

ФОМИЧЕВА ОЛЬГА АРКАДЬЕВНА

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

3.1.20 — Кардиология

3.1.27 — Ревматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Юрий Александрович Карпов

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Евгений Львович Насонов

Официальные оппоненты:

Мазуров Вадим Иванович — заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Арутюнов Григорий Павлович — директор Института клинической медицины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Ребров Андрей Петрович — профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, дом 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, дом 15А и на сайте <https://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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

При РА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышен на 50 %, по сравнению с общей популяцией, что сопоставимо с избыточным риском ССЗ при сахарном диабете. По последним данным, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при аутоиммунных заболеваниях повышен: ОНМК в 1,39 раза, ИБС — в 1,6 раза, заболеваний периферических артерий — в 2,1 раза. При РА риск развития ССО повышен в 1,8 раз [Buch M. H., 2024]. В основе развития атеросклероза при РА лежит воспаление в сочетании факторами риска (ФР) развития ССО и с факторами, обусловленными самим заболеванием, что вместе с тем приводит к ускоренному развитию атеросклероза и его осложнений. При РА прогрессирование атеросклероза и увеличение риска сердечно-сосудистой смертности (ССС) ассоциируются с внесуставными проявлениями, активностью воспалительного процесса, серопозитивностью по РФ и повышенным уровнем АЦЦП [Насонов Е. Л. с соавт., 2016]. Полученные данные о распространенности ССО при РА позволили включить раздел, посвященный аутоиммунным заболеваниям, в рекомендации по лечению дислипидемий (2016, 2019 гг.) [Catapano A. L et al, 2016], в рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Европейского общества кардиологов 2021 г. и в рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2022» Российского кардиологического общества. Это объясняется тем, что при РА развивается аутоиммунный васкулит и эндотелиальная дисфункция, в то время как в патогенезе атеросклероза определенную роль играет воспалительный компонент иммунного ответа, выработка антител, аутоантигенов и аутореактивных лимфоцитов, активация клеток неспецифического иммунитета, а также выработка антител к компонентам атеросклеротических бляшек (АСБ) и появление клонов аутореактивных Т-клеток. Хроническое системное воспаление, имеющее место

при РА, в настоящее время считается независимым ФР развития атеросклероза. Вместе с тем в настоящее время повышенный риск развития ССЗ при РА недостаточно оценивается в реальной клинической практике. По данным литературы, в центре внимания находится проблема необходимости мультимодальной визуализации сердечно-сосудистой системы, которая может помочь диагностике, оценке и мониторингу поражения сердечно-сосудистой системы пациентов с РА с определением дальнейшей стратегии лечения и профилактики. Установление новых подходов к оптимизации скрининга и лечения ССЗ при РА является важной проблемой [Maya H. Buch et al, 2024; Karstensen J. K. et al, 2024; Kjeldgaard A. H., 2020]. Таким образом, проблема диагностики, лечения и профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом при ревматоидном артрите, является актуальной и требует междисциплинарного подхода к ведению данной категории пациентов.

Цель работы

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

Задачи

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

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

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

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

Впервые определены клинико-диагностические характеристики ИБС при ревматоидном артрите.

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

Теоретическая и практическая значимость

По результатам работы определена взаимосвязь между АГ, индексом активности заболевания DAS-28, липидными показателями и уровнем про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-10). Полученные данные необходимо учитывать в оценке риска развития ССО при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с факторами сердечно-сосудистого риска.

При ревматоидном артрите проведение ультразвукового обследования с определением параметров атеросклеротической нагруженности сонных и бедренных артерий определяет наличие значимого коронарного атеросклероза в 75 % случаев. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование сонных артерий с определением степени неоваскуляризации помогает дополнительно обнаружить нестабильные каротидные атеросклеротические бляшки и своевременно начать профилактическую и / или модифицировать текущую терапию.

Определение ПТВ необходимо у пациентов с РА для дальнейшего диагностического поиска ИБС. При низком и умеренном значении ПТВ ИБС при РА выявляется у 37 % и 60 % пациентов соответственно. Проведение ЭКГ нагрузочных тестов без визуализации при РА нецелесообразно из-за низкой точности метода. В связи с чем применение нагрузочных ЭКГ тестов с визуализирующими методами является необходимым этапом диагностики ишемии миокарда при РА.

Ревматоидный артрит в сочетании с ИБС характеризуется более низким значением ХС ЛВП и более высоким уровнем ИЛ-6 по сравнению с больными ревматоидным артритом без ИБС, в связи с чем указанные параметры можно рассматривать в качестве дополнительного маркера наличия ИБС при РА.

Разработан диагностический алгоритм верификации ИБС при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с факторами сердечно-сосудистого риска, применение которого увеличивает выявление новых случаев ИБС на 27 %.

Проведение МСКТ коронарных артерий с определением индекса плотности периваскулярного жира целесообразно при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности как дополнительного диагностического маркера наличия сердечно-сосудистых осложнений, с учетом взаимосвязи этого показателя с РА-ассоциированными факторами.

В результате работы определены новые диагностические подходы оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите с учетом традиционных факторов риска развития атеросклероза, РА-ассоциированных факторов, иммуновоспалительных маркеров и данных визуализирующих методик. Это позволит персонализировать первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, при ревматоидном артрите.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России на базе отдела ангиологии с 2013 по 2023 г. В основу исследования положен принцип последовательного применения метода научного познания. Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательских работ: «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль

иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза» (номер государственной регистрации 01201351479 в период 2013–2016 гг.); «Разработка методов диагностики заболеваний, связанных с атеросклерозом для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите» (регистрационный номер № НИОКТР 121031300105-3 в период 2021–2023 гг.). Клиническое исследование выполнялось в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice», Государственный стандарт Р 52379-2005. Настоящее исследование проспективное и сравнительное, с наличием прогностической части, для этого пациенты госпитализировались в отдел ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России за период с января 2013 г. по декабрь 2023 г.

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

3. У пациентов с ревматоидным артритом низкой и умеренной степени активности стандартные методы неинвазивной диагностики ИБС имеют низкую информативность.

Необходимы расширенные диагностические подходы с использованием визуализирующих методов для определения локализации атеросклероза и стратификации сердечно-сосудистого риска.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Внедрение результатов в практику

Результаты выполненного диссертационного исследования внедрены в практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Публикации

По теме диссертационной работы опубликованы 12 печатных работ, из которых 10 — в изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии, и две статьи — в изданиях, индексируемых базой данных RSCI. Получен патент на изобретение

№ 2820216 «Способ определения периваскулярной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии» от 14.04.2024.

Объем и структура диссертации

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

Личный вклад автора

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Предметом исследования явились больные РА (основная группа) — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет длительностью заболевания более 5 лет, с двумя и более традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, низкой и умеренной степени активности заболевания, находящихся на адекватной противоревматической терапии ($n = 200$). Больные ИБС: (группа сравнения) — пациенты с подтвержденным диагнозом стабильной ИБС и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (КА), по данным

коронароангиографии (КАГ), не имеющие ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой (n = 100).

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Больные с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит» согласно критериям EULAR 2010 г., с двумя и более традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, низкой и умеренной степени активности (индекс DAS-28 2,0–5,2), находящиеся на адекватной противоревматической терапии.
4. Больные с верифицированным диагнозом «стабильная ишемическая болезнь сердца» согласно рекомендациям РКО 2013, 2020 гг., без ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Критерии невключения в исследование:

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

Методы обследования, применяемые в работе

Клинико-физикальное обследование включало в себя объективный осмотр пациента, с оценкой индекса массы тела (кг/м²), измерение АД (мм/рт. ст.), ЧСС (уд. в 1 мин.), изучение медицинской документации, проводилась оценка традиционных ФР: АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ, СД, дислипидемия (ДЛП), определена скорость клубочковой фильтрации (СКФ), по формуле СКD-EPI мл/мин/1,73 м². Оценивались факторы, связанные с РА (длительность РА, серопозитивность по РФ и АЦЦП), активность заболевания (индекс DAS-28).

Инструментальные методы обследования включали в себя: ЭКГ в 12 отведениях в покое, трансторакальное эхокардиографическое исследование сердца, УЗИ сонных и бедренных артерий, контраст-усиленное ультразвуковое исследование сонных артерий, однофотонная эмиссионная томография миокарда с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -МИБИ с нагрузкой и в покое, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием коронарных артерий, с определением индекса плотности периваскулярной жировой ткани. Коронарная ангиография проводилась пациентам по показаниям.

Лабораторные методы обследования были следующими: общий анализ крови, биохимический анализ крови — АЛТ, АСТ, КФК, общий белок, глюкоза, креатинин, мочевины, ОХС, триглицериды, ХС ЛВП, ХС ЛПН, иммуновоспалительные маркеры — вчСРБ, цитокины: ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-10, ФНО α .

Работа состоит пяти этапов:

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

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

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

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

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

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

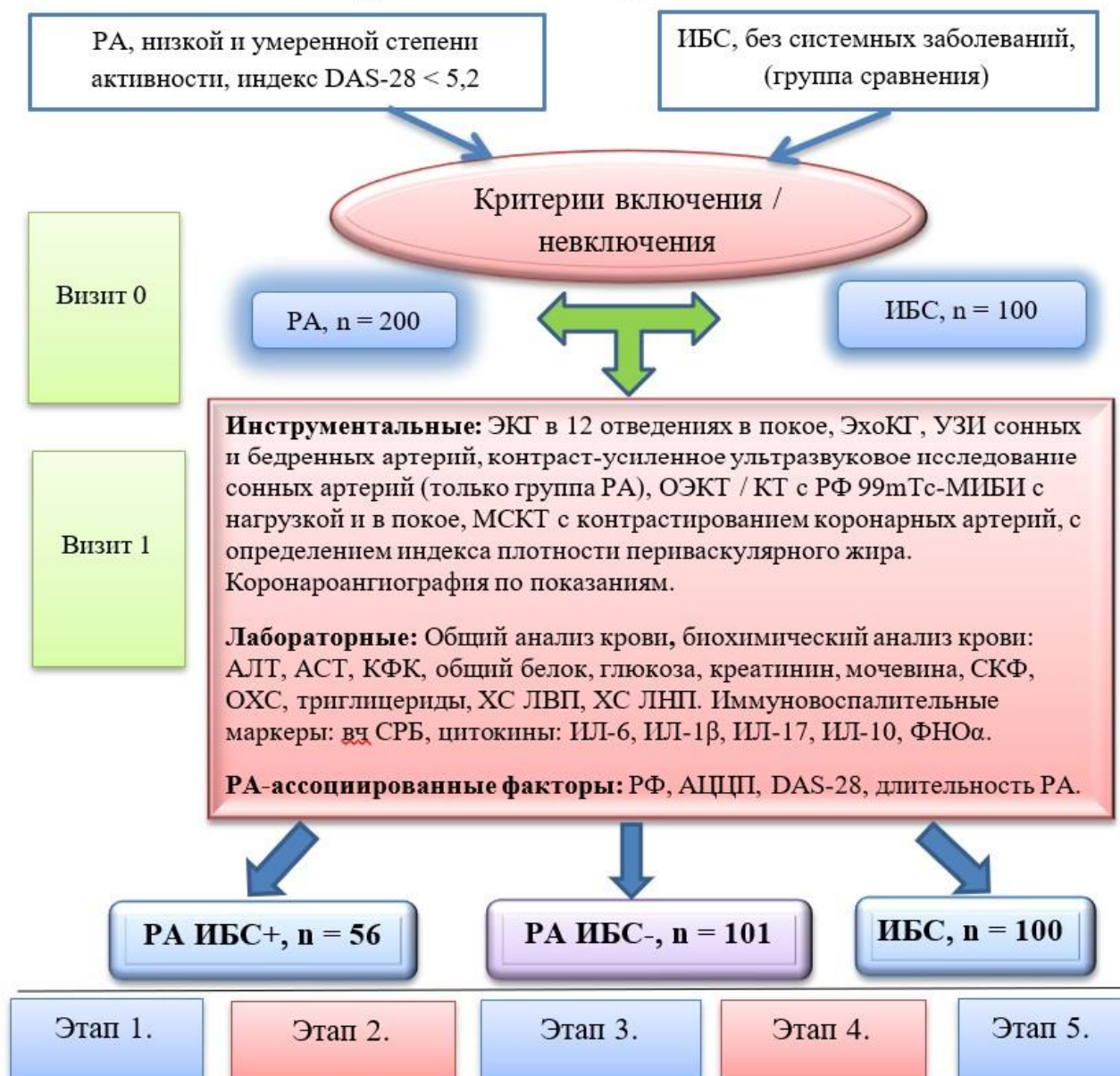


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Статистический анализ

Ввод данных производился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен в среде R 4.2.3 с открытым исходным кодом. Дискретные показатели представлены в виде абсолютных значений и их долей. Непрерывные показатели описаны медианой (Me) и интерквартильным размахом ([Q25; Q75]). Если распределение непрерывных показателей было близко к нормальному, то данные представлялись в виде средних (M) и стандартного отклонений (\pm SD). Сравнение распределений непрерывных показателей в двух группах проводилось при помощи непараметрического U-критерия

Манна-Уитни. Гипотезы о связи между дискретными показателями в таблице сопряженности 2×2 проверялись с помощью точного двустороннего теста Фишера. При сравнении нескольких групп для учета множественности сравнений использовалась поправка Холма-Бонферрони. Для выявления линейной связи между отдельными показателями в зависимости от их типа распределения вычислялся параметрический коэффициент корреляции Пирсона или его непараметрический аналог — коэффициент корреляции Спирмена. Ассоциация изучаемых показателей с наличием ИБС у больных РА оценивалась с помощью многофакторной модели логистической регрессии. Для каждого из показателей представлены ОШ и ДИ в моделях логистической регрессии. При проверке всех статистических гипотез различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

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

В исследование включены 300 пациентов, из которых 200 больных РА — с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (основная группа) и 100 пациентов — с ИБС без системных заболеваний (группа сравнения). Все больные соответствовали критериям включения / невключения в исследование.

Всем пациентам с РА и в группе сравнения проведена оценка следующих ФР: традиционные — АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная по ССЗ наследственность, СД, дислипидемия, СКФ; липидные показатели — ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ; воспалительные показатели — вчСРБ, СОЭ; иммунологические показатели — провоспалительные цитокины — ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 и противовоспалительный цитокин ИЛ-10. РА-ассоциированные ФР: длительность РА, индекс активности заболевания DAS-28, параметры серопозитивности РФ и АЦЦП. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Больные РА, основная группа, n = 200	Больные ИБС, группа сравнения, n = 100	р- зна- чение
Возраст, лет	60 [54–64]	57 [52–64]	0,142
Мужчины (n, %)	65 (32,5 %)	65 (64,9 %)	0,001
Женщины (n, %)	135 (67,5 %)	35 (35,1 %)	
АГ (n, %)	164 (82,2 %)	90 (89,5 %)	0,289
СД n (%)	17 (8,5 %)	21 (21,8 %)	0,001
Наследственность по ССЗ, n (%)	116 (57,9 %)	70 (70,2 %)	0,115
Перенесенный ИМ (n, %)	18 (9 %)	32 (32,1 %)	0,001
Среднее значение САД при поступлении	130 [120–140]	130 [120–140]	0,649
Среднее значение ДАД при поступлении	80 [70–80]	80 [70–82]	0,203
Курение (n %)	82 (40,8 %)	55 (56,1 %)	0,062
Среднее значение СКФ мл/мин	91,339 [80,128–107,084]	93,804 [75,385–109,477]	0,872
Медиана ИМТ	27 [24–31]	29 [26–33]	0,006
ОХС, ммоль/л	5,31 [4,53–6,26]	4,14 [3,53–4,85]	0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,33 [1,17–1,71]	1,08 [0,92–1,32]	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,24 [2,425–3,970]	2,19 [1,663–2,905]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,33 [0,995–1,778]	1,34 [0,97–1,88]	0,614
Медиана индекс DAS-28, баллы	4,19 [3,21–5,30]	—	—
Медиана Длительности РА, годы	10 [6–17]	—	—
Позитивность по РФ n (%)	172 (85,9 %)	—	—
Позитивность по АЦЦП, n (%)	141 (70,7 %)	—	—
СОЭ, мм/час	20,0 [11,0–40,0]	10,0 [4,5–16,5]	0,001
вч-СРБ, мг/л	1,00 [0,39–4,06]	0,47 [0,17–1,23]	0,003
ФНО α пг/мл	8,300 [2,30–90,555]	8,00 [1,20–28,48]	0,518
ИЛ-1 β пг/мл	1,16 [0,183–3,780]	0,13 [0,004–2,394]	0,002
ИЛ-6 пг/мл	3,84 [0,963–8,461]	2,34 [1,20–3,99]	0,002
ИЛ-17 пг/мл	7,098 [4,82–13,24]	2,568 [1,06–6,41]	0,001
ИЛ-10 пг/мл	32,43 [19,93–41,55]	12,50 [7,51–23,74]	0,001
Кол-во больных, принимающих статины на момент поступления (n %)	109 (54,5 %)	86 (85,9 %)	0,014
Доза статинов средняя (мг)	10 [0–20]	20 [10–20]	0,001
Сокращения в таблице; РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. DAS-28 (Disease Activity Score) — шкала активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов.			
Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [Q25; Q75] и абсолютных и относительных частот — n (%). Бинарные показатели выражены в долях и процентах, статистическая значимость различий оценивается тестом Фишера. Непрерывные показатели выражены в медианах и интерквартильных размахах, статистическая значимость различий оценивается тестом Манна-Уитни.			

Как видно из таблицы 1, группы больных были сопоставимы по возрасту, наличию АГ, при этом в группе РА преобладал женский пол [$n = 135$ против $n = 35$], реже отмечалось наличие перенесенного ИМ [$n = 18$ (9 %) против $n = 32$ (32 %)], СД [17 (8,5 %) против 21 (21,8 %)] и ИМТ был так же ниже [27 кг/м² против 29 кг/м²]. По другим оцениваемым факторам ССР, таким как курение, отягощенная наследственность по ССЗ, показатель СКФ достоверных отличий получено не было. При анализе липидных показателей отмечено преобладание количества больных РА с исходным уровнем ОХС более 5 ммоль/л (57,9 % против 33,3 %). Уровень липидных параметров, за исключением ТГ, был выше у больных РА по сравнению с больными ИБС. Иммуновоспалительные параметры были также статистически значимо выше у больных РА (СОЭ мм/час: 20,0 [11,0–40,0] и 10,0 ([4,5–16,5]) и (вчСРБ мг/л: 1,00 [0,39–4,06] и 0,47 [0,17–1,23]) соответственно. Параметры провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, так же как и показатели противовоспалительного цитокина ИЛ-10, были выше у больных РА, за исключением провоспалительного цитокина ФНО α , по которому статистически значимых отличий не было. По характеристикам РА отмечено, что длительность заболевания составляет 10 лет [6–17], позитивность по РФ и АЦЦП была выявлена у 85,9 % и 70,7 % пациентов соответственно. Значение индекса активности РА DAS-28 составило 4,19 [3,21–5,30], что соответствует умеренной степени активности заболевания. Следует отметить, что количество больных, принимающих статины, исходно было выше в группе ИБС (85,9 % против 54,5 %), доза которых была так же выше у больных группы сравнения 20 мг/сут. против 10 мг/сут. больных РА.

Все пациенты РА получали противоревматическую терапию, данные о которой представлены на рисунке 2.

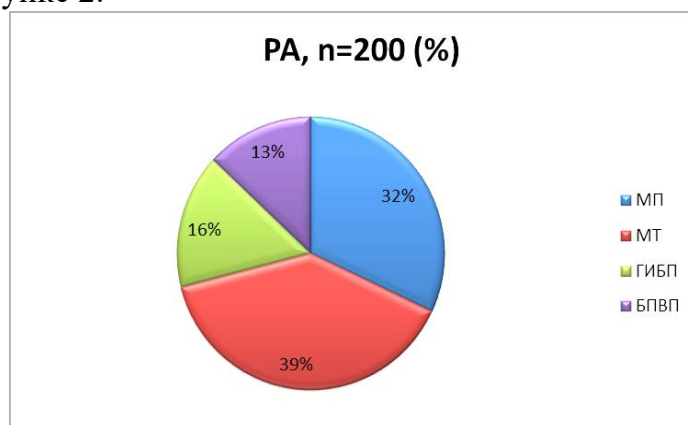


Рисунок 2 — Противоревматическая терапия больных РА

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

Больные РА в 39 % случаев принимали МТ, в 32% — МП, при этом средняя доза глюкокортикоидов составила 2,4 мг/сут, 16 % пациентов принимали ГИБП (генно-инженерные биологические препараты) и 13 % пациентов находились на терапии БПВП (базисные противовоспалительные препараты). У 50 % пациентов РА противовоспалительная терапия была комбинированной: МП + МТ — 21 %; МТ + ГИБП — 9 %, МП + ГИБП — 6 %, МТ + БПВП — 3 %, МП + БПВП — 7 %, БПВП + МТ + МП — 4 %.

Всем больным РА был проведен корреляционный анализ факторов сердечно-сосудистого риска развития ССО с РА-ассоциированными, липидными и иммуновоспалительными параметрами. По результатам анализа значимых связей между указанными параметрами в целом в группе больных РА не выявлено. При корреляционном анализе, полученных при разделении больных РА в зависимости от наличия / отсутствия ИБС, выявлены следующие значимые связи (рис. 3 (а, б, в, г)).

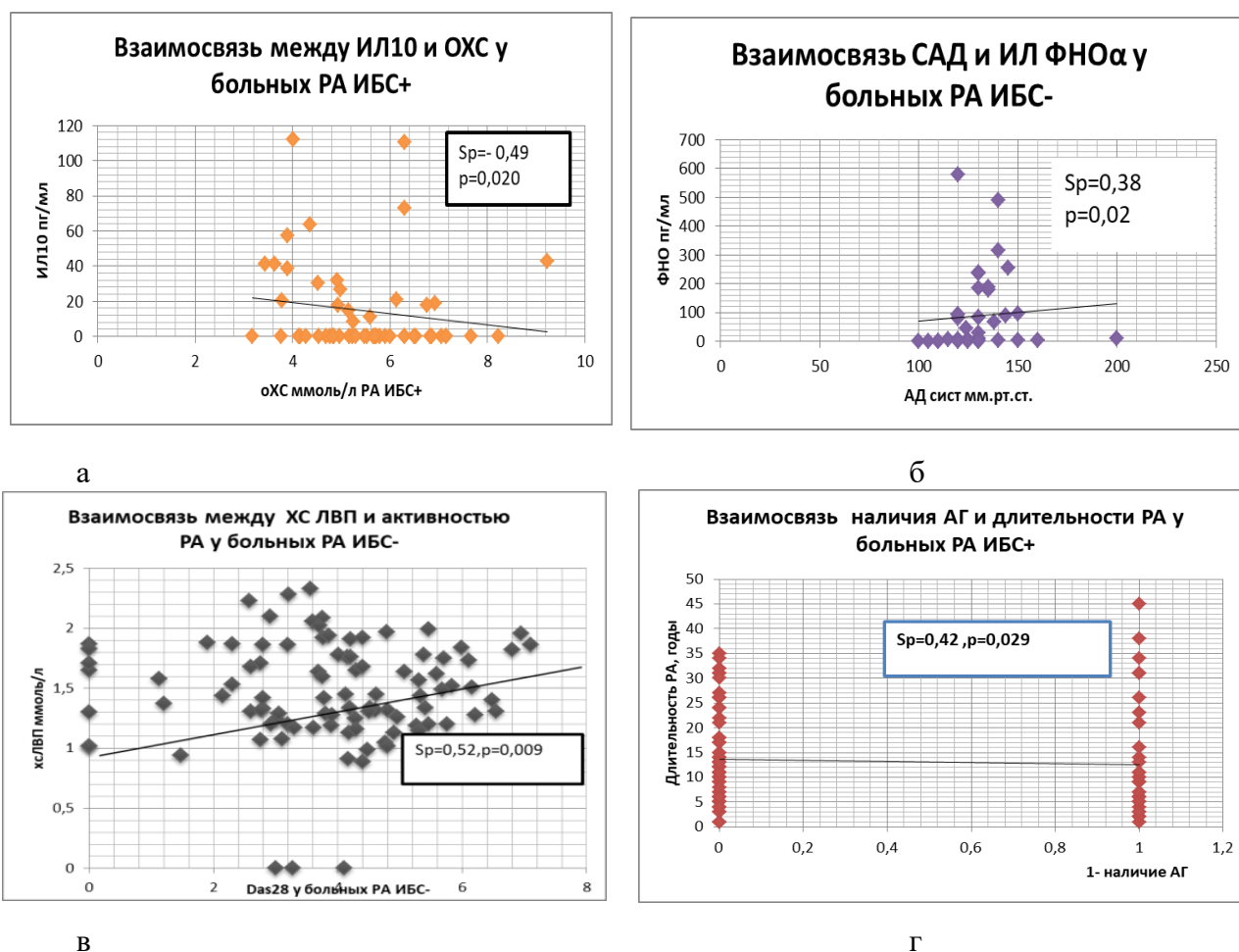


Рисунок 3 — Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска, РА-ассоциированных факторов, липидных и иммуновоспалительных показателей у больных РА ИБС+, РА ИБС-

Все выявленные корреляционные зависимости отражают сложный патогенез атеросклероза при РА, за счет взаимосвязи между липидными и воспалительными и иммунологическими нарушениями при РА, между традиционными ФР и РА ассоциированными факторами.

**Данные однофакторного / многофакторного анализа
для расчета вероятности развития ИБС у больных РА**

Для определения прогностического значения определяемых воспалительных, липидных и иммунологических параметров у больных РА в развитии ИБС был проведен анализ с помощью бинарной логистической регрессии для групп пациентов с РА ИБС- (n = 101) и РА ИБС+ (n = 56). В качестве независимых переменных в логистической регрессии учитывались следующие параметры: возраст, пол, ИЛ-1 β , СОЭ, ХС ЛНП, которые были отобраны во избежание корреляций (таблица 2).

Таблица 2 — Коэффициенты логистической регрессии иммуновоспалительных показателей для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным однофакторного анализа

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

Как видно из таблицы 2, иммуновоспалительные показатели не оказывают существенного влияния на развитие ИБС у больных РА. Также был проведен однофакторный анализ исследуемых липидных параметров (таблица 3).

Таблица 3 — Коэффициенты логистической регрессии липидных параметров для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным однофакторного анализа

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	Р-значение
ОХС	1,039 (0,804–1,339)	0,767
ХС ЛНП	1,288 (0,954–1,762)	0,102
ХС ЛВП	0,170 (0,057–0,463)	0,001

Продолжение табл. 3

Параметры	ОШ (95 % ДИ)	P-значение
ТГ	1,141 (0,754–1,713)	0,521
Примечание: уровень значимости $p < 0,05$.		

Таким образом, по отдельности иммунологические, воспалительные и липидные факторы не оказывают влияния на наличие / отсутствие ИБС у больных РА, за исключением ХС ЛВП. Многофакторный анализ по липидным и иммуновоспалительным параметрам был проведен без поправок на возраст и пол. При проведении многофакторного анализа из модели были исключены показатели СОЭ, ИЛ-10, ФНО α и ИЛ-17 в силу их корреляций с другими предикторами. Таким образом, в модели остались вч СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые значимо не влияли на наличие / отсутствие ИБС при РА. Результаты многофакторного анализа для липидных параметров представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Коэффициенты логистической регрессии липидных параметров для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным многофакторного анализа

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

Как видно из таблицы 4, показатель ХС ЛВП сохраняет свою значимость в качестве предиктора наличия ИБС при РА без поправок на возраст и пол.

При определении возможного влияния гендерных различий на исследуемые параметры был проведен многофакторный анализ отдельно для женщин и мужчин, по результатам которого было показано, что показатель ХС ЛВП утрачивает свое предикторное значение при разделении больных РА по полу.

При проведении однофакторного анализа для ХС ЛВП, показано что этот параметр сохраняет свою предикторную значимость в вероятности развития ИБС при РА. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 — ОШ в модели логистической регрессии для расчета вероятности развития ИБС у больных РА, по данным однофакторного анализа для ХС ЛВП

Параметр	ОШ (95 % ДИ)	P-значение
ХС ЛВП	0,167 (0,041–0,594)	0,001
Примечание: уровень статистической значимости $p < 0,05$.		

Как видно из полученной модели, только ХС ЛВП статистически значимо влияет на наличие /отсутствие ИБС у больных РА низкой и умеренной степени активности, при этом связь является обратной по данным как однофакторного, так и многофакторного анализа ($p = 0,001$), рисунок 4.

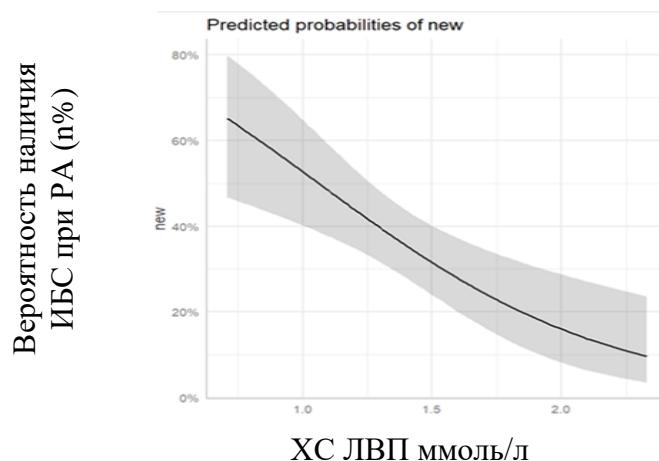


Рисунок 4 — Влияние ХС ЛВП на развитие ИБС у больных РА, по данным многофакторного анализа

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

Этап работы выполнен в отделе ультразвуковых методов исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, в лаборатории ультразвукового исследования сосудов, руководитель — профессор Т. В. Балахонова. Для выполнения этого этапа работы в исследование включено 157 больных с РА и 57 больных — с ИБС. Больным однократно проводилось УЗИ сонных (СА) и бедренных артерий (БА). Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм, или 50 %, по сравнению с величиной толщины комплекса «интима — медиа» прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция — медиа до границы раздела интима — просвет сосуда [Touboul P. J. et al, 2012]. Выраженность стенозирования СА определяли в соответствии с критериями ECST (European Carotid Surgery Trial) — отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета артерии в месте стеноза,

выраженное в процентах. Неровная поверхность определялась как наличие углублений на поверхности бляшки более или равно 0,4 мм, включая кратерообразные углубления более или равно 2,0 мм (изъязвления поверхность бляшки). Данные УЗИ СА у включенных в исследование больных представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Данные УЗИ сонных артерий у больных РА и ИБС

Параметры / группы	РА ИБС- (Группа 1) n = 101	РА ИБС+ (Группа 2) n = 56	ИБС (Группа 3) n = 57	P 1–2	P 1–3	P 2–3
АСБ, n (%)	88 (87,1 %)	54 (96,4 %)	46 (80,7 %)	1,000	1,000	1,000
Кол-во пораженных сосудов						
0, n (%)	5 (4,9 %)	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)	0,4	1,000	1,000
1, n (%)	22 (21,8 %)	3 (5,4 %)	2 (3,5 %)	0,002	0,002	0,03
2, n (%)	62 (61,4 %)	48 (85,7%)	41 (71,9 %)	0,012	0,002	1,000
Степень стеноза < 50 % (включая интактные (0)), n (%)	86(85,1 %)	46(82,1 %)	35 (61,4 %)	0,005	0,004	0,001
Степень стеноза ≥ 50 %, n (%)	7 (6,9 %)	9 (16,1 %)	12 (21,1 %)	0,1	0,007	0,2
Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, сравнение групп РА ИБС-, РА ИБС+, ИБС по АСБ. Сравнения проведены с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения Холма-Бонферрони. Уровень значимости $p < 0,05$.						

При сравнительном анализе групп больных РА ИБС+, РА ИБС- и ИБС по количеству больных с АСБ статистически значимых отличий не было. Однако при количественном анализе пораженных сосудов каротидного бассейна поражение двух и более сосудов чаще выявлялось у больных РА с ИБС по сравнению с больными РА без ИБС. У больных РА без ИБС чаще обнаруживалось поражение 1 сосуда (21,1 % против 5,4 % и 3,5 % у больных РА ИБС+ и ИБС соответственно). Вместе с тем число больных, у которых были выявлены АСБ со стенозом > 50 %, было выше у больных группы ИБС, по сравнению с больными РА ИБС-, но без значимых статистических отличий по сравнению с больными РА ИБС+.

Параметры атеросклеротической нагруженности (АСН), включающие количество АСБ, % суммарного стеноза, % максимального стеноза были определены 64 больным (РА, n = 43, ИБС, n = 21). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в шести сегментах: на протяжении обеих общих сонных артерий (ОСА), бифуркаций ОСА и проксимальной трети обеих внутренних СА (ВСА). Максимальное количество АСБ равно шести с обеих сторон. Максимальный стеноз определяли как максимальное значение из значений стенозов, полученных в шести сегментах у каждого

пациента. Суммарный стеноз определялся как сумма стенозов всех АСБ в шести сегментах (Sakaguchi et al, 2003). Для определения АСН бедренных артерий (БА) применялась аналогичная методика. Были обследованы четыре сегмента: общей бедренной артерии (ОБА) и проксимальная треть поверхностной бедренной артерии (ПБА) на протяжении 1,5 см справа и слева. Количество АСБ определялось как сумма всех АСБ в четырех сегментах. Максимальный % стеноза БА определялся как максимальный показатель из значений стенозов, полученных в четырех сегментах у каждого пациента. Суммарный % стеноза определялся как сумма стенозов в исследуемых четырех сегментах БА, выраженных в %. Исследование БА проводили только в группе РА. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Клиническая характеристика больных РА и ИБС (группа сравнения)

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

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

Как видно из таблицы 7, группы больных были сопоставимы по возрасту, наличию АГ. В группе РА преобладал женский пол, отягощенная наследственность по ССЗ. В группе сравнения чаще отмечалось наличие перенесенного ИМ, СД и курения. По лабораторным параметрам у больных РА уровень СОЭ был выше. Гиполипидемическую терапию (статины) больные группы сравнения принимали в два раза чаще, чем больные РА. По остальным параметрам достоверных отличий не получено. Результаты УЗИ оценки параметров АСН СА представлены в таблице 8.

Таблица 8 — УЗИ оценка параметров АСН СА у больных РА и ИБС

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

По данным сравнительного анализа, отмечено превалирование количества АСБ и % суммарного стеноза СА в группе ИБС. По результатам верификации ИБС больным РА, согласно национальным клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г., были выделены две группы пациентов РА: РА ИБС+ n = 19, и РА ИБС- n = 24. У больных РА ИБС+ отмечено превалирование мужского пола и дозы ГК. По остальным параметрам, представленным в таблице 7, достоверных отличий не получено. При сравнительном анализе параметров каротидной АСН у больных РА с и без ИБС отмечено превалирование всех параметров АСН у больных РА ИБС+, данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Показатели атеросклеротической нагруженности СА у больных РА ИБС+ и РА ИБС-

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

По данным УЗИ-обследования каротидного бассейна, АСБ СА выявлялись в 100 % случаев у больных РА ИБС+, что сочеталось со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА), данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Данные УЗИ СА и ангиографии КА у больных РА ИБС+, РА ИБС-, ИБС

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

При сопоставлении параметров АСН каротидного бассейна по количеству АСБ от 0–3 / > 3 и выраженностью поражения КА (более / менее 50 %) у больных РА получены следующие результаты, которые представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Параметры АСН СА в зависимости от поражения КА у больных РА

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

Таким образом, значимое поражение КА при РА сочетается с более высокой каротидной АСН и большим количеством АСБ СА (> 3 АСБ). Исследование БА было проведено только больным РА n = 43. Были получены результаты, представленные в таблице 12.

Таблица 12 — Результаты обследования БА у больных РА

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

При сравнительном анализе поражения БА у больных РА в зависимости от наличия / отсутствия ИБС отмечено увеличение % суммарного стеноза БА в группе РА ИБС+ (100,0 против 50,0) без достижения критериев статистической значимости. Сравнительная оценка поражения различных сосудистых бассейнов у больных РА ИБС +, РА ИБС- представлена на рисунке 5.

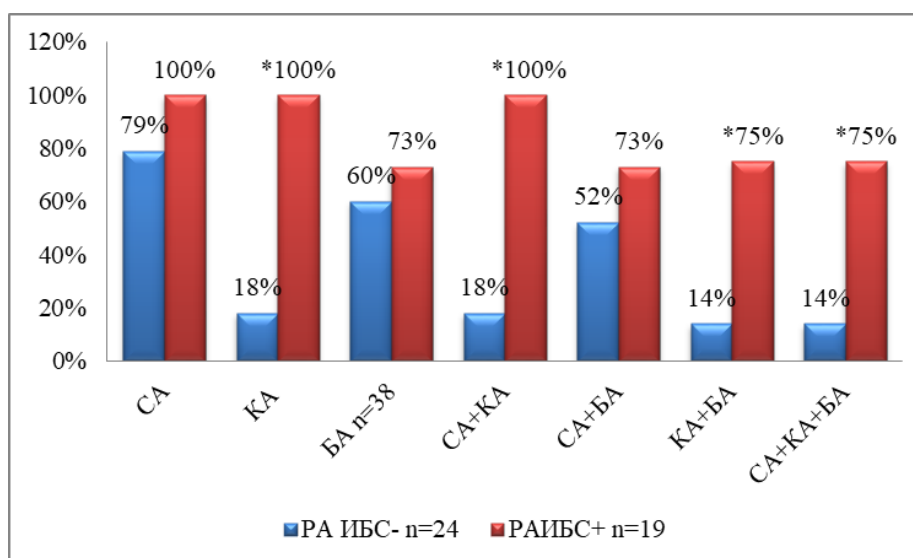


Рисунок 5 — Сравнительный анализ наличия АСБ в различных сосудистых бассейнах у больных РА

Примечание: СА-сонные артерии, БА-бедренные артерии, КА-коронарные артерии. * $p < 0,05$.

Таким образом, у больных РА ИБС+ поражение КА сочетается с наличием АСБ в СА и БА в 75 % случаев.

Контраст усиленное ультразвуковое исследование сонных артерий больных РА

УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ) является простым в исполнении, неинвазивным и высоко информативным методом исследования АСБ для определения нового ультразвукового признака нестабильной атеромы — неоваскуляризации (НВ) бляшки (Coli S. et al, 2003). Наличие НВ, по данным КУУЗИ, отражает воспаление в бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности (Dijkshoorn B. et al, 2022; Shalhoub J. et al, 2011). КУУЗИ СА проводили на ультразвуковой системе Philips IU 22 (Philips, Нидерланды) с линейным датчиком с частотой 3–9 МГц при использовании специального режима для контрастных исследований с низким значением механического индекса. Для введения контрастного препарата пациенту устанавливали катетер в периферическую вену. Внутривенно вводили от 1,2 до 2,4 мл контрастного препарата «Соновью» (SonoVue®, производитель Bracco Group), представляющий собой серы гексофторид, растворенный в 5 мл физиологического раствора с последующим введением 10 мл физиологического раствора. Запись видеоролика в формате DICOM начинали от момента введения препарата на протяжении 120 сек., пока контрастный препарат находится в зоне

интереса. НВ АСБ определялась как наличие подвижных ярких точек в проекции АСБ. Степень НВ бляшки оценивали по следующим градациям F. Shah (Shah F. et al, 2007): 0 — отсутствие НВ бляшки, 1 — слабая НВ, 2 — выраженная НВ, 3 — при наличии пульсирующего сосуда (формирование устойчивой линейной структуры из движущихся микропузырьков) в изображении бляшки. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением (2011, 2017 гг.) и инструкцией производителя (Sidhu P. S. et al, 2018). В течение 30 минут после исследования пациент наблюдался в кабинете УЗИ до перехода в палату. Исследование было одномоментным, обследован 21 больной РА с достоверным диагнозом РА, из них — 7 мужчин, 14 женщин в возрасте от 48 до 75 лет, медиана 61 [58; 65] лет, длительность заболевания от 1 до 19 лет, медиана 7 [3; 16] лет. Данные частоты выявления различных степеней неоваскуляризации АСБ у больных РА представлены на рисунке 6.

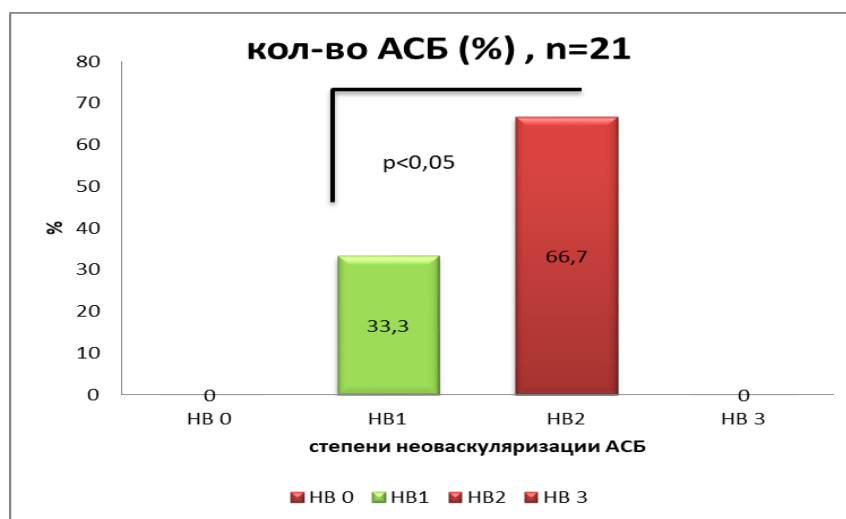


Рисунок 6 — Данные частоты выявления различных степеней неоваскуляризации (НВ) АСБ у больных РА
Примечание: сравнение проводилось с применением критерия Фишера, $p < 0,05$.

Клиническая характеристика больных РА, в зависимости от степени неоваскуляризации представлена в таблице 13.

Таблица 13 — Сравнительный анализ больных РА со степенью неоваскуляризации 1 и 2

Показатели / группы	Степень НВ1 (n = 7)	Степень НВ2 (n = 14)	P
Возраст	61 (58; 73)	62 (61; 65)	0,9
Длительность РА, лет	3 (3; 10)	12 (7; 20)	0,05
DAS-28	4,68 (3,2; 5,05)	3,98 (3,3; 4,8)	0,7
ОХС, ммоль/л	4,77 (4,2; 5,69)	5,46 (4,66; 6,41)	0,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,89 (1,29; 2,11)	1,17 (1,07; 1,47)	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	2,23 (2; 2,98)	3,62 (2,73; 4,1)	0,04
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,77; 1,11)	1,5 (1,23; 1,62)	0,02
СОЭ, мм/час	24 (12; 35)	27 (17; 35)	0,6
вчСРБ, мг/л	5,75 (4,1; 6,8)	5,7 (0,8; 19,4)	0,7
АЦЦП - n (%)	5 (71,4)	2 (28,6)	0,02
АЦЦП + n (%)	2 (14,3)	12 (85,7)	0,02

Примечание: Данные в таблице представлены как медиана (25;75 перцентиль). Анализ сопряженности признака проводили с помощью точного критерия Фишера.

Как видно из таблицы 13, у больных РА со степенью НВ2 уровни липидов плазмы крови, длительность заболевания были выше, а уровень ХС ЛВП был ниже по сравнению с больными РА с более низкой степенью НВ1.

При проведении корреляционного анализа этих групп пациентов выявлены зависимости, представленные в таблице 14. У больных РА липидные параметры и РА-ассоциированные факторы были положительно связаны с НВ 2-й степени, также выявлена отрицательная зависимость между уровнями ХС ЛВП и степенью НВ1 ($r = 0,57$, $p = 0,020$), что объясняется более низким уровнем воспаления на фоне низкой и умеренной активности заболевания у данной группы больных.

Таблица 14 — Корреляционные взаимосвязи между факторами ССР и степенью НВ у больных РА

Показатель / степень НВ	НВ 2 степени	P
ХС ЛНП	$r = 0,46$	0,010
ТГ	$r = 0,56$	0,010
Длительность РА	$r = 0,43$	0,050
АЦЦП +	$r = 0,57$	0,010

Примечание: корреляционный анализ проведен с применением коэффициента корреляции Спирмена. Отличия достоверны, $p < 0,05$.

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

Целью настоящего этапа работы было определить в проспективном наблюдении факторы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов каротидного и коронарного бассейнов у больных РА. Для чего в проспективное исследование включены 124 пациента с РА и подозрением на ИБС. При включении в исследование и через три года наблюдения (медиана наблюдения 37,5 месяцев) всем больным РА проведено клинико-инструментальное обследование, запланированное протоколом, согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013, 2020 гг.), включая коронарографию по показаниям. Через три года больным РА с ранее выявленным поражением указанных сосудистых бассейнов было проведено ультразвуковое исследование СА, ОЭКТ миокарда в покое и при нагрузке, контрастное исследование коронарного русла (МСКТ ангиография, инвазивная коронарная ангиография (по показаниям)). В зависимости от наличия / отсутствия прогрессирования атеросклероза были сформированы две группы пациентов РА. Дизайн исследования представлен на рисунке 7.

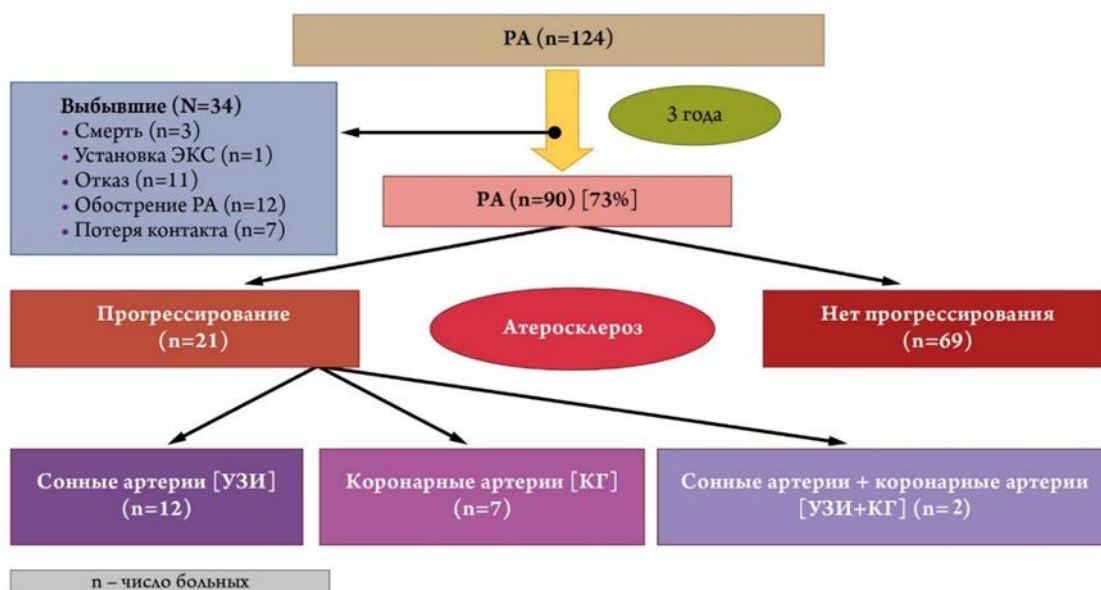


Рисунок 7 — Формирование групп больных

Каждая из сформированных групп была проанализирована по наличию ФР развития ССО, РА-ассоциированных факторов клинико-лабораторных показателей. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Сравнение клинико-лабораторных показателей больных РА в зависимости от наличия / отсутствия прогрессирования атеросклероза

Показатели	Больные с прогрессированием атеросклероза (n = 21)	Больные без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	p
Возраст, лет	57 [51; 64]	58 [52; 63]	0,871
Мужской пол	8 (38 %)	23 (33 %)	0,008
АГ	18 (86 %)	52 (75 %)	0,318
ИМТ кг/м ² > 25 (n)	10 (%)	7(%)	0,001
ОХС ммоль/л	4,6 [3,97; 5,51]	5,5 [4,60; 6,52]	0,120
ХС ЛНП ммоль/л	2,5 [2,09; 3,30]	3,1 [2,79; 4,16]	0,364
ХС ЛВП ммоль/л	1,4 [1,02; 1,54]	1,3 [1,16; 1,63]	0,826
ТГ ммоль/л	1,5 [1,4; 1,6]	1,5 [1,4; 1,6]	0,784
Гиполипидемическая терапия, статины (n%)	21 (100 %)	69 (100 %)	1,0
Курение	12 (57 %)	21 (30 %)	0,026
Отягощенная наследственность по ССЗ	11 (52 %)	17 (25 %)	0,033
Примечание: Данные представлены в виде Me [Q25; Q75] и в виде n (%). Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Выделены параметры с p < 0,05. АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. РА — ревматоидный артрит, DAS-28 (Disease Activity Score) — индекс активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.			

Таким образом, мужской пол, курение, повышенный ИМТ и отягощенная наследственность чаще отмечались в группе больных с прогрессированием атеросклероза. При анализе отличий в получаемой противоревматической терапии у больных с и без прогрессирования атеросклероза показано превалирование применения ГИБП у больных с признаками прогрессирования атеросклероза (p < 0,05).

По уровню изучаемых липидных параметров отличий у больных РА с и без прогрессирования атеросклероза не получено. Характеристика РА-ассоциированных факторов и иммуновоспалительных параметров представлена в таблице 16. Показано, что больные с прогрессированием атеросклероза отличались большей долей АЦЩП-позитивных больных (71 %). Большинство больных обеих групп были серопозитивны по РФ. На фоне противоревматической терапии уровень СОЭ был выше у больных РА без

прогрессирования атеросклероза ($p = 0,033$). При проведении сравнительного анализа уровня иммунологических параметров (цитокинов) у больных РА с и без прогрессирования атеросклероза показано превалирование уровня провоспалительных цитокинов у больных с признаками прогрессирования атеросклероза.

Таблица 16 — РА-ассоциированные факторы и иммуновоспалительные параметры у больных РА

	Прогрессирование атеросклероза (n = 21)	Без прогрессирования атеросклероза (n = 69)	p
Длительность РА, годы, M [квартили]	13 [10; 18]	12 [6;18]	0,490
Позитивность по РФ, n (%)	18 (86 %)	60 (87 %)	1,000
Позитивность по АЦЦП, n (%)	15 (71 %)	41 (59 %)	0,005
DAS-28, баллы, M [квартили]	4,49 [3,30; 5,78]	5,16 [3,33; 6,99]	0,936
СОЭ, мм/ч, M [квартили]	11,5 [5; 26]	20 [12; 45]	0,033
вчСРБ, мг/л, M [квартили]	0,64 [0,19; 1,26]	0,99 [0,40; 3,04]	0,214
Генно-инженерная биологическая терапия, n %	13 (62 %)	18 (26 %)	0,001
ФНО α , пг/мл	8,08 [2,3; 8,44]	1,22 [0,13; 8,00]	0,004
ИЛ-1, пг/мл	3,97 [3,56; 4,10]	3,52 [0,30; 4,53]	0,037
ИЛ-6, пг/мл	3,50 [2,92; 5,76]	2,52 [0,92; 4,36]	0,050
Примечание: Данные представлены в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера. Выделены параметры с $p < 0,05$.			

Таким образом, факторами, способствующими прогрессированию атеросклероза у пациентов РА низкой и умеренной степени, находящихся на противовоспалительной терапии в каротидном и коронарном бассейнах являются мужской пол, повышенный индекс массы тела, курение, отягощенная наследственность по ССЗ, позитивность по АЦЦП и повышенный уровень провоспалительных цитокинов на фоне терапии генноинженерными биологическими препаратами.

Этап 4. Клинико-диагностические особенности ИБС при ревматоидном артрите.

Параметры перфузии миокарда в зависимости от состояния коронарного русла у пациентов с ревматоидным артритом и ИБС

Для выполнения данного этапа работы в исследование включено 157 больных РА с подозрением на наличие ИБС и / или с ИБС и 57 пациентов ИБС без ревматических заболеваний, которым оценивался болевой синдром за грудиной. Болевой синдром за

грудиной, или его эквивалент, имелся у 139 больных из 157 (88 %) пациентов с РА, данные представлены на рисунке 8. В группе сравнения, у больных со стабильной ИБС без системных заболеваний и находящихся на адекватной терапии, болевой синдром за грудиной имелся у 94 % больных ($n = 54$). Из них типичная клиника стенокардии отмечалась в подавляющем большинстве случаев и составила 65 % ($n = 37$) пациентов, нетипичная клиника болевого синдрома, наличие одышки и / или отсутствие боли отмечалось в 9%, 21% и 5 % случаев соответственно.

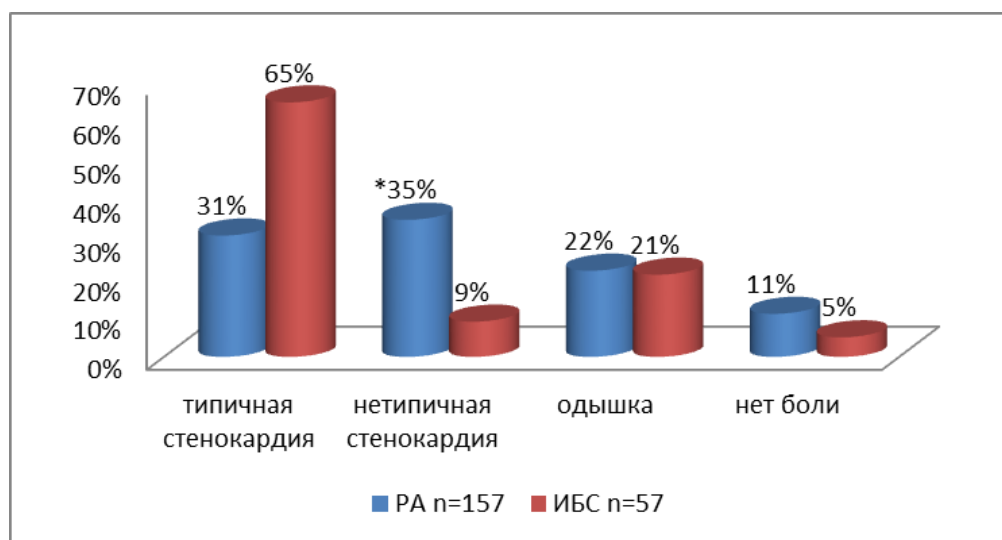


Рисунок 8 — Характеристика болевого синдрома за грудиной у больных РА

Таким образом, болевой синдром за грудиной, или его эквивалент, имелся у 139 из 157 (88 %) пациентов с РА. Предтестовая вероятность наличия ИБС, согласно рекомендациям РКО по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013, 2020 гг, оценивалась только больным РА. По результатам анализа болевого синдрома и возраста у больных РА низкие значения ПТВ < 5 % были выявлены у 7 % пациентов, умеренные значения ПТВ > 15 % выявлены у 37 % пациентов, в остальных случаях значения ПТВ были промежуточными — $5 \% < \text{ПТВ} \leq 15 \%$ — и отмечены у 46 % больных РА. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 17. В группе ИБС нагрузочный тест был проведен 49 пациентам, которые и были включены в дальнейший анализ.

Таблица 17 — Клиническая характеристика больных РА и ИБС

Показатели	Больные РА, n = 154	Группа сравнения, n = 49
Возраст, лет	58 [52; 64]	56 [50; 59]

Показатели	Больные РА, n = 154	Группа сравнения, n = 49
Мужчины/женщины, n (%)	50/104 (33/67 %)	35/14 (71/28 %)*
АГ, n (%)	112 (78 %)	42 (78 %)
Перенесенный ИМ	23 (16 %)	26 (54 %)*
Дислипидемия, n (%)	107 (75 %)	7 (35 %)*
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,2]	4,3 [3,5; 4,8]*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,3]*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3 [2,4; 3,4]	2,3 [1,6; 2,6]*
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,0; 1,8]	1,6 [1,6; 2,0]
СД, n (%)	18 (13 %)	15 (31 %)*
СКФ (мл/мин)	91,339 [80,128–107,084]	92,704 [73,385–106,477]
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	61 (42 %)	27 (26 %)
Курение, n (%)	40 (27 %)	23 (48 %)*
Индекс DAS-28, баллы	4,7 [3,2; 5,4]	—
Длительность РА, годы	13,3 [5,8; 17]	—
Позитивность по РФ, n (%)	88 (79 %)	—
Позитивность по АЦЦП, n (%)	121 (90 %)	—
СОЭ, мм/час	26,6 [9,5; 39]	14,5 [3,0; 9,0]*
вчСРБ, мг/л	4,3 [0,4; 3,3]	1,0 [0,1; 1,2]*
Примечание: Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [25 %; 75 %] и абсолютных и относительных частот — n (%). * — p < 0,05.		
Сокращения в таблице: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. DAS-28 (Disease Activity Score) — индекс активности заболевания, основанная на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов.		

При анализе частоты встречаемости традиционных ФР АГ отмечена в 78 %, дислипидемия — в 75 %, отягощенная наследственность по ССЗ выявлена в 61 % случаев больных РА. В группе сравнения превалировал мужской пол, частота курения, наличие СД. Перенесенный ИМ чаще отмечался у больных группы сравнения. Медиана длительности РА составила 13 лет, индекс DAS-28 — 4,7 баллов, что соответствует умеренной степени активности заболевания. Показатели липидов плазмы крови, параметры воспаления (СОЭ, вч СРБ) были выше у больных РА.

Результаты нагрузочного ЭКГ теста, представлены на рисунке 9. При анализе результатов теста наиболее частый результат был сомнительный и выявлялся чаще у больных РА по сравнению с пациентами группы ИБС, без статистически значимых отличий.

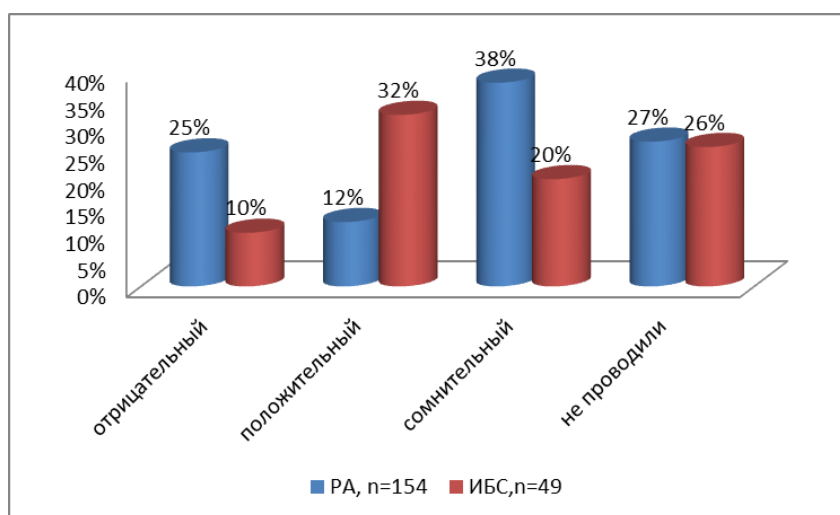


Рисунок 9 — Результаты нагрузочного ЭКГ теста у больных РА и ИБС

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

Данные нагрузочного ЭКГ теста, были сопоставлены с результатами ангиографического исследования КА. Инвазивная коронароангиография была проведена 88 больным РА, из которых 76 %, имевшим положительный, сомнительный результат ЭКГ нагрузочного теста ($n = 77$), и 11 больным, которые имели ограничения в его проведении, в остальных 66-ти случаях выполнено МСКТ контрастная ангиография коронарных артерий. В дальнейшем, данные ангиографического исследования были сопоставлены с данными ЭКГ нагрузочного теста у 82 больных РА (52 %) и 33 больных сравнения (67 %) (таблица 18).

Таблица 18 — Сопоставление результатов нагрузочного ЭКГ теста и данных КАГ больных РА и группы сравнения

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

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

Как представлено в таблице 18 у 67 % пациентов с РА положительный результат нагрузки не сопровождался поражением коронарного русла. У больных ИБС, напротив, положительный результат нагрузки почти полностью (93 %) определял наличие значимого

поражения коронарных артерий. Таким образом, при РА точность ЭКГ нагрузочного теста, проводимого без визуализации, составила 50,7%, что делало необходимым использование тестов с дополнительной визуализацией для верификации ишемии миокарда при РА.

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

В работе мы применяли нагрузочный ЭКГ тест с дополнительной визуализацией ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ с КТ-коррекцией поглощения в сочетании с нагрузочными пробами (велоэргометрия) и в покое. Метод основан на оценке включения радиофармпрепарата (РФП), тропного неповрежденному миокарду и распределяющегося пропорционально коронарному кровотоку. В клинической практике метод используется для выявления стабильных и преходящих дефектов перфузии, оценки жизнеспособности миокарда. Исследование выполнялось и оценивалось в соответствии с рекомендациями РКО и было проведено 154 больным РА и 49 больным группы сравнения. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Данные ОЭКТ с изотопом ^{99m}Tc -МИБИ миокарда у пациентов РА ИБС+, РА ИБС- и ИБС

Параметры	РА ИБС- N = 98 (группа 1)	РА ИБС+ N = 56 (группа 2)	ИБС N = 49 (группа 3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
SSS	6,0 [4,0; 7,0]	7,0 [4,75; 12,0]	8,0 [6,0;16,0]	0,040*	0,018*	0,284
SRS	2,0 [0,75; 4,25]	4,0 [2,0; 6,0]	8,0 [2,0; 15,5]	0,022*	0,003*	0,051
SDS	3,0 [1,0; 5,0]	4,0 [2,0; 6,0]	2,0 [0,0; 4,0]	0,230	0,230	0,069
Примечание: Данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов. P-значения рассчитаны при помощи U-критерия Манна-Уитни с учетом поправки на множественные сравнения Холма-Бонферрони. * $p < 0,05$.						

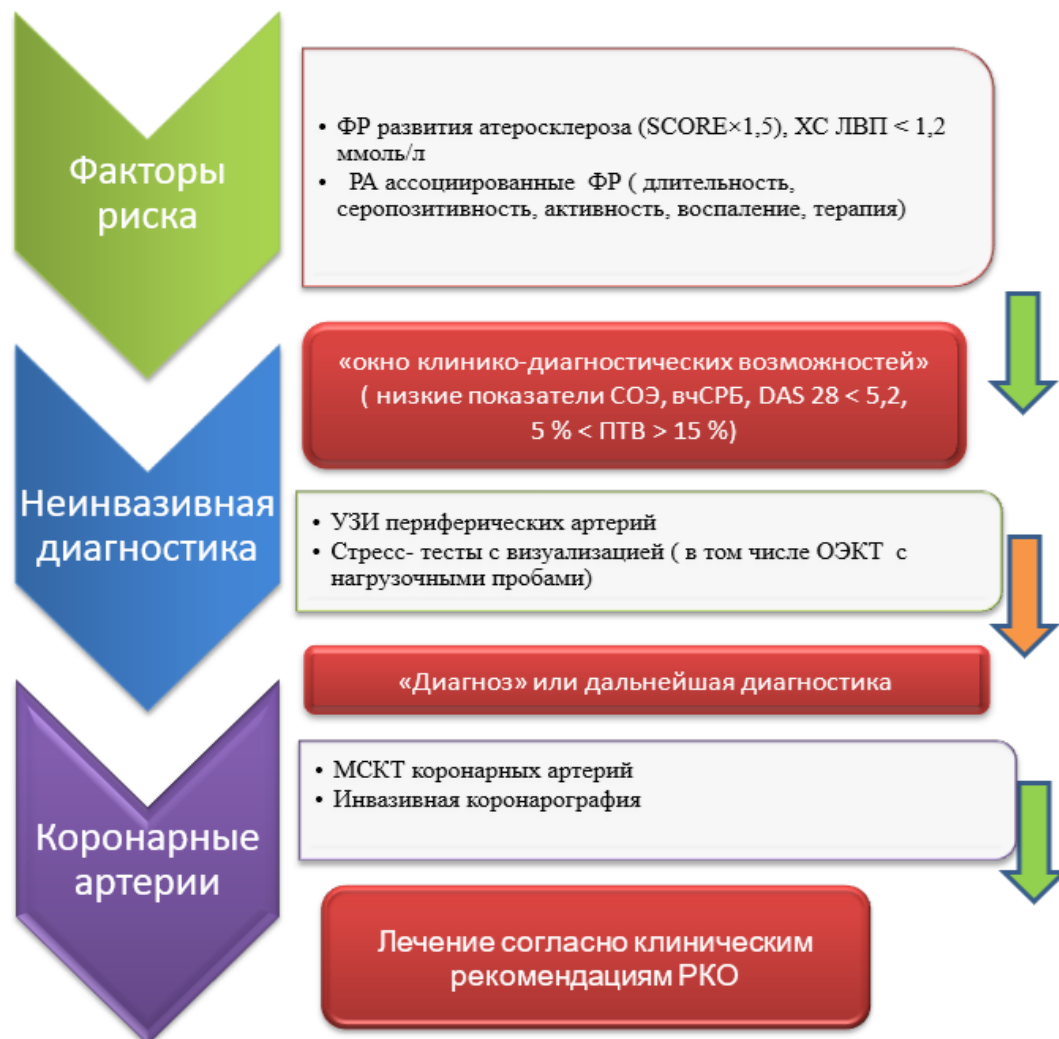
По результатам исследования, данные интегральных показателей тяжести поражения миокарда в сочетании с нагрузкой при РА низкой и умеренной степени активности сопоставимы с больными с ИБС. Таким образом, метод ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ с нагрузочными пробами физиологичен и информативен для диагностики ИБС при РА.

На основании результатов обследования оценка предтестовой вероятности ИБС была проведена 139-ти больным РА низкой и умеренной степени активности с факторами ССР, по результатам которой значение ПТВ в диапазоне низких значений $5\% < \text{ПТВ} < 15\%$ определяет наличие ИБС в 37 % случаев, а при умеренных значениях $\text{ПТВ} > 15\%$ — в 60 % случаев (таблица 20).

Таблица 20 — Показатели ПТВ в зависимости от наличия / отсутствия ИБС при РА

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

По результатам работы, был разработан алгоритм диагностики ИБС у больных РА, применение которого дополнительно выявило 38 (27 %) новых случаев ИБС при РА низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами ССР (рисунок 10).

**Рисунок 10** — Алгоритм диагностического обследования больных РА по выявлению ИБС

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

В ходе обследования были сформированы две группы больных РА в зависимости от наличия / отсутствия ИБС: 56 больных с ИБС (РА ИБС+) и 101 больной — без признаков ИБС (РА ИБС-). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 21.

Таблица 21 — Сравнительный анализ и клиническая характеристика больных РА ИБС+ и РА ИБС-

Показатели	РА ИБС- n = 101	РА ИБС+ n = 56	P 1–2
Возраст, лет	60 [52; 64]	61 [57;66]	0,043
Мужчины (n, %)	23 (22,8 %)	28 (50 %)	0,001
Женщины (n, %)	78 (77,2 %)	28 (50 %)	
Среднее значение АД сист.	130 [120; 140]	130,0 [120,0; 136,5]	1,000
Среднее значение АД диаст.	80 [70; 80]	80,00 [73,75; 80,00]	0,652
АГ, да/нет	82 (81,2 %)	47 (83,9 %)	0,839
Перенесенный ИМ (n, %)	0 (0 %)	18 (32,1 %)	< 0,001
СД n (%)	11 (10,9 %)	6 (10,7 %)	1,000
Отягощенная наследственность по ССЗ (колонка М), n (%)	55 (54,5 %)	36 (64,3 %)	0,486
Курение, n (%)	35 (34,7 %)	29 (51,8 %)	0,086
Среднее значение СКФ мл/мин	92,830 [81,994; 107,779]	89,316 [75,632; 104,748]	0,352
Медиана ИМТ	27 [25; 31]	27 [24;30]	0,238
Медиана индекс DAS-28, баллы	4,185 [3,200; 5,300]	4,20 [3,40; 5,21]	0,565
ОХС, ммоль/л	5,31 [4,52; 6,15]	5,39 [4,65;6,30]	0,696
ХС ЛВП, ммоль/л	1,44 [1,21; 1,78]	1,240 [1,085;1,490]	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,150 [2,383; 3,925]	3,370 [2,885;4,140]	0,096
Медиана длительность РА, годы	11 [6; 17]	9,00 [6,00; 16,25]	0,587
Позитивность по РФ n (%)	89 (88,1 %)	46 (82,1 %)	0,793
Позитивность по АЦЦП n (%)	71 (70,3 %)	40 (71,4 %)	0,654
Медиана СОЭ мм/час	19 [12; 38]	21,50 [10,75; 42,75]	0,563
Медиана вчСРБ мг/дл	0,83 [0,39; 3,30]	1,50 [0,50; 5,70]	0,153
Медиана ФНОα пг/мл	8,00 [0,13; 54,96]	9,40 [2,30; 93,77]	0,431
Медиана ИЛ-1b пг/мл	0,368 [0,172;3,560]	1,832 [0,236; 3,920]	0,232
Медиана ИЛ-6 пг/мл	2,953 [0,920; 6,080]	5,81 [3,35; 11,10]	0,001
Медиана ИЛ-17 пг/мл	6,819 [5,232; 11,6719]	10,368 [4,552; 15,127]	0,608
Медиана ИЛ-10 пг/мл	33,385 [20,385; 41,111]	31,027 [18,428; 46,442]	0,722
Доза статинов мг средняя	10 [0; 20]	20 [10; 20]	0,003
Атеросклероз БЦА n (%) есть / нет	88 (87,1 %)	54 (96,4 %)	1,000
Поражение ПБС, n (%)	24 (23,8 %)	26 (46,4 %)	0,357
БПВП n (%)	33 (32,7 %)	17 (30,4 %)	1,000
Метипред (n %)	46 (45,5 %)	30 (53,6 %)	0,244
Средняя доза, мг	0 [0; 4]	2 [0; 4]	0,283
Метотрексат (n %)	71 (70,3 %)	29 (51,8 %)	0,052
Средняя доза, мг	15 [0; 15]	7,5 [0,0; 15,0]	0,125
ГИБП (n %)	26 (25,7 %)	13 (23,2 %)	0,849
Примечание: Сравнения непрерывных показателей проводятся с применением U-критерия Манна-Уитни. Сравнения долей проводятся на основе точного теста Фишера. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± ст. откл. и как Медиана [Q1, Q3]. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%). * Уровень статистической значимости принят p < 0,05.			

По параметрам показателей, представленных в таблице 21, были получены следующие статистически значимые различия между больными РА ИБС- / РА ИБС+: в группе РА ИБС + количество мужчин было больше, возраст был выше по сравнению с

группой РА ИБС-, при отсутствии гендерного различия внутри группы РА ИБС+. Уровень ХС ЛВП был статистически значимо ниже (1,44 против 1,24 ммоль/л, $p = 0,001$), а показатель ИЛ-6 был выше (5,81 пг/мл против 2,95 пг/мл, $p = 0,001$) у больных РА ИБС+. Для прогнозирования развития ИБС, связанной с атеросклерозом КА, был применен метод бинарной логистической регрессии. В анализ вошли 106 больных РА — мужчин (среди них 78 без ИБС и 28 с ИБС), а также 51 женщина (23 без ИБС, 28 с ИБС). В качестве зависимой переменной использовалось наличие или отсутствие ИБС у больных РА. Результаты представлены в таблице 22 (а, б, в, г), на рисунке 11.

Таблица 22а — Данные однофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателей перфузии на развитие ИБС у больных РА

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

Таблица 22б — Данные многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателей перфузии SSS, SRS на развитие ИБС у больных РА с поправкой на возраст и женский пол

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

Таблица 22в — Данные многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии оценки влияния показателя перфузии SRS и ХС ЛВП на развитие ИБС у больных РА с поправкой на возраст и женский пол

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

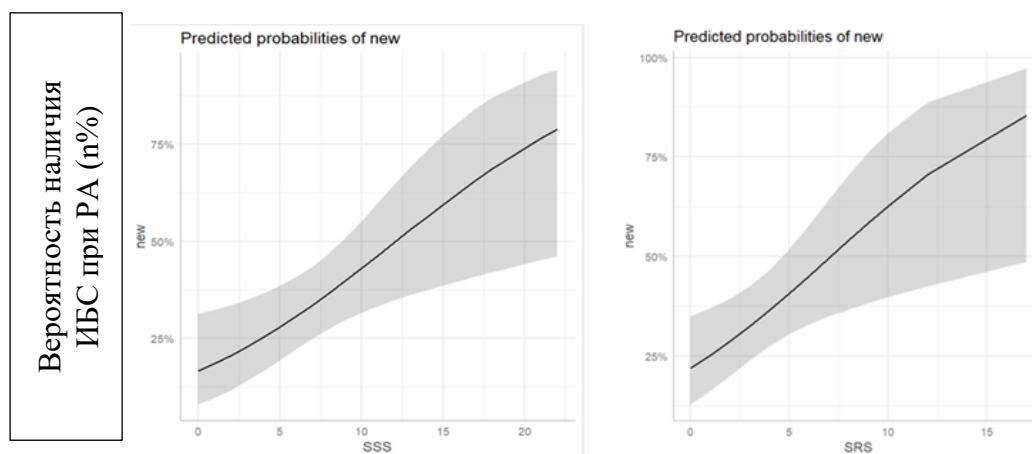


Рисунок 11 — Взаимосвязь между вероятностью наличия ИБС и показателями перфузии SSS и SRS у больных РА, по данным одно- и многофакторного анализа

Таким образом, данные исследования показали, что показатели перфузии миокарда SSS и SRS влияют на наличие / отсутствие ИБС у больных РА по данным однофакторного ($p = 0,007 / 0,009$) и многофакторного анализа ($p = 0,019 / 0,024$).

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

В данный этап работы было включено 72 пациента: 49 больных РА и 23 пациента группы сравнения с ИБС без РА (таблица 23).

Таблица 23 — Клинико-лабораторные параметры у больных РА ИБС-, РА ИБС+ и ИБС

Показатели	РА ИБС-, n = 27 группа 1	РА ИБС+, n = 22, группа 2	ИБС, n = 23 группа 3	P 1–2	P 1–3	P 2–3
Возраст, годы	61,0 [55,0;66,0]	64,0 [62,25; 68,0]	58,0 [52,5; 65,5]	0,092	0,704	0,790
Мужчины / женщины, n/n	20/7	10/12	8/15	0,152	0,027	0,549
АГ, %	24 (88,9 %)	20 (90,9 %)	23 (100 %)	1,000	0,699	0,699
ОХС, ммоль/л	5,03 [4,50; 5,75]	4,72 [3,94; 5,34]	3,53 [3,14; 4,67]	0,205	< 0,001	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л	1,53 [1,24;1,82]	1,34 [1,09; 1,64]	1,01 [0,90; 1,2]	0,139	0,001	0,122
ХС ЛНП, ммоль/л	3,07 [2,17;3,705]	2,59 [1,9; 3,24]	1,65 [1,49; 2,33]	0,457	0,003	0,016
Индекс DAS-28, баллы	3,93 [2,79;4,77]	3,72 [3,128; 4,15]	—	0,509	—	—

Показатели	РА ИБС-, n = 27 группа 1	РА ИБС+, n = 22, группа 2	ИБС, n = 23 группа 3	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Длительность РА, годы	13 [5,5; 19,0]	12,5 [6,25; 22,75]	—	0,500	—	—
Позитивность по РФ, n (%)	23 (95,19 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	0,311	—	—
Позитивность по АЦЦП, n (%)	19 (70,37 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	1	—	—
СОЭ, мм/ч	25 [11; 41,5]	17,5 [7,5; 33,75]	6 [2; 10]	0,344	< 0,001	0,002
вЧСРБ, мг/дл	4,2 [1,2; 6,45]	3,8 [1,75; 9,475]	1,2 [0,6; 2,4]	0,464	0,048	0,018
ФНО, пг/мл	97,3 [35,5; 133,5]	95,5 [82,95; 238,0]	16,6 [4,3; 79,1]	0,156	0,028	0,007
ИЛ-1 P, пг/мл	0,012 [0,01; 2,07]	0,532 [0,0012; 2,4]	0,01[0,003; 0,01]	0,324	0,074	0,009
ИЛ-6, пг/мл	5,3 [1,155; 8,875]	6,285 [4,563; 10,1]	1,245 [0,075; 3,9]	0,236	0,012	< 0,001
ИЛ-17, пг/мл	6,75 [5,095; 11,09]	10,37 [4,3; 14,4]	2,57 [1,06; 6,41]	0,637	0,003	0,003
ИЛ-10, пг/мл	32,91 [20,380; 40,005]	31,025 (18,1 15–53,628)	12,5 [7,505; 23,74]	0,601	0,009	0,009
статины, n (%)	12 (44,44 %)	14 (63,64 %)	22 (95,65 %)	0,252	< 0,001	0,019
БПВП, n (%)	22 (81,48 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	0,509	—	—
Метипред, n (%)	8 (29,63 %)	9 (39,13 %)	0 (0 %)	0,891	—	—
Доза метотрексата,	7,5 (0,0–15,0)	12,5 (0,0–15,0)	—	0,775	—	—
ГИБП, n (%)	6 (22,22 %)	8 (36,36 %)	0 (0 %)	0,348	—	—
БПВП, включая метотрексат + ГИБП, n (%)	24 (88,88 %)	19 (86,36 %)	0 (0 %)	1	—	—

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

Как видно из таблицы 23, включенные в исследование больные были сравнимы между собой по полу, возрасту, наличию АГ. При сравнительном анализе липидных параметров уровень ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП был достоверно выше у всех больных РА, чем у больных ИБС. Показатель ХС ЛВП был выше у больных РА ИБС-, чем в группе сравнения, без отличия по этим параметрам внутри группы больных РА. При этом количество больных, принимающих статины, было выше в группе больных ИБС с

достоверным отличием с больными РА обеих групп. По факторам, связанным с самой болезнью, пациенты были позитивны по РФ и АЦЦП, индекс активности заболевания DAS-28 находился в диапазоне [2,7; 4,15], длительность заболевания была > 10 лет с медианой [5,5; 22,75 лет] без отличия между группами РА ИБС+ / РА ИБС-.

Определение ИПпвЖ КА проводилось по оригинальной методике, разработанной в отделе томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (руководитель — академик С. К. Терновой). Обработку изображений МСКТ проводили на рабочей станции Vitrea Workstation объемного 320-срезового компьютерного томографа Aquilion One (Canon) с помощью программного пакета Vitrea Advanced. В дальнейшем из аксиальных срезов на уровне КА производилась мультипланарная реконструкция через просвет правой коронарной артерии (ПКА). ИПпвЖ определяли как среднюю плотность ПвЖТ в выделенном объеме, которая измеряется в единицах рентгеновской плотности Хаунсфилда (НУ).

ИПпвЖ КА был достоверно выше при РА, чем при ИБС без РА (-66,5 НУ против -91,1 НУ), соответственно, $p < 0,05$ (рисунок 12).

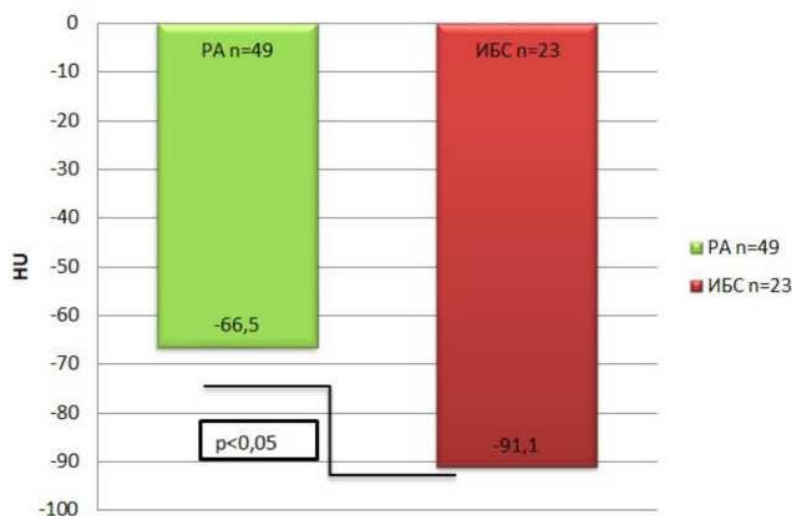


Рисунок 12 — Значение ИПпвЖ КА у обследованных больных

Примечание: показатели описаны медианой, первым и третьим квартилем (Me [Q25; Q75]). НУ — единицы рентгеновской плотности Хаунсфильда.

При сопоставлении показателей ИПпвЖ КА у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия ИБС достоверных различий получено не было (РА ИБС- / РА ИБС+ -68 / -66,5 НУ). Однако ИПпвЖ был статистически значимо выше у больных РА ИБС+ и РА ИБС- по сравнению с больными ИБС (таблица 24).

Таблица 24 — ИПпвЖ КА у обследованных больных

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

При проведении корреляционного анализа зависимости ИПпвЖ КА со всеми параметрами, представленными в таблице 1, у обследованных больных были получены следующие результаты (таблица 25).

Таблица 25 — Корреляционные зависимости ИПпвЖ КА и лабораторных параметров больных РА

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

По данным исследования, в группе больных РА ИБС- отмечены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между ИПпвЖ и ХС ЛНП, уровнем ИЛ-6, последняя критериев достоверности не достигала. В группе больных РА ИБС+ отмечена положительная зависимость между ИПпвЖ и индексом активности заболевания DAS-28 и отрицательная корреляция между уровнем ФНО α . Таким образом, результаты исследования доказывают значимость иммуновоспалительных нарушений в развитии атеросклероза при РА. Использование ИПпвЖ может рассматриваться как инструмент стратификации ССР у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы проведена комплексная оценка традиционных факторов риска, иммуновоспалительных параметров, РА-ассоциированных факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза различной локализации при ревматоидном артрите.

По результатам исследования изучены параметры атеросклеротической нагруженности в сопоставлении с состоянием коронарного русла у больных РА. Получены данные о неоваскуляризации артериальной стенки и структуре

атеросклеротической бляшки при РА методом контрастного УЗИ сонных артерий в сопоставлении с факторами риска атеросклероза, иммуновоспалительными параметрами и РА-ассоциированными факторами.

Изучены клинические характеристики и диагностические особенности ИБС при РА низкой и умеренной степени активности, определены параметры перфузии миокарда методом ОЭКТ / синхронизированной с КТ в зависимости от поражения коронарного русла. Разработан алгоритм диагностики ИБС при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с учетом традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, РА-ассоциированных факторов, визуализирующих методов обследования.

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Прогрессирование атеросклероза сонных и / или коронарных артерий у больных ревматоидным артритом низкой и умеренной степени активности по данным трехлетнего наблюдения статистически значимо ассоциировано с мужским полом, курением,

отягощенной наследственностью, повышением ИМТ, уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6), серопозитивностью по АЦЦП на фоне терапии генноинженерными биологическими препаратами.

5. Ревматоидный артрит в сочетании с ИБС характеризуется более высоким значением ИЛ-6, более низким значением ХС ЛВП по сравнению с пациентами ревматоидным артритом без ИБС ($p < 0,001$). Значение ХС ЛВП может рассматриваться в качестве предиктора развития ИБС при ревматоидном артрите ($p = 0,001$). Предтестовая вероятность низких и умеренных значений при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с факторами сердечно-сосудистого риска определяет наличие ИБС в 37 % и 60 % случаев соответственно.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

6. При ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска рекомендовано определение показателей ХС ЛПВП и ИЛ-6, так как РА в сочетании с ИБС характеризуется более низким значением ХС ЛВП и более высоким уровнем ИЛ-6 по сравнению с больными РА без ИБС, в связи с чем указанные параметры можно рассматривать в качестве дополнительного маркера наличия ИБС при РА.

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фомичева, О. А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин, О. А. Фомичева // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 190–192.

2. Фомичева, О. А. Влияние трехмесячного лечения симвастатином на показатели липидного обмена и С-реактивный белок у больных стабильной ИБС / О. А. Фомичева, А. К. Демидова, Е. В. Сорокин, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Ю. А. Карпов, Е. Л. Насонов // РМЖ (Русский медицинский журнал). — 2003. — № 19. — С. 1053.

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

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

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

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

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

8. Фомичева, О. А. Показатели жесткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца / Л. Б. Круглый, А. Р. Заирова, О. А. Фомичева,

Ю. А. Карпов, А. Н. Рогоза, Е. В. Герасимова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — № 55 (4). — С. 382–387.

9. Фомичева, О. А. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных ревматоидным артритом / О. А. Погорелова, О. А. Фомичева, М. И. Трипотень, Л. Б.Круглый, Е. В. Герасимова, Ф. Ф. Шингареева, Г. И. Хеймец, Ю. А. Карпов, Т. В. Попкова, Т. В. Балахонова // Кардиологический вестник. — 2020. — Т. 15. — № 4. — С. 57–65.

10. Фомичева, О. А. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите / О. А. Фомичева, Т. В. Попкова., Л. Б. Круглый, Е. В. Герасимова, Д. С. Новикова, О. А. Погорелова, М. И. Трипотень, Т. В. Балахонова, Ю. А. Карпов, Е. Л. Насонов // Кардиология. — 2021. — Т. 61, № 1. — С. 12–21.

11. Фомичева, О. А. Клиническое значение периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите / О. А. Фомичева, С. А. Гаман, Ф. Ф. Шингареева, М. Б. Белькинд, Е. Г. Чернышенко, Е. Б. Яровая, Е. В. Герасимова, Т. В. Попкова, Ю. А. Карпов, С. К. Терновой // Атеросклероз и дислипидемии. — 2024. — № 2 (55). — С. 52–60.

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

13. Фомичева, О. А. Способ определения плотности периваскулярной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии / С. А. Гаман, О. А. Фомичева, Ю. А. Карпов, С. К. Терновой // Патент на изобретение RU 2820216 С1, 30.05.2024. — Заявка от 17.07.2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<p>99mTc-МИБИ — 99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрил</p> <p>АГ — артериальная гипертензия</p> <p>АСБ — атеросклеротическая бляшка</p> <p>АСН — атеросклеротическая нагруженность</p> <p>АССЗ — связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания</p> <p>АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду</p> <p>БА — бедренная артерия</p> <p>БПВП — базисная противовоспалительная терапия</p> <p>вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок</p> <p>ВЭМ — велоэргометрия</p> <p>ГИБП — генно-инженерные противовоспалительные препараты</p> <p>ДИ — доверительный интервал</p> <p>ИБС — ишемическая болезнь сердца</p> <p>ИЛ-10 — интерлейкин 10</p> <p>ИЛ-17 — интерлейкин 17</p> <p>ИЛ-1β — интерлейкин 1β</p> <p>ИЛ-6 — интерлейкин 6</p> <p>ИМТ — индекс массы тела</p> <p>Индекс DAS-28 — индекс активности заболевания РА</p> <p>ИПпвЖ — индекс плотности периваскулярного жира</p> <p>КА — коронарная артерия</p> <p>ЛЖ — левый желудочек сердца</p> <p>МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография</p> <p>НВ — неоваскуляризация</p> <p>ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения</p> <p>ОР — относительный риск</p> <p>ОХС — общий холестерин</p> <p>ОШ — отношение шансов</p> <p>ПА н/к — периферический атеросклероз нижних конечностей</p>	<p>ПИКС — постинфарктный кардиосклероз</p> <p>ПЖ — правый желудочек сердца</p> <p>ПТВ — претестовая вероятность наличия ИБС</p> <p>РА — ревматоидный артрит</p> <p>РА ИБС- — ревматоидный артрит без ИБС</p> <p>РА ИБС+ — ревматоидный артрит в сочетании с ИБС</p> <p>РФ — ревматоидный фактор</p> <p>РФП — радиофармпрепарат</p> <p>СД — сахарный диабет</p> <p>СДЛА — систолическое давление в легочной артерии</p> <p>СКФ — скорость клубочковой фильтрации</p> <p>ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания</p> <p>ССО — сердечно-сосудистое осложнение</p> <p>ССР — сердечно-сосудистый риск</p> <p>ССС — сердечно-сосудистая смерть</p> <p>ТГ — триглицериды</p> <p>ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии</p> <p>УЗИ — ультразвуковое исследование</p> <p>ФНОα — фактор некроза опухоли α</p> <p>ХБП — хроническая болезнь почек</p> <p>ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности</p> <p>ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности</p> <p>ХСН — хроническая сердечная недостаточность</p> <p>ЧКВ — чрезкожное коронарное вмешательство</p> <p>ЧСС — частота сердечных сокращений</p> <p>ЭКГ — электрокардиограмма</p> <p>ЭхоКГ — эхокардиография</p> <p>HU — единицы рентгеновской плотности Хаунсфилда</p> <p>SDS (Summed Difference Score) — разница показателей SSS-SRS</p> <p>SRS (Summed Rest Score) — интегральный показатель тяжести поражения миокарда в покое</p> <p>SSS (Summed Stress Score) — интегральный показатель тяжести поражения миокарда при нагрузке</p>
---	---