Фомичева О. А.[1], Попкова Т. В.[2], Круглый Л. Б.[1], Герасимова Е. В.[2], Новикова Д. С.[2], Погорелова О. А.[1], Трипотень М. И.[1], Балахонова Т. В.[1], Карпов Ю. А.[1], Насонов Е. Л.[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

[2] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите

Цель

Определить в проспективном наблюдении факторы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы

В проспективное исследование включены 124 пациента с РА и подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также 30 пациентов с ИБС без системных заболеваний (группа сравнения), средний возраст составил 58 [52; 63] лет. При включении в исследование и через 3 года наблюдения всем больным РА проведено клинико-инструментальное обследование согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013), включая коронарографию по показаниям. Всем пациентам с РА и в группе сравнения проведена оценка факторов риска (ФР), таких как артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), сахарный диабет, дислипидемия. Оценивались результаты лабораторных исследований: общий и биохимический анализы крови, включая уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ). Провоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ)-1-бета, ИЛ-6, альфа-фактор некроза опухоли (альфа-ФНО) оценивали у больных РА однократно через 3 года наблюдения.

Результаты

ФР развития ССЗ встречались с одинаковой частотой у пациентов с РА и в группе сравнения. Медиана длительности РА до включения в исследование составляла 11 лет, индекса DAS28 – 3,8 балла. Дислипидемия за счет повышения уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП исходно чаще выявлялась при РА. Целевой уровень ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) был достигнут только у 3 (10%) больных группы сравнения и 10 (8%) больных РА. В группе больных РА уровни показателей воспаления были выше: вч-СРБ (0,75 мг/дл против 0,16 мг/дл; p<0,05) и СОЭ (15 мм/ч против 11,5 мм/ч; p<0,05). У больных РА исходно атеросклеротические бляшки со стенозом сонных артерий (СА) 20% и более выявлены у 94 (77%) больных, у 3 из них стеноз СА превышал 50%. У больных РА часто выявлялись неизмененные или малоизмененные коронарные артерии (КА) в 47% случаев, и реже – гемодинамически значимое многососудистое атеросклеротическое поражение КА у 7% пациентов против 57% в группе сравнения. У 21 (23%) из 94 больного РА через 37,5 мес отмечено прогрессирование атеросклероза в КА и/или СА: 12 (13%) больных РА имели только прогрессирование атеросклероза СА, 7 (8%) – только прогрессирование атеросклероза КА, 2 (2%) – одновременное прогрессирование атеросклероза СА и КА. Сформированы 2 группы пациентов с РА: с прогрессированием атеросклероза (n=21) и без прогрессирования атеросклероза (n=69). ФР развития/прогрессирования атеросклероза у больных РА были курение, отягощенная по ССЗ наследственность и длительность заболевания. Уровни липидов не различались. Уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-6, альфа-ФНО) были выше у больных РА с прогрессированием атеросклероза. Влияние противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза не выявлено.

Заключение

Прогрессирование атеросклероза при РА сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Развитие атеросклероза при этом заболевании определяется липидными, воспалительными и иммунологическими нарушениями.

Ключевые слова

Ревматоидный артрит; атеросклероз; воспаление; сонные артерии; коронарные артерии; иммунологические нарушения; цитокины

Для цитирования

Fomicheva O.A., Popkova T.V., Krougly L.B., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Pogorelova O.A. et al. Factors of Progression and Occurrence of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. Kardiologiia. 2021;61(1):12–21. [Russian: Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Погорелова О.А. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. Кардиология. 2021;61(1):12–21].

Автор для переписки

Фомичева Ольга Аркадьевна. E-mail: 06051968@mail.ru

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(1). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением и развитием клинически значимых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [1]. Несмотря на успехи в диагностике и терапии заболевания, смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА остается высокой [2, 3]. При РА относительный риск развития ССО, обусловленный ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, повышен почти в 3,5 раза. Частота развития фатальных ССО в 2 раза выше, чем в общей популяции [3–5], сопоставима с таковой у больных сахарным диабетом 2-го типа и связана с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [6].

Показано, что воспаление в сосудистой стенке, характерное для РА, создает предпосылки атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах. Механизмы, связанные с прогрессированием атеросклероза при РА, неясны. Обсуждается участие традиционных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), системного воспаления, иммунологической активности и влияния противоревматических препаратов [7].

Для понимания роли системного воспаления в развитии ССО у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических звеньев аутоиммунного воспаления и атеросклероза [8, 9].

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов: альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и т. д., которые являются ключевыми медиаторами сосудистых нарушений, поскольку ассоциированы с развитием эффектов, связанных с атеросклерозом сонных артерий (СА) и коронарных артерий (КА) [10, 11]. Из традиционных ФР развития ССЗ наиболее часто встречаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, метаболический синдром [12–14].

В проспективном исследовании показано, что через 6 лет от начала РА наблюдалось увеличение числа больных с выраженным атеросклерозом (увеличение интимы-медии и числа пациентов с атеросклеротическими бляшками – АСБ). За время наблюдения определенные ФР развития ССЗ модифицировались, увеличивая риск по шкале SCORE. Высказано предположение, что помимо воспалительной активности, ФР играют ключевую роль в прогрессировании атеросклероза у больных РА [15]. В то же время в исследовании A. Arida и соавт. [16] при наблюдении пациентов в течение 3 лет показано, что на прогрессирование атеросклероза влиял эффективный контроль ревматоидного воспаления (низкая активность или ремиссия).

В другом исследовании при сравнении фактического и прогнозируемого прогрессирования атеросклероза у больных РА в течение 10 лет было отмечено достоверное увеличение кальциноза во всех сосудистых бассейнах: в коронарном – у 55% больных, в каротидном – у 29%, в аорте – у 80%. При этом атеросклеротическая кальцификация сосудов увеличивалась и независимо ассоциировалась с возрастом и систолическим артериальным давлением. Важно отметить, что абсолютное увеличение 10-летнего фактического прогрессирования атеросклероза было значительно выше, чем прогнозируемое [17].

В настоящее время факторы прогрессирования атеросклероза у больных РА изучены недостаточно. Чаще всего в литературе констатируется развитие того или иного ССО. При этом конкретных данных инструментального обследования в плане реальной оценки динамики атеросклеротического процесса приводится мало.

Цель исследования

Определить в проспективном наблюдении факторы прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у больных РА.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках совместной программы ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией», фрагмент «Решение проблем ранней диагностики, профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии при ревматоидном артрите».

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В проспективное исследование включены 124 пациента с РА и подозрением на ишемическую болезнь сердца – ИБС (основная группа), а также 30 пациентов с ИБС без системных заболеваний (группа сравнения).

Критерии включения больных РА: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет и длительностью заболевания более 5 лет, с низкой и умеренной степенью активности РА, с клиническим подозрением на ИБС (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышки при физической нагрузке и/или указание в анамнезе на предшествующий инфаркт миокарда – ИМ).

В группу сравнения включали пациентов (мужчин и женщин), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы, с подтвержденным диагнозом

стабильной ИБС и стенозирующим атеросклерозом КА по данным коронарографии (КГ), без ревматических заболеваний.

В исследование не включали лиц старше 65 лет, с острым коронарным синдромом и перенесенным ИМ сроком до 3 мес, с клиническими признаками острой сердечной недостаточности, а также с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA, клинически значимыми пороками сердца, атриовентрикулярной блокадой II и III степени и/или угрожающими жизни аритмиями, тяжелыми хроническими заболеваниями (онкологические, почечная и печеночная недостаточность).

Средняя продолжительность наблюдения составила 37,5 мес.

При включении в исследование и через 3 года в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России всем больным РА проведено клинико-инструментальное обследование согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013) [18], включая КГ по показаниям.

Всем пациентам с РА и в группе сравнения проведена оценка таких ФР, как АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная по ССЗ наследственность, сахарный диабет, дислипидемия [19]. Концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами на биохимическом анализаторе ARCHITECT.

Активность РА определяли по индексу DAS28 в ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой».

Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческого набора вч-СРБ-ИФА-БЕСТ нефелометрическим способом согласно протоколу производителя. Результат измерения сравнивали со стандартом с известной концентрацией вч-СРБ, полученной с использованием международного референсного препарата ECR CRM 470. Измерение проводили на анализаторе белков крови Беринг Нефелометр модели BN Pro Spec.

Определение ревматоидного фактора (РФ) – антител IgM нефелометрическим методом и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения всем больным РА выполняли в клинико-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой».

Провоспалительные цитокины оценивали у больных РА однократно через 3 года наблюдения. Концентрацию определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» в диапазоне концентраций для ИЛ-1-бета 5–250 пг/мл, ИЛ-6 – 5,6–300 пг/мл, альфа-ФНО – 0–250 пг/мл. Медиана уровня альфа-ФНО у больных РА при контрольном обследовании составила 2,30 пг/мл, уровня ИЛ-1-бета – 3,56 пг/мл, уровня ИЛ-6 – 2,92 пг/мл. Регистрацию результатов ИФА осуществляли на планшетном фотометре Stat-Fax-2100.

Ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) для определения наличия, степени выраженности атеросклеротического процесса, оценки структуры и поверхности АСБ осуществляли на ультразвуковом приборе Philips IU-22 с использованием линейного датчика с частотой 3–9 МГц. Проводили исследование общих СА на всем протяжении, области бифуркаций общих СА и проксимальных сегментов внутренних СА с обеих сторон с использованием стандартной методики. АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное увеличение комплекса интима–медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Выраженность стенозирования СА определяли в соответствии с критериями ECST – отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета артерии в месте стеноза, выраженное в процентах. Прогрессирование атеросклероза оценивали в сравнении с исходными результатами ультразвукового исследования.

Ангиографическое исследование выполняли на аппарате Allura Xper FD-10 по методике Judkins через феморальный, радиальный либо ульнарный доступ. В исследование включали больных без аллергии на препараты йода. Во всех случаях использовали неионные контрастные препараты йоверсол) и йопромид Ультравист. 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.

Пациенты с РА и в группе сравнения получали терапию статинами, антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, антигипертензивными препаратами в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии [18].

Пациенты с РА получали противоревматические препараты – базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин), глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты. К последним относятся ингибиторы альфа-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб), анти-В-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(1). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331

клеточный препарат (ритуксимаб), блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Состояние пациентов на протяжении 3 лет оставалось стабильным, сохранялась низкая и умеренная степень активности, необходимости в смене лекарственной терапии не было.

Прогрессирование атеросклероза артерий по данным инвазивного и ультразвукового обследования трактовалось как возникновение в исходно не пораженном сегменте артерии стеноза не менее 20% ее просвета или увеличение на 10% и более в ранее имеющемся стенозе артерии, или переход стеноза в окклюзию [20].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов статистической программы Statistica 8.0. Применяли непараметрические методы статистики. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат с коэффициентом сопряженности Пирсона, а также точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование включены 124 пациента с РА, период наблюдения составил 37,5 мес. При включении в исследование чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) были проведены 21 больному РА. Коронарное шунтирование выполнено в 4 случаях. За этот период 3 пациента, которые имели многососудистое поражение КА и отказались от предложенного оперативного лечения, умерли от ССО. За период наблюдения ЧКВ выполнено еще 4 пациентам, ранее не подвергавшимся вмешательству. В одном случае установлен искусственный водитель ритма, у 12 больных отмечено ухудшение состояния вследствие РА. От повторного визита и обследования отказались 11 пациентов, за период наблюдения у них ССО не было, с 7 больными потеряна связь. Таким образом, повторно через 3 года были обследованы 90 (73%) больных РА.

В группу сравнения включены 30 пациентов с ИБС без РА. Клиническая характеристика включенных больных представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, ФР развития ССЗ встречались с одинаковой частотой у пациентов с РА и в группе сравнения. В то же время дислипидемия (за счет повышения уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП) исходно чаще выявлялась при РА. Терапия статинами проводилась у 84 (68%) пациентов с РА, несмотря на то что все относились к группе высокого (35%) или очень высокого (65%) риска развития ССЗ. В группе сравнения все пациенты получали статины. ИМ в этой группе выявлялся чаще. Целевой уровень ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) был достигнут только у 3 (10%) больных группы сравнения и 10 (8%) больных основной группы.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов при включении в исследование в группе РА и в группе сравнения

Показатель	Больные РА, n=124	Группа сравнения, n=30
Возраст, годы	58 [52; 63]	56 [50; 59]
Мужчины/женщины	41/83 (33/67)	6/24 (20/80)
АГ	96 (77)	24 (80)
Перенесенный ИМ, абс. (%)	16 (13)	16 (53)*
Дислипидемия	51 (41)	7 (23)
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,2]	4,3 [4,0; 5,5]*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,4]*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,4; 4,0]	2,5 [2,1; 2,9]*
ТГ, ммоль/л	1,37 [0,96; 1,89]	1,57 [1,0; 2,7]
СД	16 (13)	7 (23)
Отягощенная по ССЗ наследственность	45 (36)	13 (43)
Курение	31 (25)	14 (47)
Индекс DAS28, баллы	3,8 [2,2; 5,0]	–
Длительность РА, годы	11 [6; 18]	–
Позитивность по РФ	113 (91)	–
Позитивность по АЦЦП	105 (85)	–
СОЭ, мм/ч	15 [7,3; 36]	11,5 [11,1;18]*
вч-СРБ, мг/дл	0,75 [0,2; 1,7]	0,16 [0,11;0,27]*

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25%; 75%] и абсолютных и относительных частот – n (%). * – p<0, 05. 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 эритоцитов; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Медиана длительности РА до включения в исследование составляла 11 лет, индекса DAS28 – 3,8 балла. В группе больных РА отмечались более высокие уровни вч-СРБ (0,75 мг/дл против 0,16 мг/дл соответственно; $p<0,05$) и СОЭ (15 мм/ч против 11,5 мм/ч соответственно; $p<0,05$).

При включении больных РА в исследование АСБ со стенозом СА 20% и более выявлены у 94 (77%) больных РА, у 3 из них стеноз превышал 50% (табл. 2). Данные УЗИ СА у больных в группе сравнения не анализировались.

В ходе обследования 83 больным РА с подозрением на ИБС была проведена КГ, основанием для которой, помимо клинической картины заболевания, были результаты нагрузочного теста. Тест был выполнен 101 (81%) пациенту с РА. Результат теста был положительным у 16 (16%) пациентов с РА, сомнительным – у 17 (17%) больных с типичной клинической карти-

Таблица 2. Данные динамики атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных РА исходно и через 3 года наблюдения

Больной	Пол	Возраст, годы	Данные УЗИ		Данные КГ		Прогрессирование
			исходно	через 3 года	исходно, %	через 3 года	
1. С.	Ж	55	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Стеноз>75% ОА	Окклюзия	КА
2. П.	М	48	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Стеноз >75% ОА	Окклюзия	КА
3. Н.	М	56	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз 60%	Стеноз ПНА 50–75%	Без изменений	СА
4. М.	М	65	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=3, стеноз < 50%	Не проводилась	Не проводилась	СА
5. Л.	М	64	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=3, стеноз <50%	Поражения не было	АТК стеноз>50%	КА, СА
6. З.	М	61	АСБ=2, стеноз >50%	Без изменений	Поражения не было	АТК стеноз <75%	КА
7. Зи.	Ж	57	АСБ=2, стеноз >50%	Без изменений	Поражения не было	Стеноз ПНА >60%	КА
8. Д.	М	56	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Стеноз ПКА <50%	Стеноз ПКА 60–75%	КА
9. Г.	Ж	48	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
10. В.	Ж	58	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Стеноз ПКА >75%	Без изменений	СА
11. Ю.	М	49	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
12. Т.	Ж	63	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
13. Р.	Ж	54	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
14. Пр.	Ж.	44	Поражения не было	АСБ=1, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
15. Про.	Ж	65	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Поражения не было	ПКА, ДА стеноз 50–60%	КА
16. Пе.	М	65	АСБ=2, стеноз <50%	Без изменений	Поражения не было	ОА, АТК стеноз 50–60%	КА
17. Н.	Ж.	51	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
18. М.	Ж.	64	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=3, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
19. М.	Ж.	65	АСБ=2, стеноз >50%	АСБ=3, стеноз <60%	Поражения не было	ПКА, ДА стеноз до 50%	КА, СА
20. Н.	Ж	46	АСБ=1, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <50%	Поражения не было	Без изменений	СА
21. Р.	Ж	55	АСБ=2, стеноз <50%	АСБ=2, стеноз <60%	Поражения не было	Без изменений	СА

РА – ревматоидный артрит; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов; КГ – коронарография; АСБ – атеросклеротическая бляшка; СА – сонные артерии; АСБ=1 – атеросклеротическая бляшка в 1 сосуде; АСБ=2 – атеросклеротическая бляшка в 2 сосудах и более; АСБ=3 – появление новой АСБ; КА – коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ДА – диагональная артерия; АТК – артерия тупого края; ПКА – правая коронарная артерия; М – мужчины; Ж – женщины.

ной стенокардии. У 36 (36%) пациентов с типичной и атипичной клинической картиной загрудинных болей нагрузочный тест не был доведен до критериев ишемии. Результат нагрузочного теста был отрицательный у 32 (32%) больных.

По данным КГ, у больных РА часто выявлялись неизмененные или малоизмененные КА, а гемодинамически значимое многососудистое атеросклеротическое поражение КА встречалось реже, чем в группе сравнения (табл. 3).

Через 3 года 90 (100%) больным РА выполнено УЗИ СА, из них у 14 (16%) выявлено прогрессирование атеросклероза СА.

Повторная КГ была выполнена 67 из 90 (74%) больных РА. Показаниями служили ухудшение или появление клинических проявлений стенокардии в сочетании с результатами нагрузочного теста (положительный у 5 больных, сомнительный – у 3, тест не доведен до критериев ишемии – у 10), клиническая картина загрудинных болей, одышки в сочетании с состояниями, ограничивающими выполнение физической нагрузки (у 35 больных), и/или известный коронарный анамнез (у 14 больных). Прогрессирование атеросклероза в коронарном бассейне выявлено у 7 (10,5%) больных РА, из которых ЧКВ проведены 4 пациентам. Атерома в изначально не поражённой КА обнаружена у 5 (7,5%) из 67 больных РА, у 2 (3,0%) больных с первоначальным стенозом 40 и 30% стеноз перешел в окклюзию.

Таблица 3. Результаты КГ при включении в исследование

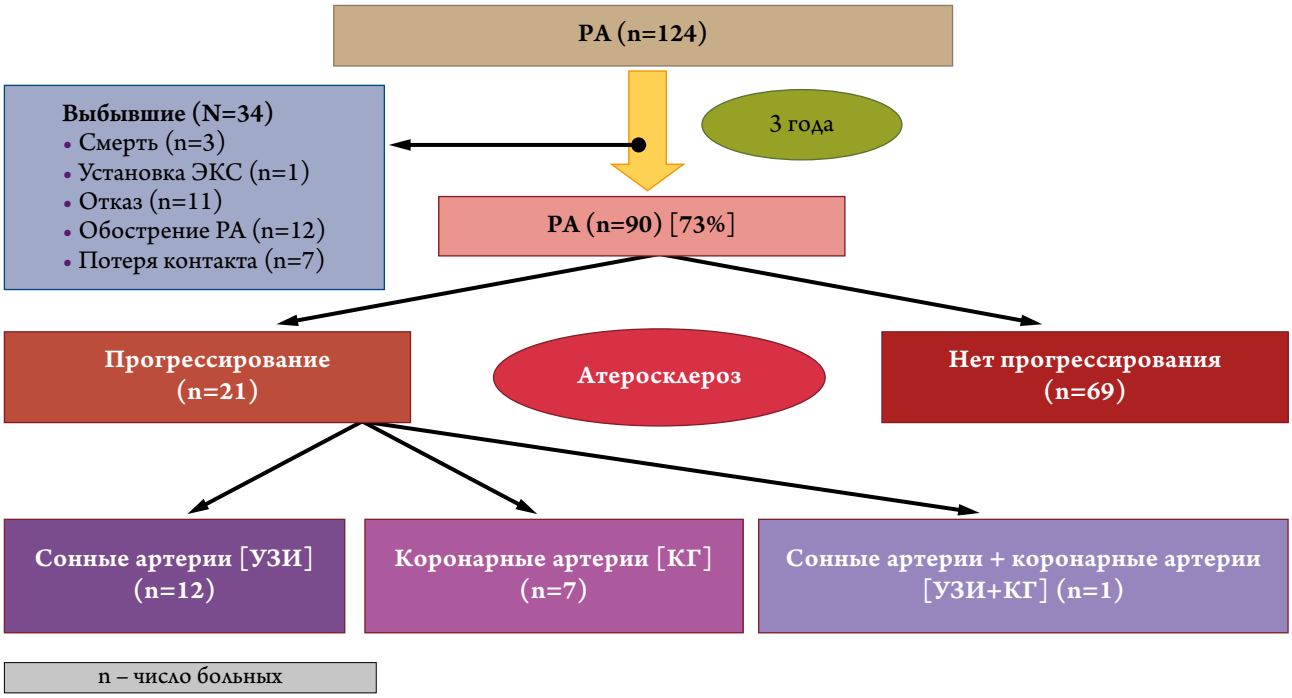
Показатель	Больные РА, n=83	Группа сравнения, n=30
Неизмененные или малоизмененные артерии	39 (47)	0
Стеноз артерий 50–75%	9 (11)	5 (17)
Однососудистое поражение, стеноз >75%	18 (22)	5 (17)
Двухсосудистое поражение, стеноз >75%	6 (7)*	17 (57)*
Трехсосудистое поражение, стеноз >75%	11 (13)	3 (10)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). * – p<0,001. КГ – коронарография; РА – ревматоидный артрит.

Таким образом, 21 (23%) пациент с РА через 37,5 мес наблюдения составил группу прогрессирования атеросклероза в 1 или в 2 сосудистых бассейнах (коронарных и/или сонных артерий): у 12 (13%) больных РА выявлено только прогрессирование атеросклероза СА, у 7 (8%) – только прогрессирование атеросклероза КА, у 2 (2%) –

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(1). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331

Рисунок 1. Формирование групп больных РА



РА – ревматоидный артрит; ЭКС – электрокардиостимулятор; УЗИ – ультразвуковое исследование; КГ – коронарография.

Таблица 4. Факторы риска развития ССЗ у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза

Показатель	С прогрессированием атеросклероза (n=21)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69)
Возраст, годы	57 [51; 64]	58 [52; 63]
Мужской пол	8 (38)	23 (33)
АГ	18 (86)	52 (75)
Индекс массы тела, кг/м^2	26 [24; 31]	28 [25; 31]
ОХС, ммоль/л	4,6 [3,97; 5,51]	5,5 [4,60; 6,52]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,09; 3,30]	3,1 [2,79; 4,16]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,02; 1,54]	1,3 [1,16; 1,63]
ТГ, ммоль/л	1,19 [0,96; 1,86]	1,44 [0,96; 1,89]
Курение	12 (57)	21 (30)*
Отягощенная наследственность по ССЗ	11 (52)	17 (25)*

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25%; 75%] или в виде абсолютных и относительных частот – n (%). * – p<0,05. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; РА – ревматоидный артрит; АГ – артериальная гипертензия; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

одновременное прогрессирование атеросклероза СА и КА (рис. 1).

Для уточнения влияния ФР развития ССЗ на развитие атеросклероза СА и/или КА сформированы 2 группы пациентов с РА: 1-я – больные РА (n=21) с прогрессированием атеросклероза, 2-я (n=69) – без прогрессирования атеросклероза (табл. 4).

Таблица 5. РА-связанные факторы и иммуновоспалительные цитокины у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза

Показатель	С прогрессированием атеросклероза (n=21)	Без прогрессирования атеросклероза (n=69)
Длительность РА, годы	13 [10; 18]	12 [6;18] *
Индекс DAS28, баллы	4,49 [3,30; 5,78]	5,16 [3,33; 6,99]
вч-СРБ, мг/дл	0,64 [0,19; 1,26]	0,99 [0,40; 3,04]
альфа-ФНО, пг/мл	8,08 [2,3; 8,44]	1,22 [0,13; 8,00]*
ИЛ-1-бета, пг/мл	3,97 [3,56; 4,10]	3,52 [0,30; 4,53]*
ИЛ-6, пг/мл	3,50 [2,92; 5,76]	2,52 [0,92; 4,36]*

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25%; 75%]. *— p<0,05; РА – ревматоидный артрит; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; альфа-ФНО – альфа-фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин.

ФР развития/прогрессирования атеросклероза у больных РА были курение и отягощенная наследственность по ССЗ. У исследованных групп больных проанализированы факторы, обусловленные ревматоидным воспалением: длительность, активность, показатели иммуновоспалительных цитокинов (табл. 5).

У больных РА с прогрессированием атеросклероза длительность заболевания была больше, чем без такового. Между тем группы не различались по показателям активности и уровню вч-СРБ. Уровни провоспалительных цитокинов (альфа-ФНО, ИЛ-1-бета, ИЛ-6) были достоверно выше у больных РА с прогрессированием атеросклероза по сравнению с таковыми без его прогрессирования.

При корреляционном анализе между показателями липидного состава крови и провоспалительными цитокинами выявлена обратная зависимость между уровнем альфа-ФНО и ХС ЛНП (r=–0,34), ОХС (r=–0,3), p<0,05 во всех случаях. Ассоциации с другими цитокинами (ИЛ-6 и ИЛ-1-бета) не получены (p>0,05).

При анализе влияния противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза достоверных различий по частоте приема противоревматических препаратов различных групп не выявлено.

Обсуждение

В течение последних десятилетий большое количество клинических и эпидемиологических исследований показали, что РА – это заболевание, при котором ускоряется прогрессирование атеросклероза и увеличивается риск развития ССЗ [1–3, 21].

Особенностью нашего исследования было наблюдение за большой группой пациентов с РА, у которых имелось подозрение на наличие ИБС, с подтвержденным этим диагнозом в ходе обследования у 44 (35%) пациентов. У этих пациентов при включении в исследование по данным УЗИ СА и КГ выявлена высокая частота стенозирующего атеросклероза СА (77%) и КА (53%). Через 3 года при повторном обследовании у 23% пациентов наблюдалось прогрессирование атеросклероза в одном или двух сосудистых бассейнах. Состояние магистральных артерий нижних конечностей у включенных в исследование больных не изучалось, что является ограничением данной работы.

Пациенты с РА имеют высокую распространенность доклинического атеросклероза независимо от традиционных ФР. В работе M.J. Roman и соавт. [22] прогрессирование атеросклероза в бассейне СА у больных РА по данным УЗИ отмечалось в 3 раза чаще, чем у больных без РА (44% против 15% соответственно; p<0,001). В нашем исследовании прогрессирование атеросклероза также часто выявлялось в каротидном бассейне – 12% против 7% в коронарном русле. Эти данные согласуются с результатами J. Pope и соавт. [23], которые выявили высокую распространенность атеросклероза СА (35%) при активном и длительном, более 14 лет, течении РА и ФР развития ССЗ. Было изучено прогрессирование АСБ в СА за 24 нед наблюдения. Состояние АСБ оценивалось методом трехмерного ультразвука с высоким разрешением (сканер REF). При этом критерием прогрессирования явилось увеличение общей площади АСБ >0,25 см^2 и/или толщины интимы–медии >0,6 мм. По данным многофакторного регрессионного анализа было показано, что прогрессирование атеросклероза в отсутствие липидснижающей терапии связано с исходным уровнем вч-СРБ, который ассоциирован с высокой активностью заболевания (r=0,443; p=0,016), уровнем ХС ЛНП (r=0,544; p=0,007), отягощенной по ССЗ наследственностью (r=0,464; p=0,011) и курением (r=0,384; p=0,04). При этом дислипидемия определялась у 68% больных [23].

При анализе ФР в нашей когорте пациентов с РА с низкой и умеренной степенью активности курение и отягощенная по ССЗ наследственность встречались чаще при прогрессировании атеросклероза, что согласуется с данными других авторов [24–26]. Так, в работе M.K. Söderlin и соавт. [24] показано, что у курильщиков с РА снижается эффективность противоревматических препаратов на фоне повышения риска развития ССЗ. По результатам нашей работы, длительность заболевания РА была выше в группе больных с прогрессированием атеросклероза. Это отмечается в работах других авторов, где показано, что длительность заболевания в сочетании с ФР развития ССЗ имеет значение в формировании ССО, а в отсутствие ФР не влияет на риск развития ССО [15, 27]. Остальные ФР не отличались в группах с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза.

В настоящее время нерешенным остается вопрос, какие из ФР вносят наибольший вклад в развитие атеросклероза при РА. Считается, что основной причиной более раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных РА является сочетанное влияние ФР развития ССЗ и системного воспаления [26, 28]. Действительно, РА – это прежде всего иммуновоспалительное заболевание. Многочисленные фундаментальные исследования доказали основополагающую роль хронического воспаления низкой степени активности в развитии всех стадий атеросклеротического процесса, начиная от формирования, до разрыва АСБ с дальнейшим развитием тромботических осложнений [29, 30]. Воспаление считается основным параметром, увеличивающим риск развития ССЗ в 1,5–2,0 раза при РА по сравнению с таковым в общей популяции [29–32]. Атеросклероз и РА имеют много общих воспалительных механизмов: процессы, лежащие в основе воспаления синовиальных оболочек суставов, похожи на те, что вызывают нестабильность АСБ. Провоспалительные цитокины (альфа-ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6) играют центральную роль в развитии РА и атеросклероза [33]. Эта особенность была учтена в европейских рекомендациях (2019) по лечению дислипидемий, где указывается, что клеточные и молекулярные механизмы, участвующие в процессе атерогенеза, принципиально не отличаются от таковых при хронических воспалительных состояниях, таких как РА [9].

Результаты нашего исследования показали, что у больных РА с прогрессированием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах уровень цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-1-бета был выше, чем у больных РА

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(1). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331

без его прогрессирования, в отсутствие отличий по липидным параметрам между группами. Это объясняется тем, что именно эти цитокины вовлечены в патогенез РА, и их гиперпродукция в воспаленной синовиальной жидкости активирует макрофаги в АСБ, чем частично можно объяснить прогрессирование атеросклероза и развитие ССО [34].

В настоящее время современная терапия РА генно-инженерными биологическими препаратами позволяет эффективно подавлять аутоиммунное воспаление, целенаправленно ингибируя провоспалительные цитокины [35]. Применение такой терапии возможно и у больных без ревматических заболеваний в качестве профилактики ССО. Результаты исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) убедительно показали, что добавление к оптимальной терапии больным, перенесшим ранее ИМ, ингибитора ИЛ-1-бета каникинумаба снижает риск развития повторных ССО по сравнению с плацебо без изменения уровня липидов в плазме крови, положительно влияя на иммуновоспалительные маркеры. Одним из критериев включения в исследование был уровень вч-СРБ более 2 мг/л. Это исследование впервые показало, что уменьшение воспаления может снизить риск развития ССЗ [36].

Вместе с тем мы выявили обратную корреляцию между концентрацией цитокинов и уровнем ХС, ХС ЛНП, что подтверждает важную роль именно иммунологической составляющей в развитии атеросклероза при РА [37, 38]. В других исследованиях показано, что дислипидемия стимулируется устойчивым воспалением, вызванным провоспалительными цитокинами, а именно альфа-ФНО, ИЛ-6, которые влияют на уровень липидов, сдвигая их в сторону атерогенного профиля [37, 39].

Кроме того, мы провели анализ липидного состава крови у больных РА. Было обнаружено, что при включении в исследование концентрация ОХС и ХС ЛНП в сыворотке крови у больных РА была выше, чем в группе сравнения. Механизм подобных изменений может объясняться тем, что все включенные в исследование больные РА имели невысокую степень активности (медиана индекса DAS28 составила 3,8 балла) и получали противоревматическую терапию. Эта взаимосвязь повышения уровня липидных параметров на фоне снижения показателей воспаления при РА описана как «липидный парадокс» [40]. Следует отметить, что исходно статины получали 68% больных РА.

Воспаление при РА может снижать ОХС, парадоксально ассоциируясь с увеличением риска развития ССО. Напротив, при уменьшении воспаления отмечено увеличение уровня ХС ЛВП, обладающего антиатерогенными свойствами. Вместе с тем применение некоторых противоревматических препаратов ассоциируется с увеличением концентрации ОХС, ХС ЛНП и в большей степени ХС ЛВП, что улучшает отношение ОХС/ХС ЛВП. При этом риск развития ССО снижается. Поскольку показатели липидного состава крови могут быть модифицированы активностью болезни и противовоспалительной терапией, уровень липидов при РА должен измеряться на фоне стабильной активности заболевания или в ремиссии.

Тем не менее статины остаются терапией первой линии для больных РА с повышенным уровнем ХС ЛНП и ФР развития ССЗ [37, 41, 42].

В нашем исследовании все включенные пациенты в течение периода наблюдения получали статины. Однако достигнуть целевых значений липидных показателей не удалось. Не было различий между группами по уровню липидных показателей у больных РА с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза. Между тем в недавней работе M. Svanteson и соавт. [43] представлены результаты 5-летнего наблюдения пациентов с ИБС и воспалительными заболеваниями суставов, в том числе и РА, находящихся на терапии статинами, у которых при достижении уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л отмечено снижение прогрессирования атеросклероза в виде уменьшения индекса кальцификации АСБ в КА по данным компьютерной контрастной томографии и общего объема бляшек, определенных тем же методом, по сравнению с пациентами с уровнем ХС ЛНП >1,8 ммоль/л: 21 [2; 143] мм^3 против 69 [16; 423] мм^3 (p=0,006) и 0,65 [–1,0; 13,9] мм^3 против 13,0 [0,0; 60,8] мм^3 (p=0,019) соответственно. Кроме того, отмечено изменение структуры бляшки с уменьшением объема мягких/смешанных АСБ. При этом авторы отмечают, что только у 50% пациентов уровень ХС ЛНП был ≤1,8 ммоль/л к концу периода наблюдения [43].

В настоящее время вклад факторов, связанных с РА, в развитие ССЗ изучается. В связи с этим был создан Трансатлантический Консорциум по изучению ФР развития ССЗ при РА (Trans-Atlantic cardiovascular concortium for rheumatology arthritis, ATACC-RA). Исследование включало 5638 больных РА без признаков ССЗ из 13 ревматологических центров мира. Период наблюдения составил 5,8 года. В работе показано, что 10-летний кумулятивный риск развития ССЗ у мужчин составил 20,9%, у женщин – 11,1%. В этой большой международной когорте пациентов с РА 30% сердечно-сосудистых событий были связаны с характеристиками основного заболевания: индексом DAS28, серопозитивностью [44].

Однако в своей работе мы не обнаружили связи между активностью заболевания исходно и при прогрессировании атеросклероза у больных РА. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов нашей когорты исходно имелась низкая или умеренная активность РА на фоне адекватной противоревматической терапии.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что прогрессирование атеросклероза при ревматоидном артрите сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Развитие атеросклероза при этом заболевании определяется липидными, воспалительными и в большей степени иммунными нарушениями, которые необходимо учитывать для стратификации и управлении риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите.

Ограничения работы

Состояние магистральных артерий нижних конечностей у включенных в исследование больных РА не изучалось.

Благодарности сотрудникам НМИЦ кардиологии Минздрава России

Руководителю отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения д.м.н., проф. А. Н. Самко; зав. 1-м отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения д.м.н. Е. В. Меркулову; ст. н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения к.м.н. И. В. Левицкому; гл.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики д.м.н., проф. В. П. Масенко.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 20.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nasonov E.L., Nasonova V.A. Rheumatology: National Leadership. -M.: GEOTAR-Media;2008.–714 p. [Russian: Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. – 714с]. ISBN 978-5-9704-0672-4
2. Yazdanyar A, Wasko MC, Kraemer KL, Ward MM. Perioperative all-cause mortality and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Comparison with unaffected controls and persons with diabetes mellitus. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(8):2429–37. DOI: 10.1002/art.34428
3. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, Woodworth T, Khanna D, Hahn T et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2013;52(10):1809–17. DOI: 10.1093/rheumatology/ket224
4. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology. 2009;48(10):1309–13. DOI: 10.1093/rheumatology/kep252
5. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, Jungner I, Pedersen TR, Walldius G et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISk (AMORIS) Study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010;69(11):1996–2001. DOI: 10.1136/ard.2009.126128
6. Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Joint Bone Spine. 2011;78(2):179–83. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
7. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68(4):460–9. DOI: 10.1136/ard.2008.101964
8. Corrigendum to: '2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias'. European Heart Journal. 2018;39(15):1254. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx180
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
10. Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, Lee I-M, Buring JE, Shadick NA et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. Arthritis & Rheumatism. 2009;60(3):641–52. DOI: 10.1002/art.24350
11. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. The American Journal of Cardiology. 2003;91(3A):3A-6A. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03143-0
12. Popkova T.V., Novikova D.S., Pisarev V.V., Mach E.S., Nasonov E.L. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2009;3:4–11. [Russian: Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;3:4-1].
13. Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(3):302–12. [Russian: Кондратьева Л.В, Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):302-12
14. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? Clinical and Experimental Rheumatology. 2005;23(6):861–6. PMID: 16396705
15. Targońska-Stępniak B, Piotrowski M, Zwolak R, Drelich-Zbroja A, Majdan M. Prospective assessment of cardiovascular risk parameters in patients with rheumatoid arthritis. Cardiovascular Ultrasound. 2018;16(1):18. DOI: 10.1186/s12947-018-0136-9
16. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kitas GD, Sfikakis PP. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. Rheumatology. 2017;56(6):934–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kew506
17. Liu J-H, Ng M-Y, Cheung T, Chung H-Y, Chen Y, Zhen Z et al. Ten-year progression of coronary artery, carotid artery, and aortic calcification in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology. 2017;36(4):807–16. DOI: 10.1007/s10067-016-3536-y
18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(7):7–79. [Russian: Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A и др. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(7):7-79]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79
19. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. Rheumatology. 2008;48(1):11–22. DOI: 10.1093/rheumatology/ken395
20. Bruschke AVG, Reiber JHC, Lie KI, Wellens HJJ. Lipid-Lowering Therapy and Progression of Coronary Atherosclerosis. -Dordrecht: Springer Netherlands;1996. ISBN 978-94-009-0143-8
21. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, Inverardi F, Grosso V, Caporali R. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis: More Than a Simple Association. Mediators of Inflammation. 2012;2012:1–8. DOI: 10.1155/2012/147354
22. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD et al. Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Rheuma-

toid Arthritis. Annals of Internal Medicine. 2006;144(4):249. DOI: 10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00006
23. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. The Open Rheumatology Journal. 2016;10(1):49–59. DOI: 10.2174/1874312901610010049
24. Söderlin M, Petersson I, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2012;41(1):1–9. DOI: 10.3109/03009742.2011.599073
25. Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74(6):998–1003. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204531
26. Boyer J-F, Bongard V, Cantagrel A, Jamard B, Gottenberg J-E, Mariette X et al. Link between traditional cardiovascular risk factors and inflammation in patients with early arthritis: Results from a French Multicenter Cohort. Arthritis Care & Research. 2012;64(6):872–80. DOI: 10.1002/acr.21623
27. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. Arthritis Research & Therapy. 2011;13(4):R131. DOI: 10.1186/ar3442
28. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77(1):48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
29. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(23):2129–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
30. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420(6917):868–74. DOI: 10.1038/nature01323
31. Arida A, Protogerou A, Kitas G, Sfikakis P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(7):1890. DOI: 10.3390/ijms19071890
32. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. Arthritis Research & Therapy. 2007;9(6):R116. DOI: 10.1186/ar2323
33. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Investigation. 2008;118(11):3537–45. DOI: 10.1172/JCI36389
34. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2015;26(6):673–85. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003
35. van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, de Vet RHC, Sattar N, Dijkmans BAC et al. The Effect of TNF-alpha Blocking Therapy on Lipid Levels in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2011;41(3):393–400. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
36. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. New England Journal of Medicine. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
37. Liao KP, Cai T, Gainer VS, Cagan A, Murphy SN, Liu C et al. Lipid and Lipoprotein Levels and Trend in Rheumatoid Arthritis Compared to the General Population: Comparing Lipids in RA to the General Population. Arthritis Care & Research. 2013;65(12):2046–50. DOI: 10.1002/acr.22091
38. Popkova T.V., Novikova D.S. According to the materials of the 2015/2016 new european league against rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: general characterization and discussion problems. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):272–9. [Russian: Попкова Т.В., Новикова Д.С. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):272-9]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-272-279
39. Filippatos TD, Derdemezis CS, Voulgari PV, Tsimihodimos V, Elisaf MS, Tselepis AD et al. Effects of 12 months of treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs on low and high density lipoprotein subclass distribution in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2013;42(3):169–75. DOI: 10.3109/03009742.2012.745013
40. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Annals of the Rheumatic Diseases. 2011;70(3):482–7. DOI: 10.1136/ard.2010.135871
41. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun C-C, LaRosa JC et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(9):2836–46. DOI: 10.1002/art.34524
42. Gorbunova Yu.N., Novikova D.S., Popkova T.V., Markelova E.I., Korsakova Yu.O., Fomicheva O.A. et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):381–6. [Russian: Горбунова Ю.Н., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О., Фомичева О.А. и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
43. Svantesson M, Rollefstad S, Kløw N-E, Hisdal J, Ikdahl E, Sexton J et al. Effects of long-term statin-treatment on coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. PLOS ONE. 2019;14(12):e0226479. DOI: 10.1371/journal.pone.0226479
44. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, Matteson EL, Kvien TK, Douglas K, Sandoo A, Arts E, Wållberg-Jonsson S, Innala L, Karpouzas G, Dessein PH, Tsang L, El-Gabalawy H, Hitchon C, Ramos VP, Yáñez IC, Sfikakis PP, Zampeli E, Gonzalez-Gay MA, Corrales A, Laar MV, Vonkeman HE, Meek I, Semb AG; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2018 Jan;77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877868; PMCID: PMC5726925.