше факторы прогрессирования атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у больных РА. Модель использует формулу $F=3*a_1+3*a_2+2*a_3+2a_4+2*a_5$, где индекс a_1 составлял от 1 до 4 в зависимости от квартиля значения СОЭ, a_2 – значения СРБ, a_3 – значения ХС ЛНП, a_4 – значения СПВкф, a_5 – значения ЛПИ. «Отрезной точкой» является значение F, равное 24 или более.

Определение иммуновоспалительных факторов и показателя СПВкф с помощью

метода аппланационной тонометрии могут помочь выявить больных с прогрессированием коронарного атеросклероза при РА.

Апробация и внедрение в практику полученных результатов

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по апробации кандидатских диссертаций 26.06.2017 г., протокол № 45. Диссертация рекомендована к защите. Результаты работы внедрены в научную и практическую работу ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Основные положения диссертации доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2015, 2016, 2017 гг., Симпозиуме Международного общества атеросклероза 2016 г. (Anitschkow Days), I междисциплинарной научной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» 2016 г., 85-ом ежегодном Конгрессе Европейского общества атеросклероза (EAS) 2017 г., 27-ом ежегодном Конгрессе Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) 2017 г., ежегодном Конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) 2017 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 статьи и 9 тезисов. 3 статьи опубликованы в ведущих журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание степени кандидата наук. Четыре тезиса опубликованы в иностранной печати (журналы «Atherosclerosis» и «Hypertension»).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 85 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 18 отечественных и 211 зарубежных источников. Диссертация проиллюстрирована 25 таблицами и 6 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии отбора

Критериями включения в основную группу исследования были: достоверный диагноз РА по критериям ACR/EULAR 2010 г., длительность заболевания более 5 лет, низкая и умеренная степень активности РА, мужской и женский пол, возраст от 35 до 65 лет, клиническое подозрение на ИБС (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышки при физической нагрузке и/или указание в анамнезе на предшествующий ИМ). В

группу контроля включались пациенты с подтвержденным диагнозом стабильной ИБС и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий по данным КАГ, без воспалительных заболеваний, мужского и женского пола, в возрасте от 35 до 65 лет.

В исследование не включались пациенты, у которых были: ОКС и 3 месяца после него, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по New York Heart Association, клинически значимые пороки клапанов сердца, АВ-блокада II и III степени, другие клинически значимые и жизнеугрожающие аритмии. Также не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, неврологическими, бронхообструктивными заболеваниями, неконтролируемым сахарным диабетом, хронической болезнью почек 3 стадии или выше, печеночной недостаточностью.

Все больные РА проходили обследование и лечение в ФГБНУ «НИИР» им. В.А.Насоновой, а затем, с 01.04.2011 г. по 31.04.2014 г., в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в связи с подозрением на ИБС.

При включении в исследование в 2011-2014 гг. всем больным РА было проведено клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя первичное обследование врача с оценкой ФР ССЗ, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗДГ сонных артерий, по показаниям – КАГ (подробно см. в разделе «Методы обследования и лечения»). При наличии показаний на момент включения пациенты получали статины, ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, при необходимости по назначению врача к терапии присоединялись диуретики. Для лечения РА назначались противоревматические препараты: базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин), глюкокортикостероиды (метилпреднизолон). и/или ГИБП. К последним относятся ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб), антибетаклеточный препарат ритуксимаб, блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Периодически, при усилении болей в суставах, больные РА принимали нестероидные противовоспалительные препараты. Включенные в исследование в 2011-2014 гг. больные РА в течение 3 лет находились под наблюдением врача, при необходимости определялись лабораторные параметры, проводилось инструментальное обследование.

В период с 01.04.2014 года до 31.04.2017 г. в отделе ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ проводилось повторное обследование больных РА, включавшее осмотр врача, лабораторные и инструментальные исследования, включая ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗДГ сонных артерий, по показаниям – КАГ. Кроме того, определялись иммуновоспалительные показатели (СОЭ, вЧСРБ, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) и параметры

жесткости артерий методами аппланационной тонометрии и объемной сфигмографии (подробно см. далее).

Все больные группы контроля включались в исследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ на основании данных опроса, осмотра, стандартного лабораторного и инструментального обследования, включавшего ЭКГ, ЭХО-КГ, нагрузочные пробы и КАГ. В данную группу вошли пациенты с верифицированной ИБС и гемодинамически значимым стенозированием коронарных артерий по данным КАГ, не имевшие системных воспалительных заболеваний в анамнезе. Обследование производилось однократно в период между 01.05.2016 г. и 01.09.2016 г.

Методы обследования и лечения

При включении пациентов проводилось стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование пациентов, регистрация принимаемой противоревматической и сердечно-сосудистой лекарственной терапии. Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза и опрос больного, физикальный осмотр. Активность РА определяли по индексу DAS28 по методике Smolen J.S. и соавт. (2003 г.): подсчитывали число болезненных суставов и число припухших суставов (максимально 28) и уровень боли при помощи визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) в мм, при максимуме 10 мм, после чего корректировали показатель с учетом значений СОЭ по формуле: $DAS28 = 0,56 * \sqrt{\text{число болезненных суставов}} + 0,28 * \sqrt{\text{число припухших суставов}} + 0,70 * \ln \text{СОЭ} + 0,014 * \text{ВАШ}$. Активность расценивали как низкую ($DAS28 \leq 3,2$), среднюю ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) или высокую ($DAS28 > 5,1$).

Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории клинической биохимии обмена липидов (руководитель – проф., д.м.н. В.Н. Титов) и в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований (руководитель - проф. В.П. Масенко) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. В клиническом анализе крови определяли уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, гематокрита, тромбоцитов, СОЭ. Исследование СОЭ проводилось методом Вестергрена с помощью автоматического анализатора Ves-matic (Diesse, Италия). В биохимическом анализе крови определяли уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), глюкозы, креатинина. Уровень общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛВП сыворотки крови определяли ферментативным способом на биохимическом анализаторе «ARCHITECT» фирмы «Abbott» (США). Результаты выражали в ммоль/л.

Образцы крови для исследования были получены венопункцией с использованием вакуумных систем типа Vacuete. 10 мл крови помещались в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчёта 2 мг/мл крови). Пробирка центрифугировалась в течение 10 минут со скоростью 3500 об/мин при температуре +4° С. Полученный образец крови

распределялся в отдельные пробирки типа Eppendorf объемом 0,5 мл. Аликвоты замораживались и хранились при температуре -70°C .

Определение концентрации вчСРБ в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческого набора вчСРБ-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) нефелометрическим способом согласно протоколу производителя. Результат измерения сравнивался со стандартом с известной концентрацией вчСРБ, полученной с использованием международного референсного препарата ECR CRM 470. Измерение проводилось на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN Pro Spec (Dade-Behring Marburg GmbH, Германия). Концентрацию СРБ выражали в мг/дл, в работе использовались численные значения.

Всем больным РА в клинико-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ «НИИР» им. В.А. Насоновой (руководитель – к.б.н. Кашникова Любовь Николаевна) проводилось определение специфических антител – ревматоидного фактора (РФ) IgM нефелометрическим методом и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения.

Иммунологические параметры оценивались однократно на 3 году наблюдения. Концентрацию определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β 5-250 пг/мл, ФНО 0-250 пг/мл, ИЛ-6 5,6-300 пг/мл, ИЛ-18 0-1000 пг/мл, ИНФ- α 0-500 пг/мл. Кровь для анализов брали в утренние часы (с 8 до 10 часов). Регистрацию результатов ИФА осуществляли на планшетном фотометре Stat-Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США).

Электрокардиографию в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе MAC 400 фирмы General Electric (США) в 12 стандартных отведениях. По показаниям проводили 24-часовое мониторирование ЭКГ на аппаратуре фирмы «Astrocard» (США) в двух биполярных отведениях, соответствующих отведениям V1 и V5 стандартной ЭКГ. Расшифровку мониторной записи проводили на дешифраторе той же фирмы с помощью аудиовизуального контроля и автоматического анализа.

В качестве нагрузочных проб использовали тредмил-тест или велоэргометрию (ВЭМ), в том числе в 75% случаев – с дополнительной визуализацией (однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда по протоколу «покой-нагрузка»). Тредмил-тест проводился на аппарате General Electric Medical System с использованием стандартного четырехступенчатого протокола Bruce. Проба с ВЭМ проводилась на велоэргометре Medtronic 40-3 фирмы «Hellige» (Германия) под непрерывным контролем ЭКГ на экране монитора.

Ультразвуковое обследование сердца проводили в Отделе ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский

кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ (руководитель д.м.н. проф. М.А. Саидова). Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий проводили в Группе ультразвуковых исследований сосудов (руководитель д.м.н. проф. Т.В. Балахонова) на ультразвуковом приборе IU-22 (Philips, Голландия) с использованием линейного датчика L9-3. Трехмерное ультразвуковое исследование сонных артерий проводили линейным датчиком высокого разрешения VL13-5 (Philips IU22, Голландия) со скоростью реконструкции в режиме 3D и 4D до 64 мегавокселов в секунду.

С помощью 2D-УЗИ сонные артерии были исследованы на всем протяжении, в области бифуркации общей сонной артерии (ОСА) и устья внутренней сонной артерии (ВСА) с обеих сторон. Атеросклеротическую бляшку определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение толщины интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Процент стеноза рассчитывали в поперечном сечении в области максимального сужения просвета атеросклеротической бляшкой как долю редуцированного диаметра просвета артерии (% стеноза). Прогрессирование атеросклероза оценивалось в сравнении с исходными результатами УЗ-исследования.

Исследование жесткости артерий проводили в Отделе новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФБГУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, руководитель д.м.н. проф. А.Н. Рогоза. Региональная артериальная жесткость оценивалась двумя методами: с помощью аппланационной тонометрии и объемной сфигмографии. Исследование аппланационной тонометрии проводилось на рекомендованном экспертами по артериальной жесткости, аппарате SphygmoCor производства At Cor Medical Pty. Ltd., Австралия. Основным изучаемым показателем являлась скорость пульсовой волны на участке от сонной до бедренной артерии – СПВкф (carotid-femoralis pulse-wave velocity). При объемной сфигмографии на аппарате VaSera 1000 (FukudaDenshi, Япония) определялся сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) — индекс жесткости, скорректированный по уровню АД. Для получения результатов CAVI у включенных больных рассчитывался показатель ЛПИ, который также был использован в работе.

Пульсовые волны регистрировались последовательно с помощью аппланационного тонометра, который накладывался на сонную и бедренную артерии. Одновременно во время исследования регистрировалась ЭКГ. СПВкф вычислялась с использованием времени прохождения волны между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации на артерии. Для определения расстояния, которое проходят пульсовые волны, из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией вычиталось расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой.

Процедуру КАГ проводили в Отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, руководитель отдела д.м.н., проф. А.Н. Самко. Процедура ангиографии выполнялась на аппарате Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды) по методике Judkins через феморальный, радиальный либо ульнарный доступ. В исследование включались больные без аллергии на препараты йода. Во всех случаях использовались неионные контрастные препараты йоверсол («Оптирей», фирма Туко Healthcare, Канада) и йопромид («Ультравист» фирма Bayer Schering Pharma AG, Германия). Все ангиограммы интерпретировались консилиумом из кардиологов и специалистов по интервенционной диагностике. Прогрессирование атеросклероза оценивал тот же консилиум специалистов, сравнивая исходные ангиограммы с полученными при повторном исследовании.

Критерии прогрессирования атеросклероза

К пациентам с прогрессированием атеросклероза артерий по данным инвазивного и неинвазивного обследования относили тех, у кого в исходно непораженном сегменте сонной и/или коронарной артерии выявлялись признаки стенозирования не менее чем до 20% просвета артерии, или имевшийся ранее стеноз артерии увеличивался на 10 процентных пунктов или более, или стенозирование артерии переходило в окклюзию [Bruschke A., 1996].

Методы статистической обработки

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов статистической программы StatSoft «STATISTICA 8.0», применяли непараметрические методы статистики. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Анализ межгрупповых различий по количественным признакам проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни; для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий χ -квадрат с коэффициентом сопряженности Пирсона, а также точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. На основании полученных результатов создана прогностическая шкала факторов развития атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у больных РА. При построении всех моделей использовался единый алгоритм отбора переменных для включения в модели. Для логистической регрессии отбор переменных осуществлялся с помощью оценки значимости различий между 1 и 2 группами (РА и ИБС, РА без ИБС). Значимость различий определялась с помощью T-критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных и с помощью критерия Манна-Уитни для остальных переменных.

Была рассчитана прогностическая ценность для предсказания исхода (0 – отсутствие прогрессирования атеросклероза, 1 – прогрессирование атеросклероза) для

каждого из параметров. Модель строилась на основе переменных с $p \leq 0,1$. В итоговые списки включали переменные, имеющие максимальный вклад в результат модели. Для расчета шкалы риска бинарной логистической регрессии каждому параметру был присвоен индекс (множитель), для чего веса были удвоены и округлены до целых чисел (3 и 4). На последующем этапе оценивалось качество моделей. Для этого использовался процент правильных отнесений, чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика исследуемых больных РА на момент включения в 2011-2014 гг. и больных группы контроля в 2016 г.

В исследование было включено всего 154 пациента. В группе РА было 124 пациента с РА (повторное обследование через 3 года прошло 90). В группу контроля было включено 30 пациентов с ИБС без РА. Характеристика включенных больных дана в таб. 1. Таб. 1. Клиническая характеристика и распространенность сердечно-сосудистых факторов риска на этапе включения в исследование у больных РА в 2011-2014 гг. и больных группы контроля в 2016 г. (n=154)

Параметр	Больные РА, n=124	Группа контроля, n=30	p
Возраст, лет	58 [52; 63]	56 [50; 59]	0,238
Мужской пол	41 (33%)	6 (20%)	0,694
Индекс массы тела, кг/м ²	27 [24; 31]	29 [26; 31]	0,329
ИБС*	44 (35%)	30 (100%)	0,001
Перенесенный ИМ	20 (16%)	16 (53%)	0,322
АГ	96 (77%)	24 (80%)	0,394
Дислипидемия**	51 (41%)	7 (23%)	0,072
СД	16 (13%)	7 (23%)	0,605
Отягощенная наследственность по ССЗ	45 (36%)	13 (43%)	0,017
Курение	31 (25%)	14 (47%)	0,040

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%] и в виде n (%). Выделены параметры с $p < 0,05$. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вчСРБ – высокочувствительных С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

* Пациенты с подтвержденной ИБС по данным обследования.

** Пациенты с уровнем ОХС более 5,6 ммоль/л по данным анализа крови.

Больные РА и больные ИБС без РА не различались по большинству клинических показателей. У больных группы контроля чаще отмечалось курение ($p=0,04$) и

отягощенная наследственность ($p=0,017$).

Сравнение уровней липидов и анализ липидснижающей терапии на момент включения показано в таб. 2.

Таб. 2. Показатели липидного спектра и липидснижающей терапии у больных РА и в группе контроля.

Параметр	Больные РА (n=124)	Группа контроля, n=30	P
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,2]	4,3 [4,0; 5,5]	0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,4]	0,027
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,4; 4,0]	2,5 [2,1; 2,9]	0,006
ТГ, ммоль/л	1,37 [0,96; 1,89]	1,57 [1,0; 2,7]	0,436
Принимали статины	84 (68%)	30 (100%)	0,005

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%] и в виде n (%). ОХС – общий холестерин, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды.

Пациенты с РА достоверно реже принимали статины ($p=0,005$), а уровень липидных параметров, в том числе ХС ЛНП, у них был достоверно выше, чем у пациентов группы контроля.

Группы были сопоставимы по полу, индексу массы тела, уровню артериального давления на плечевой артерии. Медиана длительности РА до включения в исследование составляла 13 лет, индекса DAS28 – 3,8. В группе больных РА отмечались более высокие уровни вЧСРБ (0,75 и 0,16 мг/дл, $p=0,001$) и СОЭ (15 и 11,5 мм/ч, $p=0,033$).

Параметры воспаления у больных РА на момент включения

При первом визите в 2011-2014 гг. большинство включенных в исследование больных РА были серопозитивными по уровню IgM РФ (88%) и АЦЦП (65%). Показатели активности заболевания и уровня воспаления больных РА показаны в таб. 3.

Таб. 3. Активность заболевания и параметры воспаления у больных РА на момент включения (n=124)

Параметр	Значение
Длительность РА, годы	13 [6; 32]
Индекс DAS28, баллы	3,8 [2,2; 5,0]
СОЭ, мм/ час	15 [7,3; 36]
вчСРБ, мг/дл	0,6 [0,2; 1,7]

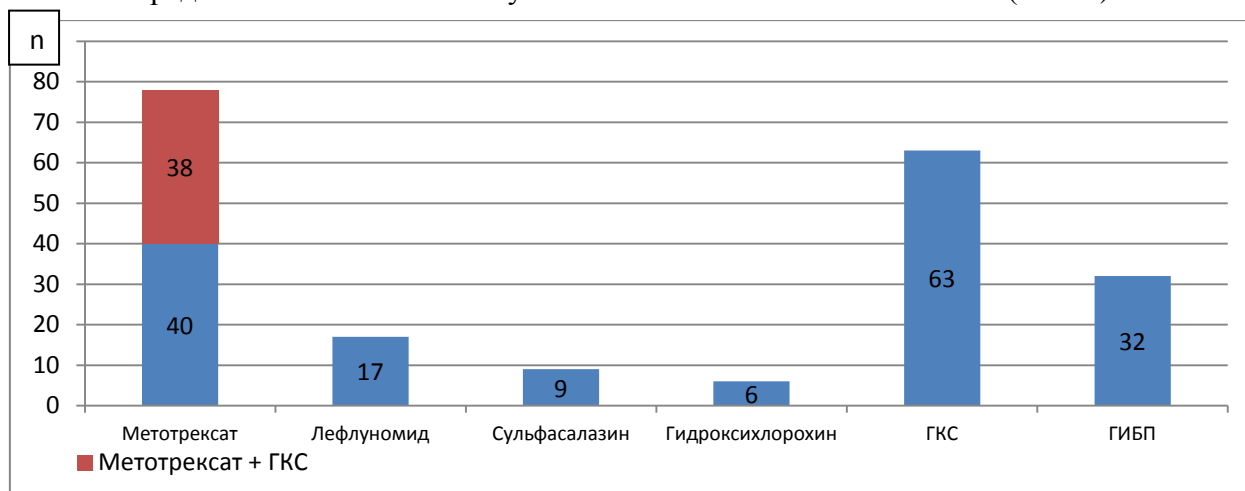
Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%]. РА – ревматоидный артрит, DAS28 (Disease Activity Score) – шкала активности заболевания основанный на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Уровень СОЭ и вчСРБ у больных РА на фоне противоревматической терапии был относительно низким, но выше, чем в группе контроля: СОЭ 15 [7,3; 36] мм/ч против 11,5 [5; 18] мм/ч (p=0,033), вчСРБ 0,75 [0,34; 1,98] мг/дл против 0,16 [0,11; 0,27] мг/дл (p=0,001).

Противоревматическая терапия и показатели воспаления на момент включения

Число больных РА, получавших различные противоревматические препараты различных классов, изображено на рис.1.

Рис.1 Распределение БПВП и ГИБП у больных РА на момент включения (n=124)



Примечание. Данные представлены в виде n. ГКС – низкодозовая глюкокортикоидная терапия, ГИБП – генноинженерные биологические препараты.

Большинство пациентов получали комбинированную терапию РА, чаще всего базисные и глюкокортикоидные или базисные и генноинженерные препараты.

Жесткость артерий у больных РА и у больных ИБС без воспалительных заболеваний

Исследование жесткости артерий проведено в 2014-2017 гг. у 55 больных РА и 30 больных ИБС и значимым коронарным атеросклерозом без воспалительных заболеваний (контроль) из всех включенных в исследование. Средний возраст составлял 60 лет (медиана 62 года), доля мужчин составляла 34,8% пациентов.

У больных РА показатель СПВкф был достоверно выше, чем у больных группы

контроля (показатели жесткости артерий у больных РА и у больных ИБС без РА представлены в таб. 4).

Таб. 4. Параметры СПВкф, САVI и ЛПИ у больных РА и у больных ИБС без РА (n=85)

Параметр	РА, n=55	ИБС без РА, n=30	p
СПВкф, м/с	13,6 [12,3; 15,4]	8,2 [11,6; 12,6]	0,03
САVI	8,7 [7,9; 9,3]	8,6 [7,4; 9,9]	0,46
ЛПИ	1,13 [1,06; 1,23]	1,08 [0,98; 1,15]	0,01

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%^o]. СПВкф – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс. Выделены значения с $p < 0,05$.

Таким образом, у включенных больных РА выявлено повышение жесткости артерий по параметру СПВкф по сравнению с больными ИБС без РА, что говорит о неблагоприятном влиянии хронического воспаления на состояние сосудистой стенки. В то же время, значения ЛПИ у больных РА также были выше, чем у больных ИБС без РА, что свидетельствует об отсутствии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у больных этой группы.

Данные КАГ

По итогам инвазивного и неинвазивного обследования, проведенного больным РА с подозрением на ИБС, а также больным группы контроля (ИБС без РА), из 124 больных РА диагноз ИБС был установлен у 83 больных, не установлен у 41 больного. Восемидесяти трем больным ИБС, была проведена КАГ, по результатам которой у 39 больных (47% больных РА) коронарные артерии были малоизмененными или интактными, у 44 (53%) был выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Результаты КАГ представлены в таб. 5.

Таб. 5. Результаты КАГ при включении в исследование

Результат КАГ	Больные РА	Больные ИБС без РА
Неизмененные или малоизмененные артерии	39 (47%)	(0%)
Стеноз артерий от 50% до 75%	9 (11%)	5 (17%)
Однососудистое поражение > 75%	18 (22%)	5 (17%)
Двухсосудистое поражение > 75%	6 (7%)	17 (57%)
Трехсосудистое поражение > 75%	11 (13%)	3 (10%)

Примечание. Данные представлены в виде n (%).

Через 3 года 67 больным из 83 (81%) по показаниям была повторно проведена КАГ. У 5 из 67 (7,5%) больных выявлена атерома в изначально непораженной коронарной артерии, у 2 (3,0%) больных с первоначальным стенозом 40% и 30% стенозирование

коронарной артерии перешло в окклюзию. Таким образом, по данным повторной КАГ, прогрессирование атеросклероза было выявлено у 7 больных (10,5%) РА.

Данные УЗИ у больных РА

При первом обследовании атеросклеротические бляшки со стенозом сонных артерий 20% и более были выявлены у 94 больных РА (77%), из них у 10 больных стеноз артерий превышал 50%.

При повторном УЗИ сонных артерий у 90 больных РА, у 14 (16%) было выявлено прогрессирование атеросклероза. Данные УЗИ сонных артерий у больных группы контроля не анализировались.

Данные прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах у больных РА

У 12 (13%) больных РА имело место только прогрессирование атеросклероза сонных артерий, у 7 (8%) – только прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, и у 2 (2%) – одновременное прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий. Эти 21 (23%) больной РА составили группу прогрессирования атеросклероза коронарных артерий. В группу больных без прогрессирования атеросклероза коронарных и/или сонных артерий по данным трехлетнего наблюдения были включены 69 больных.

Иммуновоспалительные показатели и прогрессирование атеросклероза у больных РА по результатам 3-х летнего наблюдения

Была проанализирована длительность, серопозитивность и показатели активности РА у больных с прогрессированием атеросклероза сонных и/или коронарных артерий и без него. Больные с прогрессированием атеросклероза отличались большей долей АЦЦП-позитивных больных (71%) на момент включения в 2011-2014 гг., серопозитивность по РФ не различалась (86% и 87%). На фоне противоревматической терапии в 2011-2014 гг. уровень СОЭ был выше у больных, у которых в дальнейшем не было прогрессирования атеросклероза ($p=0,033$). ВчСРБ в 2011-2014 гг. составлял 0,64 мг/дл у больных РА с прогрессированием атеросклероза и 0,99 мг/дл без прогрессирования атеросклероза ($p=0,214$). Индекс DAS28 в 2011-2014 гг. у больных с прогрессированием атеросклероза составлял 4,49, у больных без прогрессирования атеросклероза 5,16 ($p=0,936$).

Медиана уровня ФНО у больных РА при контрольном обследовании в 2014-2017 гг. составила 2,30 пг/мл, уровня ИЛ-1 – 3,56 пг/мл, уровня ИЛ-6 – 2,92 пг/мл. Результаты сравнения иммунологических параметров у больных РА в зависимости от прогрессирования атеросклероза показаны в таб. 5.

Таб. 5. Иммунологические параметры в 2014-2017 гг. у больных с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза (n=90)

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

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%] в размерности пг/мл. ФНО – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкин.

Поскольку были основания предполагать, что иммунологические параметры ассоциируются с прогрессированием атеросклероза, за 14 больными было продолжено наблюдение с повторным определением ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 в 2016-2017 гг. (средний период между анализами 11 месяцев). Уровень ФНО у больных с прогрессированием атеросклероза был достоверно выше, чем у больных РА без прогрессирования атеросклероза. Сравнение уровня иммунологических параметров при повторном анализе показано в таб. 8.

Таб. 6. Иммунологические параметры у больных по данным повторного анализа (n=14) в 2016-2017 гг.

Параметр	Больные с прогрессированием атеросклероза (n=9)	Больные без прогрессирования атеросклероза (n=5)	p
ФНО, пг/мл	5,02 [1,72; 7,74]	1,44 [0,13; 7,70]	0,030
ИЛ-1, пг/мл	3,53 [2,89; 3,92]	2,71 [0,30; 3,64]	0,076
ИЛ-6, пг/мл	3,73 [2,96; 5,94]	3,07 [0,92; 4,81]	0,162

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%]. Расшифровка сокращений показана в примечании к таб. 7.

Таким образом, прогрессирование атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у больных РА коррелировало с повышением иммунологических параметров: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и серопозитивностью по АЦЦП, но не с серопозитивностью по РФ, уровнем вчСРБ и DAS28.

Влияние различных классов противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза по результатам 3-х летнего наблюдения

Противоревматическая терапия, которую получали больные с прогрессированием атеросклероза и без него, представлена в таб. 7.

Таб. 7. Распределение больных РА по типам противоревматической терапии на момент включения в исследование в 2011-2014 гг.

Вид терапии	Прогрессирование атеросклероза (n=21), n (%)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69), n (%)	p
Базисная противовоспалительная терапия (n=80)	19 (24%)	61 (76%)	0,792
в том числе метотрексат (n=55)	14 (25%)	41 (75%)	0,551
Доза метотрексата, мг/сут	15 [10; 20]	15 [10; 20]	0,636
Метилпреднизолон (n=51)	10 (20%)	41 (80%)	0,340
Доза преднизолона, мг/сут	5 [5; 5]	5 [5; 5]	0,912
Генноинженерные биологические препараты (n=31), n (%)	13 (42%)	18 (58%)	0,012

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%] и n (%).

Анализ показал, что больные РА с прогрессированием атеросклероза по данным трехлетнего наблюдения, с самого момента включения в исследование в 2011-2014 гг. достоверно чаще получали ГИБП. В остальном различий в применении противоревматической терапии по подгруппам не было. Данный феномен может иметь различные объяснения. В частности, при назначении противоревматической терапии ревматолог принимает во внимание уровень активности РА и выбирает препараты с различной активностью, чтобы достичь ремиссии у как можно большего числа пациентов (данная стратегия известна под названием «Тreat-to-target»), поэтому терапию ГИБП могли получать пациенты с худшим прогнозом РА. Это подтверждается фактом, что больные РА, получавшие ГИБП, на момент включения в исследование в 2011-2014 гг. имели более высокий уровень воспаления по показателю вчСРБ и DAS28 (сравнение показателей воспаления в зависимости от терапии ГИБП показано в таб. 8). Нельзя исключить и различную эффективность противоревматической терапии в предотвращении прогрессирования атеросклероза. Влияния метотрексата на прогрессирование атеросклероза в нашем исследовании показано не было. Между тем, данные о влиянии метотрексата на развитие атеросклероза в литературе противоречивы: имеются как данные о снижении риска [Ronda N, 2015], так и отсутствие такого влияния [Greenberg J, 2011].

Таб. 8. Показатели вчСРБ и DAS28 на момент включения в 2011-2014 гг. в зависимости от терапии ГИБП (n=90)

Параметр	Больные РА, получавшие ГИБП (n=31)	Больные РА, не получавшие ГИБП (n=59)	P
вчСРБ, мг/дл	0,8 [0,4; 1,7]	0,3 [0,1; 1,6]	0,01
DAS28, баллы	4,5 [3,7; 5,6]	3,7 [3,2; 5,4]	0,03

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%]. Расшифровка сокращений показана в примечании к таб. 3.

Таким образом, терапия генноинженерными биологическими препаратами ассоциировалась с прогрессированием атеросклероза сонных и/или коронарных артерий

Факторы сердечно-сосудистого риска (пол, наследственность по ССЗ, курение) у больных РА и прогрессирование атеросклероза

Сравнение клинико-лабораторных показателей больных РА в зависимости от прогрессирования атеросклероза показано в таб. 9.

Таб. 9. Сравнение клинико-лабораторных показателей больных РА в зависимости от прогрессирования атеросклероза

Параметр	Прогрессирование атеросклероза (n=21)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69)	p
Возраст, лет	57 [51; 64]	58 [52; 63]	0,871
Мужской пол	8 (38%)	23 (33%)	0,008
АГ*	18 (86%)	52 (75%)	..**
Индекс массы тела, кг/м ²	26 [24; 31]	28 [25; 31]	0,329
Курение	12 (57%)	21 (30%)	0,026
Отягощенная наследственность по ССЗ	11 (52%)	17 (25%)	0,033
Перенесенный ИМ	5 (24%)	10 (14%)	0,065

* Все пациенты с АГ принимали различные лекарственные препараты и контролировали уровень АД.

** Вычисление p невозможно из-за малого числа наблюдений в одной из подгрупп (n<5).

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%] и в виде n (%). Расшифровка сокращений показана в примечании к таб. 2.

У пациентов с прогрессированием атеросклероза чаще наблюдались мужской пол, курение и отягощенная наследственность.

Показатели липидного обмена и прогрессирование атеросклероза коронарных и сонных артерий показано в таб. 10 и 11.

Таб. 10. Исходный липидный профиль и прогрессирование атеросклероза у больных РА (n=90)

Параметр, ммоль/л	Прогрессирование атеросклероза (n=21)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69)	p
ОХС исходно	4,6 [4,01; 6,04]	5,7 [4,85; 6,51]	0,093
ХС ЛНП исходно	2,8 [2,13; 4,29]	3,5 [2,81; 4,03]	0,318
ХС ЛВП исходно	1,3 [1,06; 1,65]	1,3 [1,17; 1,76]	0,729
ТГ исходно	1,4 [1,3; 1,5]	1,7 [1,6; 1,8]	0,606

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%]. Расшифровка сокращений показана в примечании к таб. 2.

Таб. 11. Липидный профиль через 3 года и прогрессирование атеросклероза у больных РА (n=90)

Параметр, ммоль/л	Прогрессирование атеросклероза (n=21)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69)	p
ОХС через 3 года	4,6 [3,97; 5,51]	5,5 [4,60; 6,52]	0,120
ХС ЛНП через 3 года	2,5 [2,09; 3,30]	3,1 [2,79; 4,16]	0,364
ХС ЛВП через 3 года	1,4 [1,02; 1,54]	1,3 [1,16; 1,63]	0,826
ТГ через 3 года	1,5 [1,4; 1,6]	1,5 [1,4; 1,6]	0,784

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%]. Расшифровка сокращений показана в примечании к таб. 2.

За 3 года наблюдения не выявлено достоверной динамики липидных показателей у больных РА с прогрессированием атеросклероза и без него.

В литературе имеются данные о связи уровня воспаления со снижением уровня липидов в плазме крови [Matxalen Amezaga Urruela, 2012; Robertson J, 2013]. В связи с этим нами был проведен корреляционный анализ между показателями липидного профиля и иммуновоспалительными параметрами больных РА. Была выявлена достоверная обратная корреляция средней силы между уровнем ФНО и ХС ЛНП, а также слабая обратная корреляция между ФНО и ОХС. Результаты корреляционного анализа липидных параметров и параметров активности воспаления у обследованных больных РА показан в таб. 12.

Таб. 12. Корреляционный анализ липидных параметров и параметров активности воспаления у обследованных больных РА (n=124).

	ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП
СОЭ	0,016582	0,097105	0,051392
вчСРБ	0,065899	0,143391	0,057786
ФНО	-0,306588	-0,347160	-0,131448
ИЛ-1	0,083749	0,103339	-0,158222
ИЛ-6	-0,131332	-0,181046	-0,128459

Примечание. Указан коэффициент корреляции по Спирмену r, коэффициент выше 0 – прямая связь, ниже 0 – обратная связь, выделены значения с $p < 0,05$. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкин.

Данная взаимосвязь описана в литературных источниках под названием «липидного парадокса», который заключается в повышении уровня липидных параметров у больных с воспалительными заболеваниями на фоне снижения уровня параметров воспаления, в частности, вследствие успешного лечения. Несмотря на повышение уровня липидов, по литературным данным, риск развития ССО у данной категории больных снижается.

В нашей работе подтверждена связь между повышением уровня ОХС и ХС ЛНП у больных РА и снижением активности воспаления на фоне эффективной противовоспалительной терапии.

Таким образом, прогрессирование атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у больных РА низкой и умеренной степенью активности, от 35 до 65 лет, по данным 3-х летнего наблюдения ассоциируется с мужским полом, курением, отягощенной наследственностью.

Из включенных в исследование жесткости артерий больных РА у 26 (47%) был выявлен гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий, у 26 (53%) больных РА артерии были малоизмененными или интактными. Средний возраст пациентов, входивших в обе группы, был равным и составлял 59 лет. Было проведено сравнение показателей жесткости артерий у больных РА в зависимости от наличия атеросклероза коронарных артерий, результаты которого показаны в таб. 13.

Таб. 13. Параметры СПВкф, САVI и ЛПИ у больных РА с атеросклерозом коронарных артерий и без него (n=55)

Параметр	РА и атеросклероз коронарных артерий, n=26	РА без атеросклероза коронарных артерий, n=29	p
СПВкф, м/с	13,9 [13,5; 15,0]	13,4 [12,0; 14,8]	0,21
САVI	8,48 [6,9; 9,9]	8,33 [7,2; 9,5]	0,36
ЛПИ	1,17 [1,13; 1,27]	1,13 [1,07; 1,21]	0,44

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-75%]. СПВкф – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

Прогностическая шкала факторов прогрессирования атеросклероза по результатам 3-х летнего наблюдения

На основании полученных данных создана прогностическая шкала, учитывающая описанные выше факторы прогрессирования атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у больных РА. При построении всех моделей использовался единый алгоритм отбора переменных для включения в модели. Для логистической регрессии отбор переменных осуществлялся с помощью оценки значимости различий между 1 и 2 группами (РА и ИБС, РА без ИБС). Значимость различий определялась с помощью Т-критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных и с помощью критерия Манна-Уитни для остальных переменных. Для построения моделей использовались переменные с $p \leq 0,1$. В итоговые списки включены переменные, имеющие максимальный вклад в результат модели. В рамках работы при исследовании жесткости артерий у каждого больного определялся ЛПИ, который также был проанализирован и показал ценность в предсказании прогрессирования атеросклероза. Для каждого из параметров была рассчитана прогностическая ценность для предсказания исхода (1 – прогрессирование атеросклероза, 0 – отсутствие прогрессирования).

На последующем этапе оценивалось качество моделей. Для этого использовались: производительность (процент правильных отнесений), чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой.

При построении моделей на основе бинарной логистической регрессии в результате построения модели на основе ретроспективного массива была получена модель, которая имела процент верных отнесений 75,5%, наибольшее значение специфичности составило 0,88. Значение чувствительности не превышало 0,77. При построении моделей на основе проспективного массива наиболее высокие результаты продемонстрировала модель,

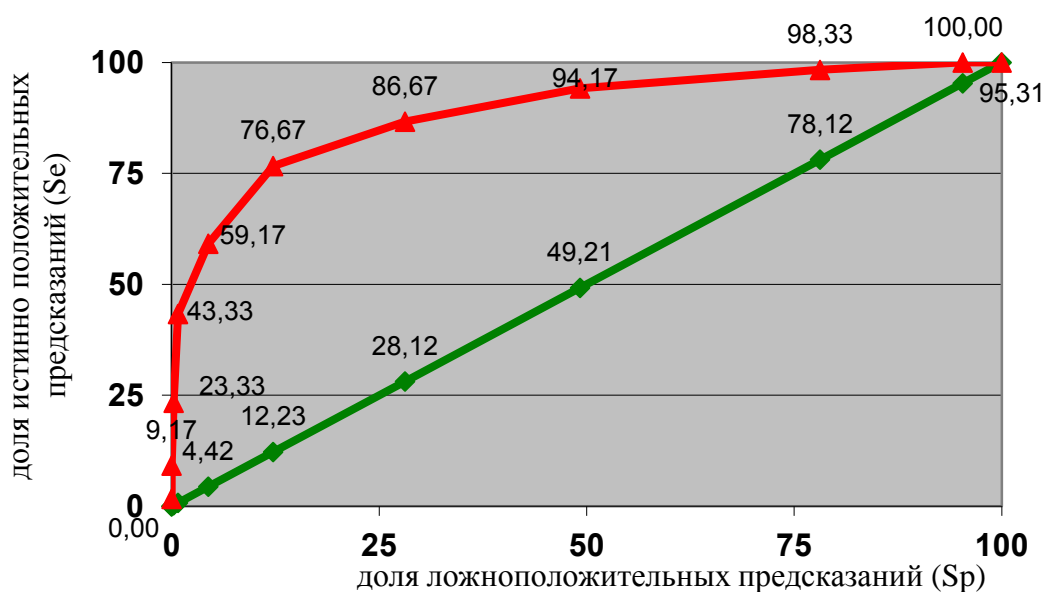
основанная на 5 параметрах: СОЭ ($p=0,038$), СРБ ($p=0,036$), ХС ЛНП ($p=0,022$), СПВкф ($p=0,023$) и ЛПИ ($p=0,011$).

Модель использовала формулу $F=3*a_1+3*a_2+2*a_3+2a_4+2*a_5$, где индекс a_1 составлял от 1 до 4 в зависимости от квартиля значения СОЭ, a_2 – значения СРБ, a_3 – значения ХС ЛНП, a_4 – значения СПВкф, a_5 – значения ЛПИ. «Отрезной точкой» являлось значение F , равное 24 или более.

Как было показано в таб. 2, 4 и 13, верхним квартилям соответствовали значения СОЭ более 36 мм в час, вчСРБ – более 1,7 мг/дл, ХС ЛНП – менее 4,0 ммоль/л, СПВкф – более 15,0 м/с, ЛПИ – более 1,15.

С помощью модели прогрессирование атеросклероза при включении пациента можно было предсказать в 87% случаев, чувствительность для этой модели составила 0,87; специфичность – 0,87. Площадь под ROC-кривой для этой модели составила 0,88. ROC-кривая построенной прогностической модели показана на рис. 2.

Рис. 2. Результат ROC-анализа для построенной прогностической модели, проведенного с целью прогнозирования прогрессирования атеросклероза у больных РА низкой или умеренной активности в возрасте от 35 до 65 лет.



Примечание. Разделяющее значение – 12 баллов, чувствительность 87%, специфичность 87%, положительное предсказывающее значение 87%. Площадь под кривой 0,88; 95% доверительный интервал 0,496 – 0,776.

ВЫВОДЫ

1. У больных РА низкой и умеренной степени активности, от 35 до 65 лет, находящихся на противоревматической терапии, выявлено повышение жесткости артерий по параметру СПВкф (13,6 м/с) по сравнению с больными ИБС без РА (8,2 м/с).

2. Прогрессирование атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у больных РА низкой и умеренной степенью активности, от 35 до 65 лет по данным 3-х летнего

наблюдения ассоциировано с повышением иммунологических параметров: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и серопозитивностью по АЦЦП. Серопозитивность по РФ, уровень вчСРБ и DAS28 не коррелировали с прогрессированием атеросклероза.

3. У больных РА низкой и умеренной степенью активности, от 35 до 65 лет, терапия генноинженерными биологическими препаратами ассоциировалась с прогрессированием атеросклероза сонных и/или коронарных артерий по данным 3-х летнего наблюдения (42%, $p=0,012$).

4. Прогрессирование атеросклероза сонных и/или коронарных артерий у больных РА низкой и умеренной степенью активности, от 35 до 65 лет, по данным 3-х летнего наблюдения ассоциируется с мужским полом, курением, отягощенной наследственностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. К методам диагностики, используемых для оценки риска прогрессирования атеросклероза сонных и/или коронарных артерий при РА низкой и умеренной степени активности, от 35 до 65 лет, находящихся на противоревматической терапии, рекомендовано добавить определение иммунологических параметров: ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые ассоциируются с прогрессированием атеросклероза у больных РА.

2. У больных РА низкой и умеренной степени активности, от 35 до 65 лет, находящихся на противоревматической терапии, рекомендовано определение параметра жесткости артерий СПВкф, который рассматривается в качестве одного из возможных факторов риска прогрессирования атеросклероза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Arterial stiffness in rheumatoid arthritis and coronary artery disease. **LB Krougly**, OA Fomicheva, AR Zairova, AN Rogoza, Yu A Karpov, TV Popkova, DS Novikova, EV Gerasimova, EL Nasonov. Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society. Book of abstracts, p.109.

3. Состояние сосудистой стенки и ишемическая болезнь сердца у больных с ревматоидным артритом. **Круглый Л.Б.**, Фомичева О.А., Карпов Ю.А., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. I междисциплинарная научная конференция «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания». Сборник тезисов. Научно-практическая ревматология, 2016 г. том 54, приложение 3, С. 29.

4. Сердечно-сосудистые осложнения у больных ревматоидным артритом. Фомичева О.А., **Круглый Л.Б.**, Карпов Ю.А., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. I междисциплинарная научная конференция «Аутоиммунные и иммунодефицитные

заболевания». Сборник тезисов. Научно-практическая ревматология, 2016 г. том 54, приложение 3, С.60.

5. Показатели жесткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца. **Круглый Л.Б.**, Заирова А.Р., Фомичева О.А., Карпов Ю.А., Рогоза А.Н., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Научно-практическая ревматология. 2017. Том 55, №4: С. 382-387.

6. Atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis estimated on the basis of the three-year observation. **Lev B. Krougly**, Olga A. Fomicheva, Tatiana V. Balahonova, Evgeny V. Merkulov, Yuri A. Karpov, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov. Atherosclerosis 2017; Vol. 263 p. 123.

7. Arterial stiffness in rheumatoid arthritis and coronary artery disease. **Lev B. Krougly**, Olga A. Fomicheva, Alsu R. Zairova, Anatoly N. Rogoza, Yuri A. Karpov, Tatiana V. Popkova, Diana S. Novikova, Evgeny L. Nasonov. Atherosclerosis 2017; Vol. 263 p. 122-123.

8. Clinical diagnostics of coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Olga A. Fomicheva, **Lev B. Krougly**, Alexey A. Ansheles, Vladimir N. Sergienko, Yuri A. Karpov, Tatiana V. Popkova, Diana S. Novikova, Evgeny L. Nasonov. Atherosclerosis 2017; Vol. 263 p.118-119.

9. Rheumatoid arthritis patients with arterial hypertension have high prevalence of cardiovascular risk factors. **L. Krougly**, O. Fomicheva, Yu Karpov, T. Popkova, E. Nasonov. Journal of Hypertension 2017; Vol. 35, Suppl. 2, p. 162.

10. Значение факторов риска, иммунологических и воспалительных параметров на прогрессирование атеросклероза в различных сосудистых бассейнах при ревматоидном артрите. **Круглый Л.Б.**, Фомичева О.А., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции, 57 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 2017, с. 35.

11. Атеросклеротическое поражение коронарных и внутренних сонных артерий у больных с ревматоидным артритом. **Круглый Л.Б.**, Фомичева О.А., Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С. Российский национальный конгресс кардиологов (международный), г. Екатеринбург, 20-23 сентября 2016 г. Сборник тезисов, С. 277.

12. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Е.В.Герасимова, Т.В.Попкова, Д.С.Новикова, **Л.Б.Круглый**, О.А.Фомичева, Ю.А.Карпов, Е.Л.Насонов. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (6): 628-633.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГИБП – генноинженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ТИМ – толщина интимы-медии

ЛЖ – левый желудочек

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НСА – наружная сонная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ОХС – общий холестерин

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

САД – систолическое артериальное давление

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

СПВкф – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны

ФНО – фактор некроза опухоли альфа

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЭКГ – электрокардиография

САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

DAS28 – Disease Activity Score (индекс активности РА)