

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

На правах рукописи

**ОТАРОВА ЖАННА ЗАЛКУФОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ АТЕРОГЕННЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
ТРАДИЦИОННЫХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ  
ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

3.1.18 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Людмила Николаевна Елисеева

Краснодар – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	12
1.1. Особенности сердечно-сосудистых повреждений при ревматоидном артрите и артериальной гипертензии	12
1.2. Ревматоидный артрит и атеросклероз – доказательная база	19
1.3. Поражение почек и почечная гемодинамика при ревматоидном артрите и их вклад в кардиоваскулярный риск	25
1.4. Кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите и способы его оценки	32
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	35
2.1. Дизайн исследования. Характеристика пациентов, включенных в исследование. Критерии включения и исключения	35
2.2. Клинические и лабораторно-инструментальные исследования	39
2.3. Статистическая обработка полученных данных	45
<b>ГЛАВА III. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)</b>	46
3.1. Конституциональные особенности в группе наблюдения и сравнения	46
3.2. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с ревматоидным артритом, факторы, влияющие на него	49
3.2.1. Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии и атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите	58

3.2.2. Особенности ремоделирования миокарда при ревматоидном артрите в зависимости от снижения фильтрационной функции почек	63
3.2.3. Серопозитивность по ревматоидному фактору, ее ассоциация с гипертрофией левого желудочка	66
3.3. Атеросклеротическое поражение сонных артерий при ревматоидном артрите	69
3.3.1. Влияние основных традиционных факторов сердечно-сосудистого риска на выраженность атеросклероза сонных артериях	72
3.3.2. Связь параметров, характеризующих ревматологический статус, с атеросклерозом в брахиоцефальных артериях	81
3.4. Особенности нарушения почечного кровотока при ревматоидном артрите	88
3.5. Способ оценки высокого риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите на основании результатов стандартного обследования	94
3.6. Алгоритм маршрутизации больного с ревматоидным артритом в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на основе определения риска развития атеросклероза сонных артерий	98
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	100
<b>ВЫВОДЫ</b>	113
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	115
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b>	116
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	117
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	119

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов. В структуре причин инвалидности, обусловленных болезнями костно-мышечной системы, РА занимает 3 место, уступая остеоартриту и дорсопатиям [10]. РА, пик заболеваемости которого приходится на самый трудоспособный возраст, у большинства пациентов сопровождается снижением функциональной активности, и уже на 10 год болезни у двух третей приводит к прогрессирующей утрате трудоспособности [11].

Являясь воспалительным аутоиммунным заболеванием, РА, наряду с поражением суставов, характеризуется внесуставной системной патологией, высоким бременем сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, риск которых при РА выше в 1,5-2 раза, чем в популяции [201, 291].

Известно, что основной причиной летальности больных РА, как и в общей популяции, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, а относительный риск инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти у этих больных выше в 2 раза по сравнению с общей популяцией [184, 332].

В настоящее время изучению роли воспаления в патогенезе атеросклероза уделяется большое внимание, что, безусловно, очень актуально при РА [303]. В увеличении риска ССЗ, наряду с традиционными, при РА важную роль играют такие факторы, как системное воспаление, длительность заболевания, длительность терапии и ее качество, снижение физической активности, поражение почек и др. [261, 321, 337, 342].

Вклад хронической болезни почек (ХБП) в прогрессирование кардиоваскулярной патологии не вызывает сомнений [119]. Проблема кардиоренальных взаимоотношений при РА тем более актуальна, что у этой когорты больных возможен широкий спектр ренальных повреждений,

связанных с развитием вторичного амилоидоза, ятрогенных повреждений, обусловленных терапией (НПВП-нефропатия), а также наличием артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) как самостоятельных состояний, так и индуцированных проводимым лечением.

Как правило, диагностика поздних стадий ХБП не вызывает затруднений, тогда как огромное значение имеет выявление патологии в начальных стадиях, когда еще нет снижения СКФ, повышения уровня креатинина сыворотки крови.

В связи с этим большую актуальность приобретает диагностика субклинических повреждений почек, для верификации которых проводится поиск все новых методов диагностики, как лабораторных, так и инструментальных. Среди инструментальных методов в последнее время большой интерес вызывает ультразвуковое исследование почечного кровотока. Оно представляется безопасным, доступным и относительно недорогим методом, в силу чего довольно широко используется при диагностике почечных нарушений на фоне различных заболеваний. Изучение некоторых параметров ренальной гемодинамики у больных АГ и СД, в частности показало, что нарушения почечного кровотока коррелировали с СКФ и выявлялись еще до снижения показателей клубочковой фильтрации, а также увеличением CCP [16, 269]. Это дает основания думать, что допплеровское изучение кровотока почечных сосудов может применяться для доклинической диагностики нарушения функции почек.

При анализе доступной литературы нами не найдено данных, отражающих особенности почечной гемодинамики у больных РА, ввиду чего изучение показателей кровотока, их связь с лабораторными, клиническими проявлениями заболевания, а также с сердечно-сосудистыми нарушениями у данной категории пациентов представляет большой интерес.

Таким образом, учитывая наличие при РА широкого спектра факторов, оказывающих негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, изучение их суммарного влияния на кардиоваскулярный риск, а также на

риск развития атеросклероза до сих пор представляется актуальной задачей. Кроме того, принимая во внимание ключевую роль атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых событий, его раннее выявление для своевременного лечения при РА имеет большое прогностическое значение.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Если опираться на клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, для оценки кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите должна быть использована модифицированная шкала SCORE, которая предложена EULAR в 2010 г. [38]. Данный калькулятор подразумевает использование коэффициента 1,5 при расчете риска по классической шкале SCORE [150]. Как и в общей популяции, в результате калькуляции пациенты стратифицируются на низкий, умеренный, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск. В дальнейшем больным, имеющим высокий и очень высокий риск, рекомендовано проведение УЗИ сонных артерий для выявления признаков атеросклероза. Недостатком данного калькулятора является отсутствие учета индивидуальных параметров течения ревматоидного артрита у конкретного пациента, в то время как эти параметры вносят значимый вклад в развитие атеросклероза и увеличение кардиоваскулярного риска.

Кроме модифицированной шкалы SCORE в разных странах для оценки сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите используются калькуляторы ERS-RA, QRISK [129, 255]. Однако при анализе этих методов калькуляции определено, что данные алгоритмы не увеличивают точность прогнозирования кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите по сравнению с калькуляторами, разработанными для населения в целом [250, 295].

Таким образом, поиск оптимальных способов калькуляции сердечно-сосудистого риска, а также риска развития атеросклероза при ревматоидном артрите до сих пор остается актуальным. Решение данной проблемы позволит

сократить время начала как специфических профилактических мер, так и лекарственной терапии, направленных на снижение риска смерти у этих больных.

**Цель исследования.** Определить предикторы атеросклеротического поражения сосудистой стенки при ревматоидном артрите на основании стандартного обследования больных для определения группы пациентов, нуждающихся в углубленном обследовании и дополнительном медикаментозном вмешательстве.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту и характер традиционных и специфических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии.
2. Оценить связь наличия атеросклеротических бляшек в экстракраниальных отделах сонных артерий с выраженностью основных традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ревматоидным артритом в сравнении с пациентами с артериальной гипертензией в сочетании и без ревматоидного артрита.
3. Определить особенности влияния ревматологического статуса на выраженность атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов сонных артерий у больных с ревматоидным артритом (по данным ультразвукового исследования).
4. Исследовать особенности нарушения почечного кровотока у больных с ревматоидным артритом при наличии и без артериальной гипертензии и определить взаимосвязь наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях с почечной дисфункцией и нарушениями ренального кровотока.
5. Разработать способ оценки высокого риска атеросклероза экстракраниальных артерий у больных с ревматоидным артритом на основании результатов стандартного обследования больного.

6. Создать алгоритм маршрутизации больного с ревматоидным артритом в отношении профилактики кардиоваскулярных заболеваний на основе определения риска развития атеросклероза.

### **Научная новизна**

Впервые изучены особенности почечной гемодинамики при ревматоидном артрите и показана ассоциация нарушения ренального артериального кровотока со снижением функции почек, а также с увеличением частоты гипертрофии левого желудочка и атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Впервые выполнена оценка индексов резистентности почечных артерий у больных ревматоидным артритом в условиях коморбидности с артериальной гипертензией и без нее, а также при сравнении с пациентами с артериальной гипертензией без ревматоидного артрита, показавшая более значимое нарушение артериального кровотока у больных ревматоидным артритом.

Впервые предложен способ оценки высокого риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите на основании данных стандартного исследования, имеющий высокую специфичность и чувствительность, а также предложен алгоритм маршрутизации больного с ревматоидным артритом в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на основе определения риска развития атеросклероза сонных артерий.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В данном исследовании изучена частота основных сердечно-сосудистых поражений у больных ревматоидным артритом (атеросклероза сонных артерий, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии), а также их ассоциация с традиционными и специфическими факторами риска кардиоваскулярных заболеваний. Это послужило основанием для разработки

способа определения высокого риска атеросклероза брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите, позволяющего выделить группу больных, нуждающихся в дальнейшем обследовании для раннего выявления атеросклероза сонных артерий и его своевременного лечения. На базе указанного способа разработан алгоритм маршрутизации больных ревматоидным артритом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что имеет большое практическое значение в реальной клинической практике. Результаты проведенного позволили определить диагностическое значение изучения почечного кровотока в оценке кардиоренальных повреждений.

### **Методология и методы исследования**

В основу настоящей диссертационной работы легли результаты научных исследований российских и иностранных авторов, в которых освещены современные представления об особенностях кардиоваскулярных и почечных поражений при ревматоидном артрите.

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, задачей которого стало изучение кардиоваскулярных, почечных нарушений и их взаимосвязь у больных ревматоидным артритом. Материалы настоящей диссертации получены на основании результатов собственного исследования.

**Объект исследования:** больные ревматоидным артритом различной степени активности и стадий.

**Предмет исследования:** изучение особенностей сердечно-сосудистой и ренальной дисфункции у больных ревматоидным артритом и их связь с клиническими, лабораторно-инструментальными характеристиками заболевания и объемом терапии.

Настоящее исследование включало 140 пациентов с верифицированным ревматоидным артритом, проходивших лечение в условиях ревматологического отделения государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. В работе использовались методы исследования: общеклинические, специальные (опросные, лабораторные, инструментальные), статистические.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. При ревматоидном артрите традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение, атеросклероз) проявляются в более молодом возрасте и с более низкими значениями уровня липидов крови.
2. У больных ревматоидным артритом с сочетанием 4 и более признаков, таких, как мужской пол, возраст 50 лет и более, индекс массы тела  $25 \text{ кг}/\text{м}^2$  и более, дебют заболевания в возрасте 45 лет и старше, позитивность по ревматоидному фактору, скорость клубочковой фильтрации  $60 \text{ мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$  и менее, потеря белка с мочой  $0,1 \text{ г}/\text{сут}$  и более, повышение АСТ и/или АЛТ до  $25 \text{ Ед}/\text{л}$  и более, число болезненных суставов 20 и более, прием глюкокортикоидов имеется высокий риск развития атеросклеротического поражения сонных артерий. Такие пациенты нуждаются в дополнительном ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий с последующей коррекцией антиатеросклеротической терапии.
3. Ревматоидный артрит (независимо от артериальной гипертензии) вызывает повышение резистентности магистральных артерий почек, цифровые значения резистентности коррелируют с возрастом дебюта, рентгенологической стадией РА и рядом традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Степень достоверности исследования**

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивается

использованием достаточного объёма выборки для ее качественной статистической обработки с применением специализированных программ.

Выбор статистических методов и тестов отражает уровень значимости полученных результатов. Выводы и практические рекомендации аргументированы и логически следуют из результатов исследования.

### **Практическое использование полученных результатов**

Результаты исследования внедрены в практическую работу ревматологического отделения ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. Проф. С.В. Очаповского» г. Краснодар, работу врачей-ревматологов и врачей-кардиологов поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», г. Краснодар, ООО «Сити-Клиник», г. Краснодар, а также в учебный процесс кафедр факультетской терапии и поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар.

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Материалы исследования доложены и обсуждены на XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016); I Международной научно-практической конференции «Современная медицина: традиции и инновации» (Ставрополь, 2016); XII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017); Конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2017» (Санкт-Петербург, 2017); VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019); Региональном конгрессе «Российского кардиологического общества» (Краснодар, 2020); XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2021).

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Особенности сердечно-сосудистых повреждений при ревматоидном артите и артериальной гипертензии

Болезни костно-мышечной системы на сегодняшний день остаются одной из главных причин временной утраты трудоспособности в России, выходя на второе место по количеству случаев и на третье по числу дней нетрудоспособности [17, 45, 58]. Вопреки широкому спектру текущих подходов к диагностике и лечению, они продолжают занимать одну из лидирующих позиций среди патологий, требующих от системы здравоохранения больших трудозатрат на лечение и реабилитацию [221]. Рекордсменом среди ревматических заболеваний по распространенности и дорогоизнне лечения продолжает оставаться РА, который характеризуется высокой частотой госпитализаций, инвалидацией пациентов, ранним выходом их на пенсию, а также неблагоприятным прогнозом [160]. Количество пациентов с РА в мире, согласно статистике, превышает 20 млн человек, составляя по данным разных специалистов от 0,53% до 1,16% в общей популяции [264, 345]. Согласно цифрам, приводимым Министерством здравоохранения Российской Федерации, число зарегистрированных пациентов с достоверным диагнозом РА на 2010 г. составило более 270 тыс. человек [4]. В то же время, ссылаясь на данные многоцентровых исследований можно полагать, что официальное количество зарегистрированных больных возможно не полностью отражает действительную картину распространенности РА, которая в России может превышать один миллион человек [19]. По последним эпидемиологическим данным истинная распространенность РА превысила данные официальной статистики в 2,5 раза, составив 0,61% [7].

РА вплоть до настоящего времени остается серьезной медико-социальной проблемой в связи с тем, что пик заболеваемости приходится на активный трудоспособный возраст, а к 10-му году болезни примерно 35% пациентов теряют трудоспособность [136, 245]. Учитывая необходимость более частых по сравнению с другими ревматическими заболеваниями госпитализаций, дорогостоящей терапии с одной стороны и организацией социальной помощи и ухода, связанных с инвалидизацией и ранним выходом на пенсию с другой, РА становится тяжелым экономическим бременем, требующим от системы здравоохранения значительных материальных затрат [34, 72, 234, 319]. Особо следует отметить, что на протяжении двух последних десятилетий с появлением ГИБП материальные затраты на терапию РА значительно увеличились. Согласно мета-анализу, в США ежегодные общие траты на медицинское обслуживание больного РА составляют 12,5 тыс долларов, пациента с РА, получающего терапию ГИБП, – 36 тыс долларов, для сравнения, при СД эти траты равны 15 тыс долларов [68, 172].

Согласно последним статистическим данным, в России отмечается рост заболеваемости ревматическими заболеваниями и их распространенности среди взрослого населения страны, а число больных РА ежегодно увеличивается на 3-4%. Принимая во внимание факт старения населения, становится очевидным, что количество пациентов с РА как в мире в целом, так и в общей популяции России в частности будет только увеличиваться [3].

Активное аутоиммунное воспаление при РА, являясь системным процессом, оказывает отрицательное воздействие не только на состояние локомоторной системы, но и на разные органы и системы, приводя к большому количеству метаболических нарушений. Неуклонно прогрессирующее течение РА становится причиной не только значительного снижения качества жизни больных, вызванного в первую очередь превалированием в клинической картине проявлений суставного синдрома,

но и уменьшения ее длительности, обусловленной системными проявлениями заболевания и наличием коморбидной патологии [125, 232].

По данным наших соотечественников, у больного РА в среднем имеется две сопутствующие патологии, а мультиморбидность среди пациентов с РА достигает 82% и коррелирует с клиническими и лабораторными маркерами активности болезни [20, 27]. Пациенты с серопозитивным РА еще до постановки диагноза имеют большую вероятность заболеваний кардиоваскулярной системы, эндокринных нарушений, респираторных заболеваний; эта тенденция сохраняется и после верификации диагноза [228].

Летальность от большинства причин среди больных РА выше, чем в общей популяции. Так, в США при изучении когороты с включением 87114 пациентов, установлено, что среди больных РА количество потенциальных потерянных лет было выше почти в 2 раза, чем у лиц без РА [114]. Систематический обзор 17 исследований с 1960 по 2008 гг., в которых в общей сложности приняли участие 91916 больных, показал, что риск смерти при РА выше на 60%, чем у населения в целом [333]. В норвежском исследовании, длительность которого составила 18,1 год, летальность при РА была 32%. Для сравнения при СД – 44%, при сочетании обоих заболеваний – 52%, а в контрольной группе – 18% [233]. Одновременно с этим при сохранении повышенной летальности по сравнению с общей популяцией, за последние 50 лет отмечается тенденция к снижению смертности при РА. Авторы предполагают, что это связано с большим терапевтическим контролем над заболеванием в течение последних лет [231].

Итальянскими исследователями в ходе изучения крупной базы данных (16 098 пациентов с РА) проанализирована структура смертности при РА, которая была представлена следующими патологиями: болезни кардиоваскулярной системы (36,6%), новообразования (24,2%), респираторные заболевания (8,3%). Риск смерти при сравнении с общей популяцией был превышен на 42% [115].

Как и среди общего населения, спектр коморбидной патологии при РА в первую очередь представлен сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые встречаются более, чем у трети больных уже в первые 10 лет от момента дебюта РА, а в целом при РА регистрируются в полтора-два раза чаще, чем в общей популяции и являются основной причиной летальности при данном заболевании [23, 41, 49, 201, 215].

Примечательно, что по результатам британского исследования с включением большой базы данных ( $n=13182$ ), увеличение частоты ИМ, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности у больных РА отмечалось уже за 5 лет до дебюта аутоиммунного заболевания. Портрет этих больных не соответствовал классическому портрету пациента с высоким кардиоваскулярным риском и при сопоставимом уровне систолического артериального давления и частоте традиционных факторов риска ССЗ, больные РА имели меньший уровень ОХС и ЛПНП, чем лица без РА [107]. Похожие результаты были получены и в финском исследовании: риск развития ИБС у больных был повышен уже на момент начала РА [102], а тайваньские ученые на примере изучения когорты в 29260 пациентов с РА продемонстрировали увеличение риска острого ИМ на 38% по сравнению с общей популяцией [290].

Одновременно с этим примечательно и то, что при анализе неймегенской когорты РА низкая активность РА ( $DAS28 \leq 3,2$ ) ассоциировалась со снижением кардиоваскулярного риска по сравнению с умеренной и высокой. Ремиссия же, согласно данному исследованию, имела умеренный, несущественный защитный кардиоваскулярный эффект [218].

Среди факторов, которые при РА влияют на ССР, следует отметить серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП). Доказано, что позитивный статус как по РФ, так и по АЦЦП увеличивает кардиоваскулярный риск [75, 91].

Тенденция к увеличению продолжительности жизни населения в целом и у больных РА в частности на протяжении последних десятилетий сопровождается эскалацией больных старших возрастных групп и также выступает в роли фактора, способствующего кумуляции кардиоваскулярной патологии у больных РА [157, 240]. Высокую частоту сопутствующих заболеваний и их факторов риска при РА продемонстрировало и международное исследование COMORA [262]. В ходе проведенного в США в 2010 году крупномасштабного эпидемиологического исследования, включавшего около 60 тысяч больных РА, была изучена частота сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно полученным данным, самой частой сопутствующей патологией у пациентов с РА явилась АГ, составив 40%, стенокардия – 14%, дислипидемия – 14% [251]. По некоторым данным, частота АГ при РА может достигать 53,3-60% по данным офисного и 64,7% по результатам суточного мониторирования АД [15, 25, 173]. Частота АГ у взрослого населения разных стран согласно крупному систематическому анализу, в который были включены исследования с 1990 по 2010 гг, составляет 30-45% [60]. По данным эпидемиологического исследования, распространенность АГ в России составляет 50,3% [55]. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, до 54% мозговых инсультов и 47% ИБС в мире являются последствиями АГ [204]. В общей популяции АГ продолжает оставаться одним из главных ФР ССЗ, который вносит серьезный вклад в структуру преждевременной смертности, в частности, ИБС, сердечной недостаточности, ФП, инсультов, цереброваскулярных заболеваний, ХБП [66, 90, 132, 158, 270, 336].

Этот риск доказан и при РА. При метаанализе 10 исследований установлено, что у гипертензивных больных РА риск инсульта повышается на 84%, а риск комбинированной сердечно-сосудистой патологии увеличивается в 2 раза при сопоставлении с нормотензивными лицами с РА [324]. В литературе имеются указания на связь высокого уровня маркеров воспаления с увеличением риска АГ при РА [44].

Среди большого спектра негативных эффектов АГ на различные органы-мишени отдельного упоминания требует влияние на сердце, выраженное концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической ГЛЖ, которые совокупно с АГ могут повышать риск сердечно-сосудистых событий, приводить к аритмиям и увеличению риска внезапной смерти [207, 307].

Акцент на связь ремоделирования ЛЖ и, в частности, ГЛЖ и неблагоприятных исходов при различных заболеваниях поставлен давно [70, 164, 181, 268, 338].

По результатам Фрамингемского исследования, в общей популяции связь концентрической ГЛЖ с повышенным кардиоваскулярным риском сохранялась даже в условиях отсутствия явных ССЗ [211]. Китайские ученые в крупном поперечном исследовании продемонстрировали ассоциацию ГЛЖ и повышенного риска ишемического инсульта [148]. Кроме того, даже у больных с регрессией ГЛЖ на фоне терапии сердечно-сосудистый риск оставался выше на 56%, чем у лиц с изначально нормальной массой ЛЖ [326]. На сегодняшний день ГЛЖ признана независимым фактором сердечно-сосудистой смертности, который длительное время может протекать бессимптомно и обнаруживается при ЭКГ и/или Эхо-КГ [128, 205, 300].

Согласно литературным данным, наряду с другими заболеваниями РА также связан с дезадаптивными изменениями миокарда и его фенотипа: увеличением массы миокарда левого желудочка, изменением геометрии ЛЖ, в частности, концентрическим ремоделированием ЛЖ. Эта тенденция сохраняется даже после корректировки на традиционные факторы риска и коморбидные состояния, что дает возможность предположить о наличии взаимосвязи между существующим системным воспалением при РА и изменениями миокарда [98, 99, 289].

Заслуживают внимания и результаты исследования, согласно которым в общей популяции высокий уровень воспалительных маркеров, а именно ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 ассоциирован с концентрическим ремоделированием ЛЖ

[189]. По данным ряда авторов при РА отмечается повышение массы ЛЖ, которая связана с увеличением продолжительности болезни, что также указывает на связь между изменениями в миокарде ЛЖ и хроническим воспалением [188].

В ходе исследования, проведенного итальянскими учеными, среди больных РА без явной патологии системы кровообращения у 64% масса ЛЖ превышала норму, а распространенность концентрического ремоделирования ЛЖ и ГЛЖ у нормотензивных пациентов была в 5 и 2 раза выше соответственно, чем у лиц без РА [168, 259]. По данным наших соотечественников, ГЛЖ выявлялась у большинства обследованных больных РА, не имевших явных заболеваний сердца. Частота эксцентрической и концентрической ГЛЖ у них не имела статистической разницы (44,59% и 45,95% соответственно). Примечательно, что эксцентрическая ГЛЖ была связана с показателями активности РА, приемом ГКС, НПВП, в то время как концентрическая – с традиционными ФР, в первую очередь с АГ, а также приемом метотрексата [47]. В то же время в литературе имеются данные, согласно которым ГЛЖ среди больных РА без АГ встречалась только в 3,6%, а у лиц с РА и АГ – в 34,4% случаев [1].

Наряду с ГЛЖ следует упомянуть и про диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) при РА. Клиникой Мейо проведено проспективное лонгитюдное пятилетнее исследование, согласно результатам которого у больных РА субклиническое изменение диастолической функции, выраженное снижением E/A, происходит быстрее, чем у лиц без РА [156]. По результатам исследования отечественных авторов, индекс DAS 28 имел умеренную прямую коррелятивную связь с отношением параметров трансмитрального кровотока (E/A), что может указывать на неблагоприятный прогноз ХСН при нарастании активности РА [2]. Польскими же исследователями показана связь ДДЛЖ с продолжительностью и тяжестью течения РА среди больных с низкой активностью заболевания [133].

## 1.2. Ревматоидный артрит и атеросклероз – доказательная база

На сегодняшний день очевидно, что несмотря на высокую распространенность классических ФР ССО (возраст, АГ, курение, дислипидемия, ожирение, нарушение углеводного обмена) среди больных РА [261], увеличение частоты ССО у них не удается объяснить действием лишь традиционных ФР [24]. К ним в данном случае добавляются такие суррогатные факторы, как иммуновоспалительная активность, длительность заболевания, длительность терапии и ее качество, поражение почек и др. [106, 315]. Считается, что длительный воспалительный процесс при РА повышает риск развития кардиоваскулярных заболеваний вследствие разнообразных механизмов: окислительный стресс, протромботические и проатерогенные метаболические сдвиги, эндотелиальная дисфункция [104].

При РА патологические изменения, протекающие в сердечно-сосудистой системе, имеют некоторые особенности – отмечается более выраженное атеросклеротическое поражение на момент верификации кардиоваскулярной патологии, чаще регистрируются мультисосудистые поражения коронарного русла, бессимптомные и атипичные формы ИБС, в том числе и инфаркта миокарда. У этих больных смертность после первого ИМ и частота повторных ИМ выше, даже при сопоставимой частоте СД, АГ, гиперлипидемии и других традиционных факторов риска [152, 185, 292].

Морфология поражения коронарных артерий при РА также имеет свои особенности: небольшая доля критических стенозов сочетается с выраженным воспалительными изменениями в стенке сосудов и увеличением частоты свежих и нестабильных АСБ [134]. У четверти больных с РА имеются клинические проявления атеросклероза в виде стенокардии, ИМ, нарушений мозгового кровообращения и поражения артерий конечностей. Гораздо чаще, в 35-50% случаев, выявляются субклинические проявления поражения артериального русла в виде дисфункции эндотелия, утолщения комплекса интима-медиа (КИМ), нарушения эластических

свойств артериальной стенки, АСБ. Стоит отметить, что выраженность этих нарушений, согласно ряду авторов, увеличивается пропорционально длительности и активности болезни [21, 30, 103, 183, 294, 297].

К настоящему времени накоплено достаточно клинических и экспериментальных данных, указывающих на наличие причинно-следственных связей между эндотелиальной дисфункцией, прогрессированием атеросклероза и активностью воспалительного процесса, а также снижения риска развития атеросклероза у пациентов в ремиссии [43, 203, 312, 316].

Автоиммунное воспаление при РА расценивается как мощный провоцирующий фактор развития и прогрессирования атеросклероза, краеугольного камня кардиоваскулярных заболеваний [22, 37, 42]. Для полной оценки влияния системного воспаления на развитие ССО при РА ключевое значение отводится концепции единых патогенетических механизмов, лежащих в основе аутоиммунного воспаления при РА и атеросклеротического процесса. Более того, РА рассматривается как «естественная» модель для изучения атеросклеротического процесса. Иммунное воспаление при РА характеризуется увеличением продукции «провоспалительных» (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ8, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ7) и относительной недостаточностью образования «противовоспалительных» (ИЛ4, ИЛ10, антагонист рецептора ИЛ1, трансформирующий фактор риска  $\beta$ ) цитокинов. Интересно, что цитологический состав АСБ и синовита при РА во многом схож (локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [159]. Провоспалительный цитокиновый каскад, который при РА ответственен за образование паннуса, участвует и в активации клеток эндотелия, в результате чего в артериальной стенке начинается воспаление, апоптоз эндотелиоцитов, спровоцированный ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17, вследствие чего снижается антитромботическая функция эндотелия [171, 175, 213, 216, 224, 302]. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17 также уменьшают синтез NO, тромбомодулина, совместно с ИЛ-1 повышают образование и

активацию тканевого тромбопластина, а ИЛ-6 вызывает повышение фибриногена, что суммарно приводит к прокоагуляционной активности в сосуде [276, 335]. В конечном счете нарушение цитокинового баланса сопровождается рядом изменений в артериях: эндотелиальной дисфункцией, констрикцией сосудов, перекисным окислением липидов и липопротеидов, прокоагулянтным сдвигом, создавая плацдарм для атеротромбоза, а в дальнейшем – формированию и АСБ, которые в этих условиях характеризуются нестабильностью [93, 97, 227].

Вместе с этим ускоренное и прогрессирующее течение атеросклероза можно расценивать как системное проявление РА [31]. Многие иммунновоспалительные маркеры атеросклероза можно обнаружить еще за несколько лет до дебютирования РА. Они в tandemе с традиционными ФР ССЗ являются предикторами атеросклеротических осложнений [94]. Воспалительные изменения в стенке сосудов (как клинические, так и субклинические), характерные для хронических заболеваний с персистирующим системным воспалением, являются провоцирующими факторами для раннего развития атеросклероза [154].

Среди особенностей развития и прогрессирования атеросклероза при РА следует упомянуть про отсутствие четкой связи между уровнем ЛПНП и риском ИБС и мозговых инсультов, которая традиционна для общей популяции [84]. Этот феномен именуется «липидным парадоксом» и непосредственно связан с активностью системного воспаления при РА. «Липидный парадокс» характеризуется увеличением сердечно-сосудистого риска при низких значениях ЛПНП у лиц, не получающих липидснижающей терапии. Североамериканские авторы в своем исследовании показали, что негативный вклад ЛПНП на ССР при РА сильно зависел от уровня СОЭ. Так, более низкий уровень ЛПНП (менее 2 ммоль/л) на фоне активного воспаления (СОЭ более 30 мм/ч) был ассоциирован с большим риском кардиоваскулярных заболеваний, чем уровень ЛПНП более 2 ммоль/л [217]. Эта особенность в условиях реальной практики может приводить к

недостаточной настороженности клиницистов и, соответственно, плохому выявлению категорий пациентов, нуждающихся в ультразвуковом исследовании сонных артерий для ранней верификации атеросклероза при РА.

Таким образом, содружество из системного ревматоидного воспаления и уже имеющихся к моменту дебюта РА традиционных ФР, приводит к развитию клинических проявлений атеросклероза [190]. Так, ряд исследователей указывают, что сразу после дебюта РА отмечено резкое увеличение риска развития инфаркта миокарда (на 60%) [187, 272].

Значимая роль в формировании сердечно-сосудистых осложнений при РА отводится тяжести заболевания (большое число пораженных суставов, системные проявления), высокому функциональному классу, позитивности по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и высокому уровню воспалительных маркеров: СОЭ, СРБ, ИЛ-6 [74, 92, 191, 253].

Можно сделать вывод, что аутоиммунное воспаление при РА является важным ФР развития субклинических и клинических проявлений атеросклероза.

Немаловажным и требующим внимания фактом является обнаружение признаков эндотелиальной дисфункции даже в дебюте РА среди лиц трудоспособного возраста с минимальной степенью активности болезни, не имеющих ССЗ и традиционные факторы риска ССО, что существенно ухудшает их прогноз [54, 147, 311].

Несмотря на весь спектр разнообразных патоморфологических путей при РА, которые ведут к развитию и прогрессированию атеросклероза, отдельного упоминания заслуживают и традиционные ФР. Среди них необходимо отметить избыточную массу тела и ожирение.

В крупном метаанализе с совокупным объемом выборки более 2,88 млн человек и более 270 тыс. случаев смерти показано, что ожирение было связано со значительным увеличением смертности от всех причин [81]. Известно, что

ожирение является одним из основных ФР таких социально значимых неинфекционных заболеваний, как АГ, сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз, и, как следствие, ИБС, мозговые инсульты, заболевания периферических сосудов [85, 242, 243, 298].

Для общей популяции доказан факт ассоциации ожирения с АСБ в сонных артериях [143]. Канадскими учеными показано, что абдоминальное ожирение (объем талии более 90 см) в сочетании с повышением уровня триглицеридов выше 2 ммоль/л у мужчин ассоциировалось с ростом выявления АСБ в брахиоцефальных артериях [174]. Похожие результаты на примере 1182 пациентов продемонстрировали и японские авторы: абдоминальное ожирение (объем талии более 80 см как у женщин, так и у мужчин) было связано с увеличением ТКИМ сонных артерий [80].

Эта ассоциация особенно актуальна для РА, при котором состав тела претерпевает изменения, характеризующиеся уменьшением массы мышечной ткани и увеличением жировой, в том числе и увеличением висцерального жира при относительно небольшом приросте общей массы тела. РА также связан с увеличением риска метаболического синдрома, особенно в пожилом и старческом возрасте [48]. У больных РА ожирение сопровождается увеличением регистрации каротидных АСБ, и, что требует особого внимания, эта тенденция сохраняется и у лиц с ИМТ 18,5-25 кг/м<sup>2</sup>, но с наличием висцерального ожирения [239]. У женщин европеоидной расы с РА ИМТ прямо коррелировал с ТКИМ, а соотношение окружности талии и бедер было связано с повышением частоты регистрации бляшек в каротидных сосудах [241].

Если же ожирение прочно вошло в клиническую практику как фактор, ассоциированный с атеросклерозом, требующий активных действий и коррекции, то саркопении клиницистами не уделяется должного внимания, тогда как учеными активно обсуждается ее связь с атеросклерозом при ХБП, ИБС и других заболеваниях [79, 305]. Так, у больных СД 2 типа низкая мышечная масса была независимо связана с атеросклерозом сонных артерий

[219]. Есть также данные, что в старческом возрасте саркопения с атеросклеротическими изменениями артерий имеет даже большую связь, чем ожирение [96]. Саркопения и атеросклероз, имея общие факторы риска (воспаление, малоподвижный образ жизни, возраст), связаны между собой. Исследования показывают, что саркопению можно рассматривать как ФР атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [200]. Понимание этого очень важно при РА, так как активное воспаление, ограничение двигательного режима из-за болевого синдрома сопровождаются потерей мышечной массы, саркопенией, которая при РА встречается более, чем у трети больных [258, 346].

Среди связанных с ожирением состояний следует отметить стеатогепатит, который, реализуясь через сложные патогенетические пути инсулинерезистентности, метаболизма липропротеидов, сопровождается повышенным риском атеросклероза. В большом поперечном исследовании с включением 5121 бессимптомного лица стеатогепатит по результатам коронарной компьютерной ангиографии ассоциировался с обнаружением некальцинированных «рыхлых» АСБ, что говорило об увеличении риска кардиоваскулярных заболеваний [77]. Похожие результаты получены и южнокорейскими авторами [65].

В реальной клинической практике самым доступным неинвазивным методом диагностики атеросклероза является УЗИ брахиоцефальных артерий, которое ввиду своей относительной недороговизны и несложного протокола исследования, используется довольно широко. Изучение факта ассоциации каротидного атеросклероза с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами имеет давнюю историю и доказан как для общей популяции, так, в частности, и для целого ряда заболеваний.

Среди большой когорты бессимптомных больных ( $n=6102$ ) с периодом наблюдения 3 года обнаружение бляшек в сонных артериях (но не толщина интима-медиа) имело хорошую предсказательную ценность для сердечно-сосудистых событий в будущем [111]. У лиц с впервые возникшими

ангинозными болями обнаружение АСБ в сонных артериях являлось значимым предиктором ангиографической ИБС независимо от риска по Фрамингемской шкале [135]. Среди пациентов с верифицированной ИБС в ходе 10-летнего наблюдения выявление АСБ в сонных артериях с неровными контурами оказалось независимо связано с серьезными вторичными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями даже после поправки на возраст, пол артериальную гипертензию, сахарный диабет, ХБП [252]. При сахарном диабете увеличение ТКИМ и наличие АСБ в сонных артериях по данным ряда авторов увеличивало риск ССЗ в 1,5-1,8 раза, а неблагоприятных почечных исходов – в 1,6 раза [266]. Наличие каротидных АСБ у пациентов с СД без ангинозных болей в анамнезе имело хорошую прогностическую ценность в отношении распространенности, тяжести и степени скрытого коронарного атеросклероза, выявленного сканированием кальция венечных артерий при помощи компьютерной томографии [279].

Таким образом, на настоящий момент в практике клиницистов ультразвуковое исследование сонных артерий для своевременного выявления и лечения атеросклероза с целью снижения сердечно-сосудистого риска является одним из самых доступных и предпочтительных методов. Несмотря на это, поиск новых способов оценки риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с РА остается актуальным до настоящего времени.

### **1.3. Поражение почек и почечная гемодинамика при ревматоидном артрите и их вклад в кардиоваскулярный риск**

В настоящее время среди хронических неинфекционных заболеваний особое место занимают заболевания почек ввиду своей высокой распространенности, снижения качества жизни пациентов, непосредственного влияния на сердечно-сосудистый риск, увеличения смертности, больших экономических затрат, особенно при терминальной стадии хронической почечной недостаточности, требующей дорогостоящих

методов заместительной терапии – диализа и трансплантации почки. В настоящее время ХБП расценивается как наднозологическое понятие, под которым понимают повреждение почек и/или нарушение их функции, сохраняющееся 3 и более месяцев согласно результатам лабораторно-инструментальных исследований вне зависимости от нозологического диагноза [52, 117].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность ХБП в общей популяции составляет 10,1-15,1%, а число больных с терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в протезировании ренальной функции, достигает 4,9-7,1 миллиона. Неуклонный прогредиентный рост ХБП объясняется увеличением частоты СД, АГ, ожирения и старением населения [220, 257]. В России снижение функциональной способности почек встречается более чем у половины пациентов с ХСН; обусловленной ИБС и АГ, у лиц старше 60 лет – в 36% случаев; в трудоспособном возрасте – в 15% случаев [56, 57].

Прогностическая роль снижения фильтрационной способности почек в увеличении кардиоваскулярного риска вызывает большой интерес: у больных со снижением функции почек частота ССЗ на 64% выше, чем в популяции с неизменной ренальной функцией [120]. По современным представлениям даже незначительное снижение фильтрационной способности почек может являться причиной прогressирования патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, вызванных разнообразными гемодинамическими и метаболическими изменениями, которые выступают в роли нетрадиционных ФР ССЗ. К ним можно отнести альбуминурию/протеинурию, системное воспаление, анемию, оксидативный стресс, гипергомоцистеинемию и др. [6, 118]. Так, в крупном бельгийском ретроспективном когортном исследовании с включением 19567 пациентов с различной патологией, посещавших терапевта, стабильно снижающаяся СКФ на 3 мл/мин/год и более, которая оценивалась в течение 5-летнего периода, независимо от самого уровня СКФ приводила к значимому росту

кардиоваскулярных событий по сравнению с лицами со стабильной или повысившейся клубочковой фильтрацией [195].

В объяснении причин увеличения сердечно-сосудистого риска у лиц с нарушением функции почек отчасти помогает возникающая уже на начальных этапах атерогенеза в коронарных артериях дисфункция эндотелия [82]. Доказано, что дисфункция эндотелия у больных с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью происходило одновременно со снижением СКФ, параллельно коррелируя с уровнем биомаркеров воспаления [256, 318]. Проведенное в клинике Мейо исследование показало, что многократное увеличение смертности у пациентов с ИМ коррелировало с выраженной степенью нарушения функции почек [62]. В исследовании PROSPECT, включавшем 646 пациентов с острым коронарным синдромом после проведенной реваскуляризации, при оценке состояния коронарных артерий методом радиочастотного внутрисосудистого УЗИ было установлено, что ХБП ассоциировалась с более выраженным и пролонгированными окклюзиями артерий в отличие от больных без поражения почек. Также по данным этих авторов у больных с ХБП выявлялось увеличение некротического ядра и кальификации с параллельным уменьшением толщины покрышки, что указывало на меньшую стабильность АСБ [126]. Разрывы подобных бляшек, приводящие к атеротромбозу коронарных артерий, считаются самой частой причиной острого ИМ [248].

Широкое обсуждение ХБП не только в среде нефрологов, но и в других областях медицины закономерно привело к повышению внимания клиницистов к высокой частоте нарушения функции почек при многих заболеваниях, распространенных в популяции, в том числе и при РА. Параллельно с этим обогащаются знания в области ассоциации сердечно-сосудистых и почечных нарушений, кардиоренального синдрома, что при РА становится еще более актуальным [13]. Так как аутоиммунное воспаление при РА носит системный характер, оно может приводить к поражению почек, которое по литературным данным наблюдается более чем у 50%, а степень

выраженности ренальной дисфункции определяется длительностью и активностью РА, наличием АГ, дислипидемии и гипергликемии [5, 33].

Активное воспаление при РА на сегодняшний день расцениваются как независимый предиктор снижения СКФ менее 60 мл/мин [14]. Согласно данным, приводимым нашими соотечественниками, ХБП остается самой частой не диагностируемой патологией у пациентов с РА [27], в то время, как распространенность ренальных повреждений среди больных РА может быть сопоставима с таковой при СД [331].

В японском ретроспективном когортном исследовании 1077 больных РА показано негативное влияние длительности заболевания на ренальную функцию: у 59,5% пациентов, не имевших на момент начала исследования патологии почек через  $51,5 \pm 39,6$  месяцев фиксировалось снижение СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$  [265].

Поражение почек при РА является мультифакториальным процессом и представлено различными клинико-морфологическими формами (интерстициальными поражениями, амилоидозом, ревматоидным васкулитом почек и т.д.). Разнообразие ренальных поражений при РА можно объяснить не только протекающим аутоиммунным воспалением, но и потенциально нефротоксической лекарственной интервенцией (в первую очередь нестероидными противовоспалительными препаратами) [12, 301]. Разграничение же поражений почек, вызванных собственно РА, сопутствующими заболеваниями и проводимой терапией порой представляется сложной задачей.

За весь длительный период изучения особенностей патоморфологии ренальных нарушений при РА идентифицировать особые морфологические изменения почек, характерные только для РА, не удалось. Эти изменения довольно неспецифичны и представлены широким спектром гистологических поражений [225, 281, 283]. В недавнем каирском исследовании, посвященном изучению ХБП при РА, у 376 больных были оценены как клинико-лабораторные особенности, так и морфологический

субстрат ренального повреждения. Согласно этим данным, в структуре поражения почек лидирующую позицию занимал нефротический синдром (33,5%), острый нефрит наблюдался у 23,9%, стойкая донефротическая протеинурия – у 12,2%, протеинурия с рецидивирующей гематурией – у 13,3%, рецидивирующая гематурия – у 7,4%, повышение креатинина крови более 150 мкмоль/л – у 10,6%. Результаты биопсии также показали разнообразность патоморфологических типов: амилоидоз обнаруживался у 28,1%, мезангиролиферативный гломерулонефрит у 19,1%, мембранный у 6,1%, диффузный с полулуниями у 16,8%, фокально-сегментарный гломерулосклероз у 18,6% и минимальные изменения выявлялись у 11,7% [308]. По результатам отечественных исследователей, самым частым морфологическим типом поражения был тубулоинтерстициальный нефрит (42,9%), что отражает лекарственные влияния на почки, при этом амилоидоз и гломерулонефрит выявлялись с одинаковой частотой у трети больных соответственно [32]. Согласно результатам, полученным исследователями на базе клиники им. Е.М. Тареева, амилоидоз выявлялся в еще большем числе случаев – в 50% и ассоциировался с длительностью и активностью заболевания. При этом у 36% регистрировалось изолированное снижение СКФ ниже 60 мл/мин [51].

Верификация клинически выраженного повреждения почек, сопровождающегося протеинурией, значимым повышением уровня азотистых оснований, как правило, в практике не вызывает серьезных затруднений, тогда как субклиническое поражение может не сопровождаться явными клинико-лабораторных сдвигами, проявляясь лишь снижением фильтрационной способности почек [277]. Этому факту в последнее время придается большое значение, так как раннее выявление и коррекция доклинических почечных нарушений является важным путем в улучшении прогноза у данной категории больных.

Французское исследование COMEDRA показало, что СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> среди больных РА встречается в 8,8%, а протеинурия – 9%.

Снижение фильтрационной способности почек в данном исследовании было связано с классическими ФР ССЗ, такими, как возраст, АГ, высокий риск по шкале SCORE, но не с длительностью и активностью РА [263]. В то же время авторы другого исследования указывают на значительно больший риск развития ССЗ у больных с высокой активностью РА в сочетании с ХБП при сравнении с лицами с низкой активностью [122].

Японскими учеными на примере 1908 пациентов с РА показана большая распространенность почечной дисфункции – 33,8%, которая увеличивалась с возрастом и у лиц старше 70 лет составляла 50% (36,6% женщин и 21,1% мужчин). Альбуминурия встречалась у 8,1%. Авторы отмечают, что влияние длительности, стадии, активности РА на почечную функцию было менее значимым, чем возраста, АГ, ожирения и женского пола [260]. Стоит отметить, что согласно данным литературы, альбуминурия является предиктором как субклинических сердечно-сосудистых событий, так и повышения кардиоваскулярного риска при различных заболеваниях, в том числе и РА, при которой МАУ ассоциируется с большей частотой АСБ, большей ТКИМ в сонных артериях и коррелирует с уровнем СРБ, СОЭ [330, 313].

Таким образом, и ССЗ, и ХБП имеют общие классические ФР такие, как избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, СД, АГ и др. При этом кардиоваскулярные заболевания и ХБП часто могут сочетаться, что сопровождается повышением риска смерти, а также увеличением материальных затрат на лечение [101, 182, 202].

Принимая во внимание тесные связи между кардиоваскулярной и ренальной системами, важную роль в которых играют гемодинамические нарушения, в последнее время все большее внимание уделяется таким неинвазивным и высокоинформативным методам диагностики, как допплерографическое исследование почечного кровотока [28, 140]. Рассматривая историю изучения почечного кровотока, можно отметить, что раньше его основной целью было исключение стенозов, тромбозов,

врожденных аномалий почечных артерий. В то же время, накопленные к настоящему моменту знания говорят о важности этого исследования в диагностике ранних почечных нарушений. Базовым допплерографическим показателем во время оценки почечного кровотока является индекс резистентности (RI) почечных артерий, который отражает резистивные свойства артериального русла. Если ранее RI оценивали только как параметр, характеризующий интранефральный кровоток, то в сейчас он считается продуктом многообразного взаимодействия системной гемодинамики и эластических свойств стенок сосудов [334]. Имеющиеся в настоящее время литературные данные подтверждают тесную взаимосвязь между повышенными резистивными показателями почечной гемодинамики и патогистологическими изменениями, полученными при нефробиопсии, а также выраженностью атеросклероза каротидных артерий у пациентов с АГ и СД что отражает системность сосудистых изменений [282, 284, 286].

Повышение  $RI \geq 0,65$  по данным литературы ассоциируется с более выраженным интерстициальным фиброзом и артериосклерозом [280].

Согласно литературным данным, также имеются связи между RI и возрастом, ИММЛЖ, ТИМ, скоростью СКФ [285]. Отечественными исследователями показано, что у больных АГ снижение СКФ сопровождалось увеличением внутрипочечного сосудистого сопротивления, а уровень РИ 0,725 являлся пороговым для выявления маркеров ХБП [16]. У больных СД 2 типа РИ более 0,7 выступал в роли независимого предиктора первого сердечно-сосудистого события и нарушения функции почек [269]. Среди больных АГ была выявлена значимая положительная корреляция ( $r = 0,43$ ,  $P < 0,001$ ) РИ с сердечно-лодыжечным сосудистым индексом – маркером артериосклероза, отражающим жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий [170]. В другом исследовании была отмечена связь между РИ  $\geq 0,70$  и кальцинозом аорты, который является суррогатным маркером жесткости артерий и сосудистого сопротивления при АГ [278].

В недавнем поперечном одноцентровом исследовании было показано, что индексы резистентности ПА коррелировали с морфопатологическими характеристиками почек, особенно с артериолосклерозом. Испытуемые с РИ  $\geq 0,70$  имели более выраженный гломерулосклероз, толщину базальной мембранны, артериолосклероз и интерстициальный фиброз. РИ коррелировал с возрастом и показателями атеросклеротического поражения артерий [194].

Анализируя литературу, мы установили, что исследования, направленные на изучение параметров и особенностей ренальной гемодинамики, а также их связь с ультразвуковыми показателями сердца, ТИМ у больных РА, на настоящий момент крайне малочисленны, в связи с чем изучение этой проблемы является весьма актуальным.

#### **1.4. Кардиоваскулярный риск при ревматоидном артите и способы его оценки**

Исходя из приведенных данных, а также принимая во внимание многофакторность влияний на ССЗ, актуальность оценки сердечно-сосудистого риска, а также риска развития атеросклероза при РА не вызывает сомнений.

Традиционно с целью расчета ССР рекомендуется использовать шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая учитывает возраст, пол, статус курения, уровень АД и общего холестерина [149]. Однако данная шкала при РА имеет низкую предсказательность, так как не учитывает параметры, вносимые РА, которые по данным некоторых авторов могут являться причиной ССЗ у 30% больных [179]. Рядом авторов было показано, что у больных РА с низким риском ССЗ по SCORE у трети имелись АСБ в сонных артериях [109].

Если обратиться к истории поиска более достоверных для РА калькуляторов, можно отметить, что он шел в двух направлениях: одни калькуляторы учитывали активность РА, выраженную индексом DAS 28,

уровень маркеров воспаления, другие – оценку состояния здоровья (HAQ) вместе с возрастом, полом, наличием АГ, текущим курением и соотношением общего количества холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности.

Первым калькулятором CCP, который в качестве фактора риска включал наличие РА, был QRISK [255]. Далее EULAR предложило модифицированную шкалу SCORE, которая подразумевала использование коэффициента 1,5 при расчете классического риска по SCORE [150]. Стоит отметить, что данный коэффициент не учитывал индивидуальные характеристики РА у конкретного больного.

Одним из последних расширенных калькуляторов CCP при РА является ERS-RA, прошедший внутреннюю валидацию с использованием реестра Консорциума исследователей ревматологии Северной Америки, который в дополнение к классическим ФР учитывает параметры, характеризующие течение РА: длительность, активность, наличие инвалидности и применение глюкокортикоидов [129].

В 2017 году Трансатлантическим сердечно-сосудистым консорциумом по ревматоидному артриту проведен анализ всех трех методов калькуляции риска при РА, в результате которого определено, что вышеуказанные алгоритмы не позволяют увеличить точность прогнозирования CCP у больных РА по сравнению с калькуляторами, разработанными для населения в целом [295].

На настоящий момент российская ревматологическая служба руководствуются алгоритмом ведения больных РА в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [38]. Согласно данному алгоритму, происходит стратификация пациентов РА на низкий, умеренный, высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск. Европейская противоревматическая лига (EULAR) и Европейское общество кардиологов (ESC) при отсутствии верифицированных кардиоваскулярных заболеваний, ХБП и сахарного

диабета при оценке 10-летнего сердечно-сосудистого риска рекомендуют использовать шкалу SCORE, которая учитывает гендерную принадлежность, возраст, уровень артериального давления и общего холестерина сыворотки, а также статус курения. При РА полученный показатель модифицируют умножением на коэффициент 1,5 –  $m\text{SCORE}=1,5 \times \text{SCORE}$ . Риск более 10% считается очень высоким,  $\geq 5\%$  и  $< 10\%$  - высоким,  $> 1\%$  и  $< 5\%$  - умеренным и  $\leq 1\%$  - низким [151]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по ревматологии под редакцией академика РАН Е.Л. Насонова, при выявлении высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, больной РА должен быть направлен к кардиологу с целью дообследования и подбора терапии, при умеренном риске рекомендовано ультразвуковое исследование каротидных артерий. Если в ходе триплексного сканирования обнаруживаются атеросклеротические бляшки, больному также рекомендована консультация кардиолога. Больных с низким риском продолжает наблюдать ревматолог, им рекомендуется изменение образа жизни, коррекция факторов риска. Как указывалось выше, данный алгоритм не лишен недостатков, основным из которых является отсутствие учета индивидуальных характеристик течения РА у конкретного больного, тогда как они оказывают серьезное негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и увеличивают кардиоваскулярный риск.

Вопрос поиска методов калькуляции CCP, а также риска развития атеросклероза у больных РА до сих пор остается актуальным. Решение данной проблемы позволит значительно сократить время начала как специфических профилактических мер, так и лекарственной терапии, направленных на снижение риска смерти у этих больных.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертация выполнена на кафедре факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой профессор Л.Н. Елисеева) на клинической базе ревматологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края.

### 2.1. Дизайн исследования. Характеристика пациентов, включенных в исследование. Критерии включения и исключения

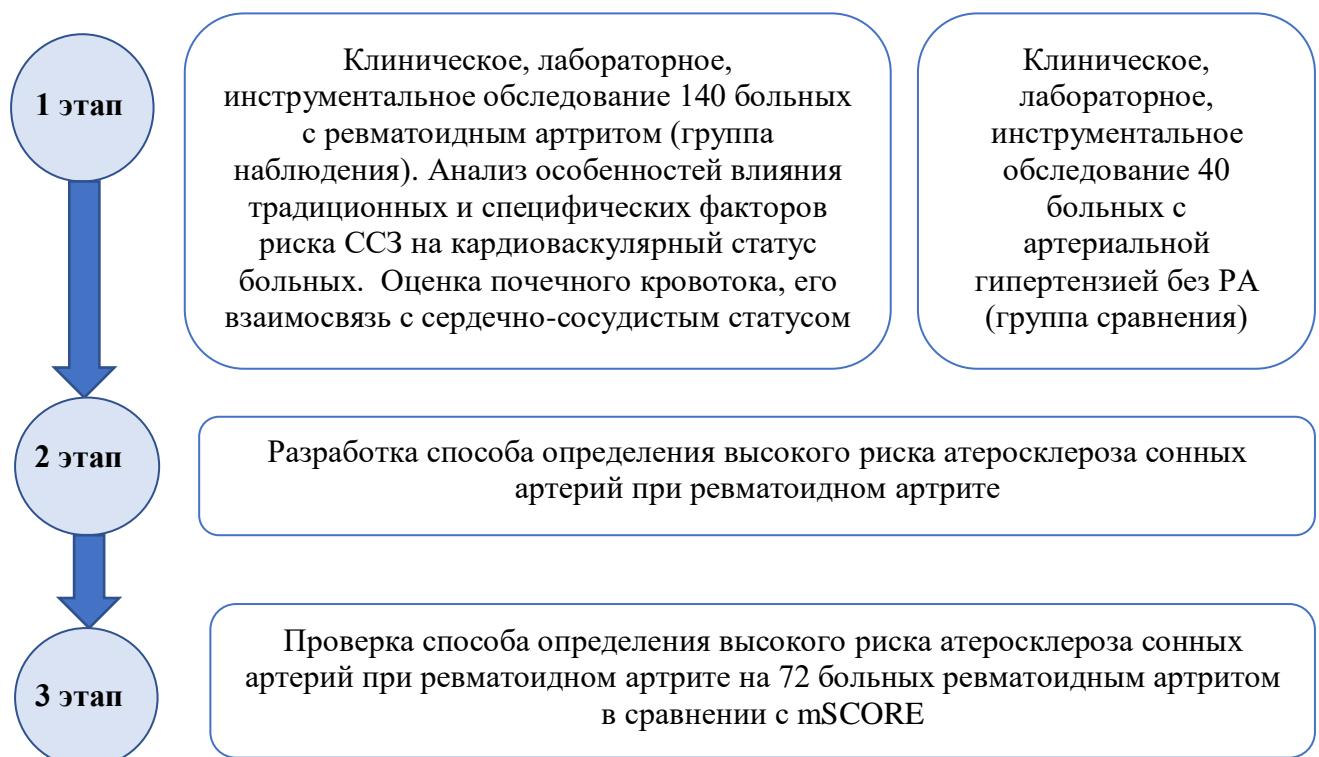


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

В исследование было включено 140 пациентов с верифицированным на основании классификационных критериев ACR/EULAR (American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism, 2010) [59] РА, проходивших стационарное лечение в условиях ревматологического отделения ГБУЗ НИИ ККБ №1 (г. Краснодар) с 2014 по 2017 гг. на фоне традиционного базисного лечения.

Для установления диагноза и определения критериев включения и исключения всем больным выполнен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований, которые рекомендованы Ассоциацией ревматологов России [39]. Пациенты включались в исследования только после оформления информированного согласия на участие в нем. Всем пациентам были оформлены карты, в которых регистрировались жалобы, краткая история заболевания, суставной статус с подсчетом индекса DAS28 (Disease Activity Score 28), результаты лабораторных и инструментальных исследований.

С целью оценки сердечно-сосудистого риска оценивались классические факторы риска: пол, возраст, ИМТ, курение, наличие АГ, сахарного диабета, ХБП со снижением клубочковой фильтрации, гиперхолестеринемия.

Критерии включения: достоверный ревматоидный артрит, возраст старше 18 лет и наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения: туберкулез, острые инфекционные патологии, онкологические заболевания, первичная патология почек, любые хронические заболевания в стадию декомпенсации, в том числе сердечная недостаточность II-IV функциональных классов по NYHA, перенесенный инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, экстрасистолия высоких градаций), верифицированная АГ вторичного генеза, первичная АГ 3 степени, а также АГ с ассоциированными клиническими состояниями, беременность, прием статинов, отказ от исследования.

Клиническая характеристика больных РА, объем проводимой терапии представлены на табл. 2.1 и 2.2.

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом, включенных в исследование ( $n = 140$ )

Показатели	Число	%
Женщины	115	82,1
Мужчины	25	17,9
Возраст, годы	$53,8 \pm 11,2$	–
Длительность заболевания на момент включения, годы	$9,4 \pm 8,1$	–
С-реактивный белок, мг/л	$25,6 \pm 34,8$	–
РФ (+)	116	82,9
РФ (-)	24	17,1
РФ, Е/мл	$218,8 \pm 292,2$	–
РФ у серонегативных, Ед/мл	$12,3 \pm 9,5$	–
РФ у серопозитивных, Ед/мл	$260,5 \pm 303,8$	–
АЦЦП-позитивные	71	83,5
АЦЦП-негативные	14	16,5
АППЦ, Е/мл	$177,7 \pm 121,6$	–
Оценка боли по ВАШ, мм	$55,7 \pm 18,1$	–
Число болезненных суставов	$14,1 \pm 7$	–
Число припухших суставов	$6,4 \pm 5,1$	–
DAS 28 <sub>cos</sub> , баллы	$5,8 \pm 1,2$	–
HAQ, баллы	$1,8 \pm 0,6$	–
Клиническая стадия:		
Очень ранняя	0	0
Ранняя	17	12,1
Развернутая	47	33,6
Поздняя	76	54,3
Активность по индексу DAS 28 <sub>cos</sub>		
Ремиссия	0	0
Низкая	6	4,3
Средняя	30	21,4
Высокая	104	74,3
Функциональный класс:		
I	8	5,7
II	126	90
III	6	4,3
IV	0	0
Данные рентгенографии кистей и стоп: Эрозивный артрит	76	54,3
Неэрозивный артрит	64	45,7
Рентгенологическая стадия (по Штейнбрекеру в модификации):		
I	20	14,3
II	44	31,4
III	49	35
IV	27	19,3

Таблица 2.2 – Медикаментозное лечение ревматоидного артрита

Препарат, доза	n (%)
Метотрексат (10–25 мг в неделю)	110 (78,6)
Лефлуномид (20 мг/сут)	22 (15,7)
Другие БПВП (сульфасалазин 2000 г/сут, гидроксихлорохин 200-400 мг/сут)	8 (5,7)
ГКС (5-25 мг в сутки в пересчете на преднизолон)	51 (36,4)
НПВП в индивидуальной дозе и режиме	140 (100)

Группу сравнения была представлена 40 пациентами с АГ без РА, сопоставимые по степени гипертензии, I и II стадии заболевания, не имеющими СД и тяжелых сопутствующих заболеваний, способных влиять на кардиоваскулярный статус, состояние почек и выраженность атеросклероза. Средний возраст равнялся  $54,3 \pm 7,6$  годам. Подавляющее большинство было представлено женщинами – 80% (n=32). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту с основной когортой больных РА. АГ диагностировалась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии.

Дополнительно лица с РА с сопутствующей артериальной гипертензией (n=63) получали гипотензивную терапию: 12 пациентов в индивидуальных дозировках в качестве монотерапии принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего пептида (иАПФ) или antagonисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II): эналаприл, периндоприл, лозартан, валсартан, остальные 51 – комбинированную: иАПФ/+гидрохлортиазид/индапамид, АРА II+гидрохлортиазид/индапамид или иАПФ/АРА II+гидрохлортиазид/индапамид +блокатор кальциевых каналов (амлодипин).

В группе сравнения 8 пациентов были на монотерапии иАПФ или АРА II (эналаприл, периндоприл, лозартан в стандартных дозировках), остальные 32 – на комбинированной (иАПФ+гидрохлортиазид/индапамид, АРА II+гидрохлортиазид/индапамид, иАПФ/АРА II+гидрохлортиазид/индапамид+амлодипин).

## 2.2 Клинические и лабораторно-инструментальные исследования

### Физикальные методы исследования

Всем больным при общеклиническом обследовании оценивали жалобы, анамнез заболевания, стандартные данные объективного осмотра с подробной оценкой суставного статуса.

Во всей когорте был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) (ИМТ = вес (в кг)/<sup>2</sup> рост (в метрах)) [343]. ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> оценивался как нормальный, ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> – как избыточная масса тела, ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более – ожирение.

Исследование сердечно – сосудистой системы включало: измерение артериального давления методом Н.С. Короткова.

Оценка суставного статуса включала определение:

- а) числа болезненных суставов (ЧБС) из 28, входящих в счет DAS 28 (рис. 2.2);
- б) числа припухших суставов (ЧПС) из 28, входящих в счет DAS 28 (рис. 2.2);

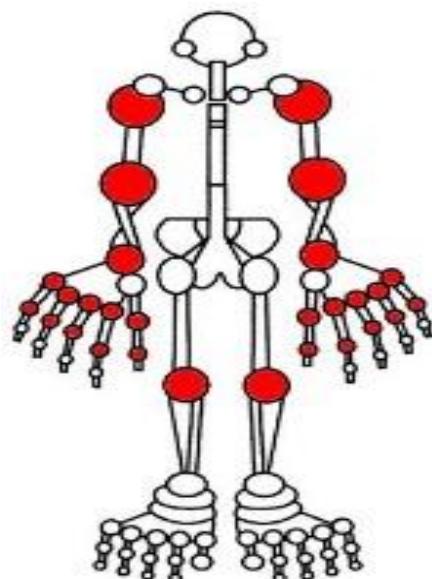


Рисунок 2.2 – Суставы, включенные в счет DAS 28

в) для количественного выражения болевого синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), при помощи которой пациенты фиксировали выраженность боли (за 0 принималось отсутствие боли, за 10 см – наличие очень выраженной, нестерпимой боли).

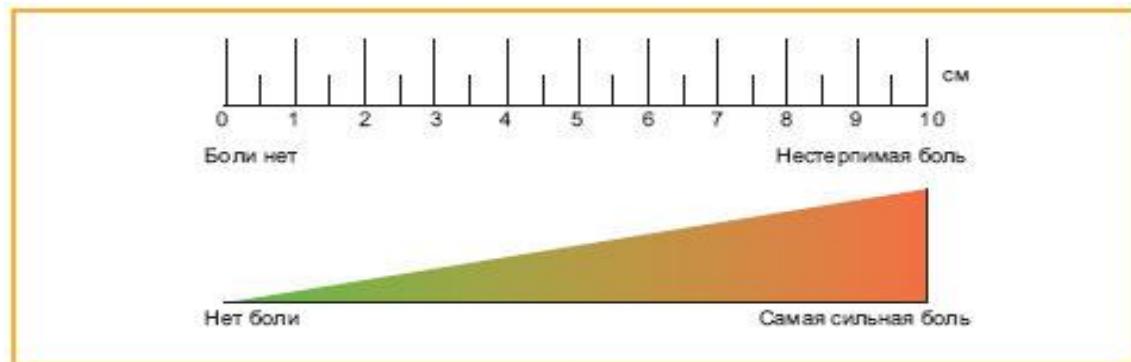


Рисунок 2.3 – Визуально-аналоговая шкала

Количественная оценка активности РА определялась по индексу DAS 28. Расчет индекса DAS 28 включают в себя: ЧБС из 28 возможных, ЧПС из 28 возможных, СОЭ, оценку выраженности боли по ВАШ:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times (\text{ЧБС}28) + 0,28 \times (\text{ЧПС}28) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ВАШ},$$

где ЧПС - число припухших суставов; ЧБС - число болезненных суставов; СОЭ - скорость оседания эритроцитов (мм/час);  $\ln$  - натуральный логарифм; ВАШ, мм.

Разделение на степени активности РА по DAS 28 основывалось на критериях ассоциации ревматологов России и представлено на рисунке 2.3 [39]:



Рисунок 2.3 – Степени активности ревматоидного артрита

Расчет субъективной оценки состояния здоровья проводился с помощью стандартного опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire), который заполнялся больным [223].

Функциональный класс оценивался по параметрам, приведенным на рисунке 2.4.

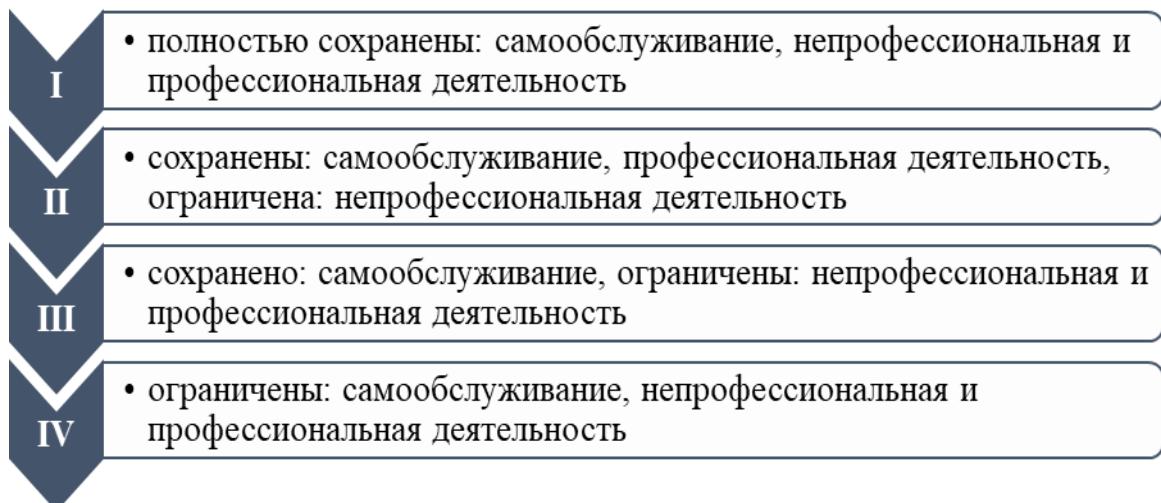


Рисунок 2.4 – Функциональные классы ревматоидного артрита

### **Лабораторные исследования**

Больным РА и группы сравнения выполнен спектр лабораторных исследований: клинический анализ крови с определением СОЭ, биохимический анализ крови с оценкой концентрации креатинина, мочевины, глюкозы, общего холестерина, общего билирубина, АСТ, АЛТ, общего белка, а также общеклинический анализ мочи. Для оценки функционального состояния почек определялась расчетная СКФ по формуле CKD-EPI для европеоидной расы.

Больным группы наблюдения дополнительно проводились иммунологические исследования с определением уровня ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивного белка (СРБ). Количественная оценка СРБ и РФ в сыворотке крови выполнена с помощью латекс-метода (верхний референс 8 мг/л и 30 Е/мл соответственно). Уровень АЦЦП оценивался методом

иммуноферментного анализа (верхний референс 5 мг/л). Также в этой группе была проанализирована суточная потеря белка с мочой.

Перечень и количество выполненных лабораторных исследований представлены на таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Количество проведенных лабораторных исследований

<b>Лабораторные исследования</b>	<b>Количество выполненных исследований (n)</b>	
	<b>Группа РА (n=140)</b>	<b>Группа сравнения (n=40)</b>
Общеклинический анализ крови	140	40
СОЭ	140	32
Биохимический анализ крови	140	40
СРБ	140	-
РФ	140	-
АЦЦП	85	-
Суточная потеря белка с мочой	89	-

### Инструментальные методы исследования

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) с целью исключения нарушения ритма сердца, признаков перенесенного инфаркта миокарда выполнялась в покое в 12 отведений на электрокардиографе Siemens-Sicard. Также анализировались предыдущие записи ЭКГ в медицинских картах.

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп проводилась с определением стадий по Штейнброкеру в модификации (рис. 2.5).

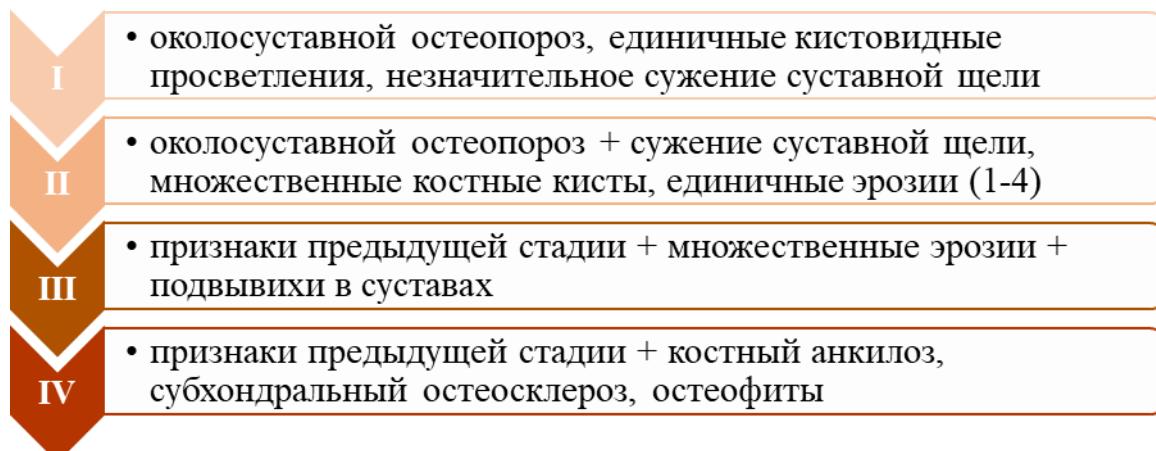


Рисунок 2.5 – Рентгенологические стадии ревматоидного артрита

Ультразвуковое исследование в данной работе было выполнено с помощью системы «EDANU50» (CHINA) одним специалистом, который не был ознакомлен с результатами клинического, лабораторного и инструментального исследований пациентов.

Эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась в В- и М-режимах по классической методике. Были изучены диаметр аорты, размеры предсердий, правого желудочка, конечный диастолический размер (КДР), размеры полостей в систолу, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), характеристики систолической (фракция выброса (ФВ) и диастолической функции (Е/А) левого желудочка. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и его поправка на размер тела – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ФВ рассчитывались с помощью программного обеспечения сканера по общепринятым формулам [35]. Расчет массы миокарда левого желудочка проводили по формуле [344]:  $ММЛЖ = 1,04 \times (КДР\ ЛЖ + ТЗСЛЖ + ТМЖП)3 - КДР\ ЛЖ3 - 13,6$  (г). Индексы размера левого предсердия и массы миокарда левого желудочка (как соотношение соответствующих показателей к площади поверхности тела) вычисляли с целью нивелирования антропометрических особенностей обследованных. Также определялась относительная толщина стенок левого желудочка ( $2 \times ТЗСЛЖ / КДР$ ). Критерием гипертрофии левого желудочка считался ИММЛЖ более  $95\text{ г}/\text{м}^2$  у женщин и  $115\text{ г}/\text{м}^2$  у мужчин [273].

При триплексном сканировании доступных для визуализации участков сонных артерий оценивалась величина просвета общих, наружных и внутренних сонных артерий, толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) на уровне верхней трети общей сонной артерии, прямолинейность их хода, наличие АСБ. За АСБ согласно Мангеймскому консенсусу принималось значение ТИМ более 1,5 мм или ее локальное увеличение на 0,5 мм или 50% по сравнению с ТИМ в прилегающих участках сонной артерии [222].

Для изучения структурных особенностей и выявления урологической патологии выполнено ультразвуковое исследование почек в В-режиме.

Строение сосудистой системы и оценка возможности визуализации сосудистой ножки почек изучены с применением дуплексного сканирования. Также исследованы ренальная гемодинамика в триплексном режиме. Оценивались максимальная и минимальная скорость кровотока в сегментарных и магистральных артериях, а также индексы резистентности (RI), определяемые по формуле  $(V_{max}-V_{min}):V_{max}$  [50]. Параметры кровотока в магистральных венах обеих почек фиксировали при задержке дыхания на спокойном и глубоком выдохе в положении пациента на боку. Согласно критериям, разработанным на кафедре факультетской терапии КубГМУ (патент №2373856 от 27.11.2009 [9]), при разнице между максимальной и минимальной венозной скоростью, превышающей 20 см/сек, картина расценивалась как нарушение венозного оттока по магистральным венам почек.

Также всем больным проведено УЗИ печени: в В-режиме изучалась ее структура и размеры (косой сагиттальный размер правой доли и толщина левой).

Перечень и количество выполненных инструментальных исследований представлены на таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Количество проведенных инструментальных исследований

<b>Инструментальные исследования</b>	<b>Количество выполненных исследований (n)</b>	
	<b>Группа РА (n=140)</b>	<b>Группа сравнения (n=40)</b>
ЭКГ в 12 отведениях	140	40
УЗИ сонных артерий	140	40
Эхо-КГ	140	40
УЗИ печени	140	40
УЗИ почек	140	40
ЦДК сосудов почек	72	40
Рентгенография кистей	113	-
Рентгенография стоп	84	

### **2.3. Статистическая обработка полученных данных**

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на персональном компьютере HP после создания электронных баз данных с использованием программы «Microsoft Office Excel 2019» посредством программ STATISTICA 10.0 (StatsoftInc., USA) и «Attestat».

При оценке количественных параметров использовалась описательная статистика с определением среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы.

Для оценки качественных параметров вычислялись доли и процентные соотношения.

Для правильного использования тех или иных статистических инструментов, на первом этапе выполнялся анализ распределения изучаемых параметров в выборках. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость различий параметрических данных осуществлялась с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, непараметрических – критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. Отличия между процентными долями двух выборок оценивались при помощи метода углового преобразования Фишера с расчетом «фи» ( $\phi$ ).

При корреляционном анализе в выборках с нормальным распределением использовался критерий Пирсона, в выборках с неправильным распределением – коэффициент корреляции Спирмена:  $r < 0,25$  – слабая корреляция,  $r = 0,25 - 0,75$  - умеренная,  $r > 0,75$  – сильная.

В настоящей диссертации группы были независимыми. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при значениях  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

Системное аутоиммунное воспаление при РА сопровождается не только поражением костно-суставного аппарата, но и приводит к разнонаправленным нарушениям структурно-функционального состояния различных органов и систем, что неминуемо сопровождается кумуляцией сопутствующей патологии, прогностическая значимость которой оказывается не менее значимой, чем проявления самого РА, что в итоге приводит к уменьшению продолжительности жизни.

Среди коморбидных состояний у больных РА лидирующую позицию продолжает занимать поражение кардиоваскулярной системы [23, 299]. Ведущее значение при поражении сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом отводится раннему и быстро прогрессирующему атеросклерозу, выступающему причиной фатальных кардиоваскулярных осложнений [124, 176]. Однако до настоящего времени, несмотря на многочисленные попытки исследователей, не разработаны критерии оценки риска развития данной патологии у больных РА. В связи с этим нами была проведена сравнительная оценка поражения кардиоваскулярной системы у больных РА и пациентов с АГ без РА с анализом как традиционных факторов риска развития атеросклероза, так и факторов, связанных с собственно ревматоидным артритом, способствующих прогрессированию поражения сосудистой системы.

### **3.1. Конституциональные особенности в группе наблюдения и сравнения**

Больные РА и группы сравнения не различались по возрасту и половому составу (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика больных группы с ревматоидным артритом и сравнения

Показатели	РА (n=140)	АГ без РА (n=40)	Значение р
Мужчины, чел (%)	25 (17,8%)	8 (20%)	0,38
Женщины, чел (%)	115 (82,1%)	32 (80%)	0,38
Возраст, лет	53,8±11,2	54,3±7,6	0,78
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,8±5	29,6±4,2	<b>0,001</b>
ОХС, ммоль/л	5,4±1,4	5,7±0,9	0,39
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,9	5,6±0,6	<b>&lt;0,001</b>
СОЭ, мм/ч	33,8±17,1	20,1±8,1	<b>&lt;0,001</b>
АЛТ, Ед/л	28,2±49	27,2±10,7	0,93
АСТ, Ед/л	26,1±28,7	23,9±5,7	0,74
Креатинин, мкмоль/л	81,7±20,3	81,3±13,4	0,90
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	76,8±17,4	76,9±13,8	0,98
АГ, чел (%)	63 (45%)	40 (100%)	<b>&lt;0,001</b>

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD).

Пациенты с АГ без РА имели большие значения ИМТ, чем больные РА. Это можно объяснить тем, что ожирение выступает в роли одного из факторов риска АГ, а при РА процессы катаболизма превалируют над процессами анаболизма [155], что в первую очередь проявляется саркопенией, которая по данным литературы наблюдается у 25% больных и связана с длительностью РА, индексом коморбидности, приемом ГКС и дозой метотрексата [26, 53].

При РА повышенная масса тела была обнаружена у 33,6% больных, что незначимо превышало показатели в группе сравнения, а ожирение – в 25,7% случаев (против 58,5%, что в 2,2 раза меньше, чем среди пациентов с АГ без РА) (рис. 3.1).

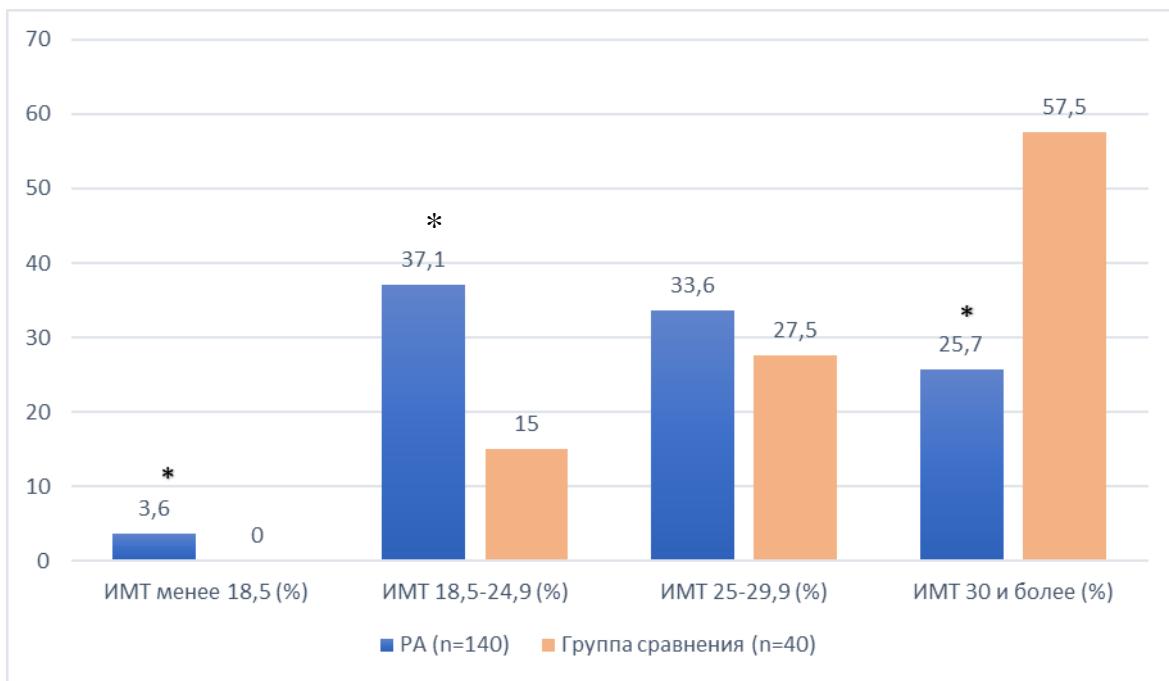


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов по ИМТ в группах с ревматоидным артритом и сравнения

\* $p<0,05$  при сопоставлении с группой сравнения

Средние значения ИМТ в обеих группах превышали норму. Индекс массы тела менее 18 кг/м<sup>2</sup> встречался только среди больных РА, пациентов с нормальным ИМТ в группе с РА было в 2,5 раза больше, чем в группе сравнения.

Анализ лабораторных данных показал, что средние значения венозной глюкозы натощак среди пациентов обеих групп не выходили за рамки референсов, но у пациентов группы сравнения они были значимо выше, чем у больных РА. Согласно полученным нами данным (табл. 3.1) по уровню общего холестерина группы были сопоставимы. Гиперхолестеринемия была обнаружена нами у 54,3% больных с РА и 65% в группе сравнения (уровень ОХС 5,2 ммоль/л и выше). Достоверной корреляционной связи между ОХС и возрастом в обеих группах не выявлено.

В группе с РА между уровнем общего холестерина и ИМТ обнаружена прямая корреляционная связь средней силы ( $r=0,25$ ,  $p=0,03$ ), в группе сравнения ее не было, но была выявлена взаимосвязь с сагittalным

размером правой доли печени ( $r=0,29$ ,  $p=0,04$ ), которая не определялась в группе с РА. Различия между группами были выявлены и при оценке СОЭ – она закономерно и достоверно была выше среди лиц с РА. По остальным рутинным биохимическим маркерам значимых различий не было выявлено.

### **3.2. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с ревматоидным артритом, факторы, влияющие на него**

Пациентам обеих групп была проведена эхокардиоскопия, УЗИ экстракраниальных отделов сонных артерий, печени и почек с допплерографией ренальной артериального и венозного кровотока (табл. 3.2)

В нашем исследовании в группе больных РА артериальная гипертензия выявлена у 45% пациентов, а ИМТ был ниже, чем у лиц с АГ без РА (табл. 3.1), что, несомненно, оказывает влияние на морфометрические показатели сердца. Известно, что АГ и ожирение являются основными ФР развития ГЛЖ [71]. Однако, мы не обнаружили значимых отличий между группами по таким морфометрическим показателям, как толщина стенок левого желудочка, иКДР, ММЛЖ и иММЛЖ, а ОТС оказалась значимо выше в группе больных ревматоидным артритом. Эта картина сопровождалась более выраженнымми признаками диастолической дисфункции ( $E/A 0,79$  у больных с РА против  $0,87$  – при АГ без РА) и меньшим значением ФВ в группе наблюдения ( $p<0,05$ ). Только объем и индексированный объем левого предсердия оказались значимо выше в группе АГ без РА. В группе сравнения в 7,5% случаев обнаружена начальная дилатация ЛЖ (КДР более 55 мм), среди больных РА – в 4,2%.

Таблица 3.2 – Характеристика ультразвуковых параметров сердца, сонных артерий и печени в группах с ревматоидным артритом и сравнения

Показатели	РА (n=140)	АГ без РА (n=40)	Значения р
ТКИМ, мм	0,76±0,09	0,68±0,09	<0,001
АСБ (%)	86 (61,4%)	12 (30%)	<0,001
МЖП, мм	9,9±1,4	9,5±0,9	0,12
ЗСЛЖ, мм	9,9±1,2	9,8±0,9	0,66
КДР ЛЖ, мм	48,1±3,7	50,05±2,9*	0,006
иКДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	2,7±0,28	2,65±0,2	0,4
КДО, мм	112,8±16,7	116,5±12,6	0,31
КСР, мм	32,4±2,8	32,±3,1	0,87
КСО, мм	41,2±9,2	40,6±8,9	0,71
ФВ, %	62,1±4,3	66,6±4,6	<0,001
УО, мл	70,1±9,9	75,3±10,3	0,01
E/A	0,79±0,23	0,87±0,17	0,07
ММЛЖ, г	204,9±48,5	211,9±42,8	0,43
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	113,6±22,3	111,5±19,6	0,61
ОТС, см	0,41±0,04	0,38±0,02	0,002
КДР ПЖ, мм	22,8±2,5	21,7±2,4	0,04
иКДР ПЖ, см/м <sup>2</sup>	12,7±1,5	11,5±1,2	<0,001
V ЛПр, мл	34,9±8,3	40,4±8,5	0,002
иV ЛПр, мл/ м <sup>2</sup>	19,3±3,9	21,2±3,9	0,02
V ППр, мл	21,5±5,8	23,8±3,9	0,04
иV ППр, мл/ м <sup>2</sup>	12±2,8	12,5±1,6	0,34
Сагиттальный косой размер правой доли печени, мм	147,7±17,4	158,6±15,3	<0,001

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD).

Таким образом, очевидно, что у больных РА кроме артериальной гипертензии и массы тела свое влияние на величину массы ЛЖ оказывают и другие причины.

Рядом авторов установлено, что у больных ревматоидным артритом развитие ГЛЖ связано не только с классическими факторами сердечно-сосудистого риска. По результатам мета-анализа с включением 16 исследований, при РА, в отличие от здоровых, отмечаются более высокие значения ИММЛЖ [289].

Норвежские авторы продемонстрировали, что увеличение ОТС левого желудочка (но не ИММЛЖ) при РА ассоциировалось с высокой активностью аутоиммунного воспаления, при сравнении с низкой активностью [137]. Также имеются сообщения, что независимо от классических кардиоваскулярных факторов риска, активный РА связан с более низкой систолической функцией ЛЖ в условиях нормальной ФВ по сравнению с лицами с неактивным РА [138]. В нашем исследовании у больных с РА превалировали случаи с высокой активностью процесса.

По данным литературы, при наличии гипертрофии левого желудочка риск острого инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, внезапной смерти и других сердечно-сосудистых событий увеличивается от 6 до 8 раз [226].

В 2019 г. Kawel-Boehm N., Kronmal R., Eng J. et al. на 6814 участниках оценили долгосрочное влияние повышенной массы ЛЖ, определяемой количественно при МРТ, на сердечно-сосудистые события в зависимости от факторов риска и показателя кальция в коронарных артериях за 15 лет наблюдения. Гипертрофия левого желудочка продемонстрировала повышенный риск смерти и тяжелых кардиоваскулярных заболеваний независимо от других факторов риска, а по сравнению с кальцинозом коронарных артерий оказалась более сильным предиктором смерти от ИБС в 1,59 раза, от других кардиоваскулярных заболеваний – в 2,83 раза, сердечной недостаточности – в 3 раза [209].

В обеих группах мы проанализировали типы геометрии миокарда ЛЖ, а именно частоту нормальной геометрии, концентрической, эксцентрической

гипертрофий и концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ (табл. 3.3, рис. 3.2) [274].

Таблица 3.3 – Типы геометрии левого желудочка

Геометрия ЛЖ	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ОТС
Нормальная	≤115 (мужчины) ≤95 (женщины)	<0,42
Концентрическая гипертрофия	>115 (мужчины) >95 (женщины)	>0,42
Эксцентрическая гипертрофия	>115 (мужчины) >95 (женщины)	<0,42
Концентрическое ремоделирование	≤115 (мужчины) ≤95 (женщины)	>0,42

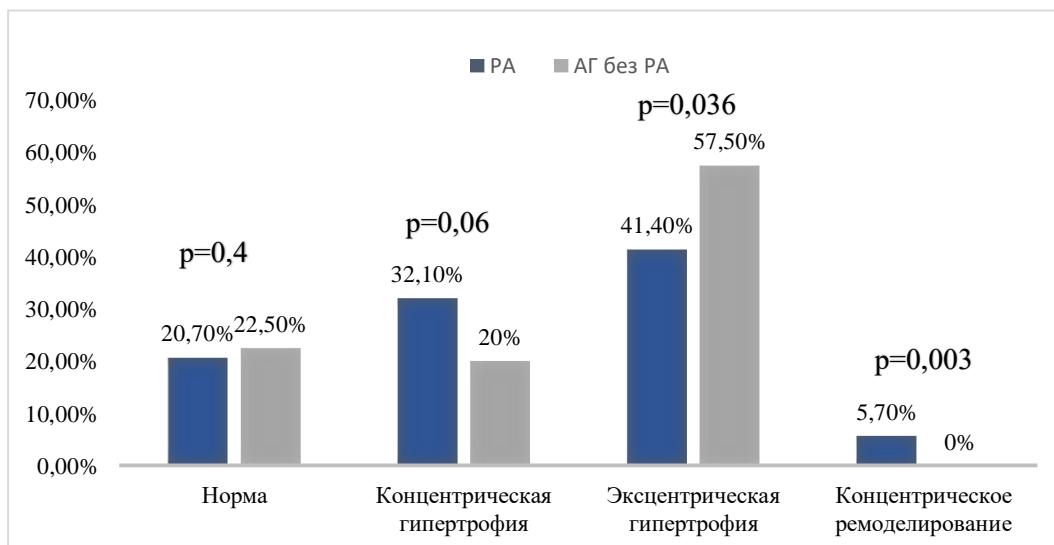


Рисунок 3.2 – Частота типов геометрии левого желудочка у больных ревматоидным артритом и в группе сравнения

Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ оказалась превалирующим типом геометрии ЛЖ как в группе с РА, так и в группе сравнения. В последней на ее долю приходилось более половины случаев. В отечественных исследованиях среди больных РА тоже зафиксировано большое количество лиц с эксцентрическим типом ГЛЖ (36,43 %) [29]. Концентрическая ГЛЖ среди пациентов с РА диагностировалась в 1,6 раз чаще, чем у пациентов с

АГ без РА. Пациенты с неизмененной геометрией левого желудочка в обеих группах встречались с сопоставимой частотой. В группе наблюдения концентрическое ремоделирование оказалось самым редким типом геометрии ЛЖ, а в группе сравнения она вовсе не встречалась. Вместе с этим, различий по суммарной частоте ГЛЖ (концентрической и эксцентрической) между группой наблюдения и сравнения не отмечено (73,5 % (n=103) и 77,5 % (n=31) соответственно).

Принимая во внимание распространенность ГЛЖ при РА, а также учитывая, что еще в 1990 г. в Фрамингенском исследовании отмечена ассоциация между гипертрофией ГЛЖ, выявляемой при ЭКГ и эхокардиографии, и риском развития кардиоваскулярных заболеваний, увеличением сердечно-сосудистой смертности, а также смертности от общих причин, интерес к этой проблеме у больных РА видится логичным и обоснованным [267]. При этом доказано, что из всех типов геометрий ЛЖ неблагоприятные исходы сердечно-сосудистых событий в большей степени ассоциируются с концентрической ГЛЖ. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, et al. (2015 г.) в рамках Фрамингемского исследования сердца при анализе 1715 случаев в пятилетнем наблюдении показали, что увеличение ИММЛЖ на каждые 10 г/м<sup>2</sup> и каждая дополнительная 0,1 единица ОТС были независимо связаны с увеличением риска ССЗ на 33% и 59% соответственно [211].

Мы сопоставили доли концентрической и эксцентрической гипертрофии в группах:

- В группе РА соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:1,29
- В группе сравнения (АГ без РА) – концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:2,88.

То есть относительная частота концентрической гипертрофии среди выявленных больных с ГЛЖ была выше у больных РА. Это также может свидетельствовать о значительном неблагоприятном влиянии ревматоидного артрита на сердечно-сосудистый риск.

В нашем исследовании пациенты с РА, имеющие ГЛЖ, были старше больных без ГЛЖ ( $57,3 \pm 9,6$  и  $49,05 \pm 10,6$  лет соответственно,  $p=0,003$ ),

начало РА у них отмечалось в более позднем возрасте ( $48,3 \pm 11,9$  и  $39,4 \pm 16,5$  лет соответственно,  $p=0,03$ ).

Мы оценили частоту выявления ГЛЖ у больных ревматоидным артритом в зависимости от ИМТ (рис. 3.3).

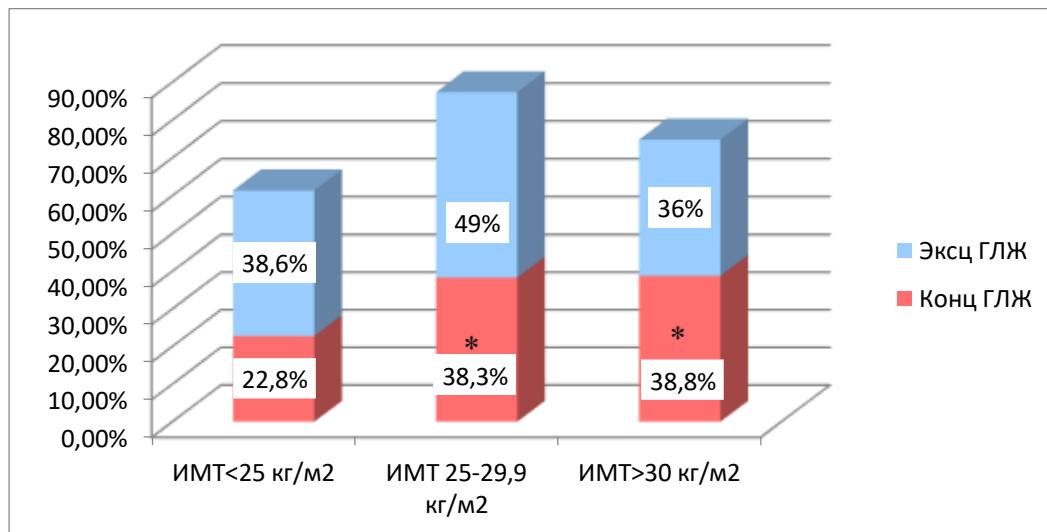


Рисунок 3.3 – Частота концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка в группе с ревматоидным артритом в зависимости от ИМТ  
\* $p<0,05$  при сравнении с пациентами с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> с концентрической ГЛЖ

Группы в зависимости от ИМТ по частоте эксцентрической ГЛЖ не различались. Рост доли концентрической ГЛЖ был статистически значим начиная с ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и более. Вместе с тем, больные с предожирением и ожирением между собой по абсолютной частоте концентрической ГЛЖ были сопоставимы. В то же время:

- в группе РА при **ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>** соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:1,69;
- в группе РА при **ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>** соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:1,28;
- в группе РА при **ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>** соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:0,93.

Таким образом, при ревматоидном артрите нормальная масса тела сопровождалась не только меньшим числом ГЛЖ у пациентов, но и меньшей долей среди них концентрического типа гипертрофии ЛЖ при сопоставлении с больными с предожирением и ожирением. По мере увеличения ИМТ отмечалось уменьшение соотношения концентрическая/эксцентрическая ГЛЖ.

В группе с РА суммарно концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ у женщин регистрировались в 1,4 раза чаще, чем у мужчин. В группе сравнения таких различий в зависимости от половой принадлежности не было обнаружено. Доля больных с гипертрофией ЛЖ среди женщин с РА, среди женщин и мужчин группы сравнения была сопоставима (рис. 3.4).

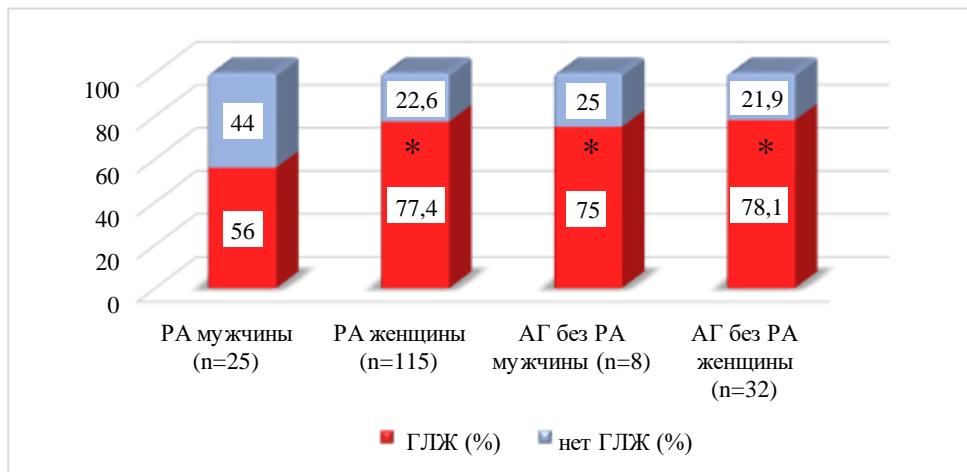


Рисунок 3.4 – Частота гипертрофии левого желудочка среди мужчин и женщин в группе с ревматоидным артритом и сравнения

\* $p<0,05$  при сравнении с мужчинами с РА

В связи с этим, был проведен анализ гендерных различий в группе больных с РА и АГ без РА (табл.3.4).

Даже при меньшей суммарной частоте ГЛЖ среди мужчин с РА по сравнению с другими группами, у них концентрический тип ГЛЖ преобладал и был значимо выше, чем у остальных лиц: соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:0,27, а у женщин с РА - 1:1,62. В группе сравнения (АГ без РА) такая

гендерная зависимость концентрической ГЛЖ не была столь очевидной: у мужчин соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:2, у женщин - 1:3,17.

Таблица 3.4 – Общая характеристика группы с ревматоидным артритом и сравнения по гендерному составу

Параметры	РА (n=140)		АГ без РА (n=40)	
	Мужчины (n=25)	Женщины (n=115)	Мужчины (n=8)	Женщины (n=32)
Возраст, лет	52,7±9,8	54±11,5	53±7,5	54,6±7,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25±4,5	27,2±5,1*	28,6±3,9	29,9±4,3#
Холестерин, ммоль/л	6,3±2,3	5,3±1,2*	5,2±0,7	5,7±1
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,8	4,9±1	5,9±0,5§	5,6±0,6#
СОЭ, мм/ч	30,6±13,4	34,6±17,8	15±6,2§	21,6±8,1#
Креатинин, мкмоль/л	92,9±20,6	79,4±19,5*	87,7±12,1	79,9±13,4
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,04±18	75,9±17,2	87,2±14,3*	74,6±12,9
ПД печени, мм	147,7±16,3	147,6±17,7	164,5±19,6§	157,5±14,5#
КИМ, мм	0,77±0,08	0,76±0,09	0,69±0,02§	0,68±0,1#
АСБ	22 (88%)	64 (55,6%)*	3 (37,5%)§	9 (28,1%)#
КДР, мм	49,7±3,2	47,7±3,7*	51,6±3,1	49,6±2,8#
иКДР, см/м <sup>2</sup>	2,6±0,2	2,7±0,2	2,5±0,1	2,6±0,2
ММЛЖ, г	241,6±53,5	195,5±42,7*	244,4±45,4	203,8±38,7€
и ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	126±25,1	110,4±20,6*	118,9±19,3	109,7±19,5
УЛПр, мл	41,6±10,2	33,1±6,8*	46,7±6,6	39,3±8,4#
иУЛПр, мл/м <sup>2</sup>	21,7±5,3	18,7±3,3*	22,4±3,3	21,06±4,1#
ФВ, %	60,3±4,6	62,5±4,1	62,7±3,3	67,5±4,4#€
E/A	0,69±0,11	0,82±0,24*	0,85±0,12§	0,88±0,19
ГЛЖ, чел (%)	14 (56%)	89 (77,4%)*	6 (75%)	25 (78,1%)
Конц ГЛЖ, чел (%)	11 (78,6%)	34 (38,2%)*	2 (33,3%) §	6 (24%)
Эксц ГЛЖ, чел (%)	3 (21,4%)	55 (61,8%)*	4 (66,7%) §	19 (76%)
ВАШ, мм	47,7±19,3	57,4±17,4*	-	-
DAS28, баллы	5,2±1,2	5,8±1,1*	-	-

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий - p<0,05: \* - между мужчинами и женщинами с РА, § - между мужчинами с РА и мужчинами с АГ без РА, # - между женщинами с РА и женщинами с АГ без РА, € - между мужчинами и женщинами с АГ без РА

Похожие половые различия описаны и при других заболеваниях. В частности, изменения артериальной жесткости при артериальной гипертензии у женщин в североамериканском исследовании ассоциировались с большим приростом частоты ГЛЖ, чем у мужчин [306]. При метаболическом синдроме также отмечался подобный результат: женщины демонстрировали больший прирост ГЛЖ, чем мужчины [210].

Среди мужчин и женщин мы проанализировали взаимосвязь обнаружения ГЛЖ с атеросклерозом в каротидных артериях и установили, что среди мужчин с РА и с ГЛЖ в 100% случаев обнаруживались атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных артериях. Это было чаще в 1,7 раз, чем среди женщин с РА и с гипертрофией ЛЖ; в 3 раза чаще, чем у мужчин группы сравнения с наличием ГЛЖ (рис. 3.5). В группе РА у лиц женского пола с гипертрофией ЛЖ атеросклеротические бляшки в сонных артериях диагностировались чаще в 1,6 раз при сравнении с женщинами и в 1,77 раз, при сравнении с мужчинами из группы с АГ без РА, имеющими ГЛЖ. Гендерных различий по доле бляшек в сонных артериях среди больных группы сравнения с ГЛЖ не было обнаружено.

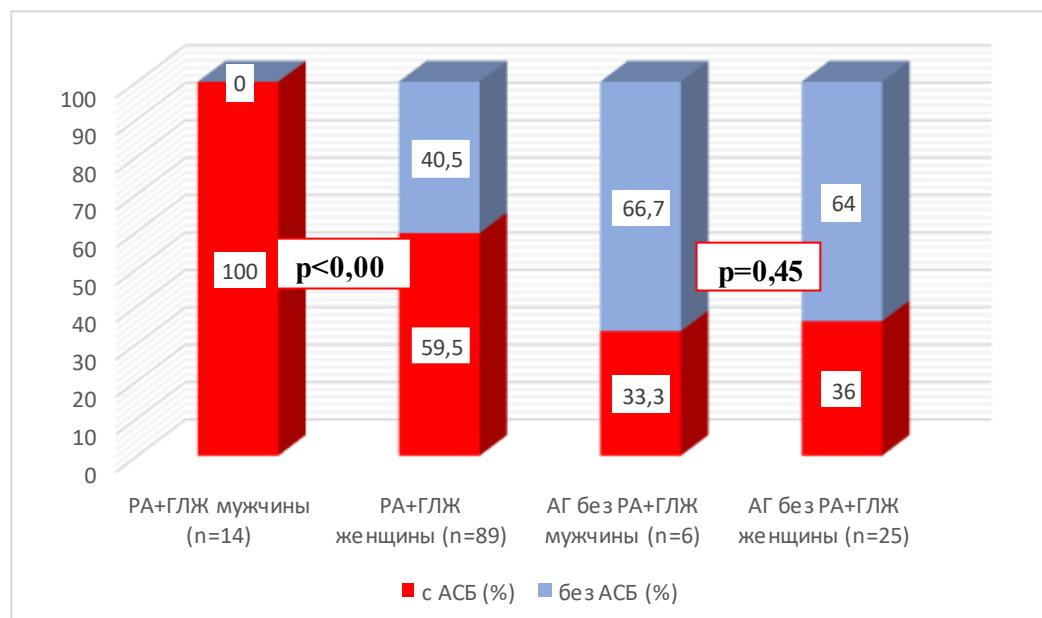


Рисунок 3.5 – Частота бляшек в каротидных артериях у мужчин и женщин с гипертрофией левого желудочка в группе с ревматоидным артритом и сравнения

### 3.2.1. Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии и атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите

Принимая во внимание литературные данные о высокой частоте артериальной гипертензии при РА [18] и в нашем исследовании (45 %, n=63), мы провели сравнительный анализ между нормотензивными и гипертензивными больными РА (табл. 3.5).

Таблица 3.5 – Клиническая характеристика нормотензивных, гипертензивных больных ревматоидным артритом и группы сравнения

Показатели	РА без АГ (n=77)	РА с АГ (n=63)	АГ без РА (n=40)
М чел (%)	18 (23,3%)	7 (11,1%)	8 (20%)
Ж чел (%)	59 (76,6%)	56 (88,8%)	32 (80%)
Возраст, лет	51,6±12,9	56,5±8 *	54,3±7,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,9±5,2	27,9±4,7*	29,6±4,2§
Холестерин, ммоль/л	5,2±1,1	5,6±1,7	5,7±0,94
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,84	4,9±1,1	5,6±0,6§ δ
СОЭ, мм/ч	34,19±16,9	33,4±17,5	20,18±8,14§ δ
КИМ, мм	0,75±0,09	0,78±0,08	0,68±0,09§ δ
АСБ (%)	42 (54,5%)	44 (69,8%)*	12 (30%)§ δ
КДР, мм	48,2±4,14	48,14±3	50±2,9§ δ
иКДР	2,69±0,27	2,7±0,31	2,65±0,2
ММЛЖ	204,2±56,8	206±33,1	211,9±42,8
и ММЛЖ	112,4±25,2	115,4±17,3	111,5±19,6
V ЛПр	35,7±9	33,5±6,9	40,4±8,5§ δ
иV ЛПр	19,6±4,3	18,8±3,3	21,2±3,9 δ
ФВ, %	62,1±4,4	62±4,2	66,6±4,6§ δ
Е/А	0,81±0,25	0,77±0,18	0,87±0,17 δ
АЛТ, Ед/л	27,8±31,9	28,7±35,1	27,2±10,7
АСТ, Ед/л	24,9±31,9	27,5±24,3	23,9±5,7
Креатинин, мкмоль/л	77,9±13,6	86,3±25,5*	81,3±13,4
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,8±17,9	70,7±14,8 *	76,9±13,8 δ
Потеря белка, г/сут	0,08±0,06	0,44±2,05	-

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий - p<0,05: \* - между больными РА без АГ и РА с АГ, § - между группами РА без АГ и АГ без РА, δ - между группами РА с АГ и АГ без РА

Больные РА с АГ были старше лиц с нормальным артериальным давлением. ИМТ у них был выше, чем у респондентов с РА без АГ, но сопоставим с группой сравнения. Сопутствующая при ревматоидном артрите АГ не сопровождалась увеличением уровня глюкозы при сопоставлении с нормотензивными больными, в то же время в группе сравнения глюкоза была выше, чем в обеих группах с РА. Присоединение АГ закономерно ассоциировалось со снижением фильтрационной функции почек, однако по уровню потери белка разница между двух групп с РА не была статистически значимой.

Несмотря на сопоставимость всех трех групп по уровню общего холестерина, среди коморбидных по АГ больных РА процент диагностики бляшек в каротидных артериях был выше, чем в двух других группах. Примечательно, что у нормотензивных пациентов с РА АСБ в брахиоцефальных артериях обнаруживались в 1,8 раз чаще, чем среди больных АГ без РА.

Также мы проанализировали типы ремоделирования ЛЖ во всех трех группах (рис. 3.6).

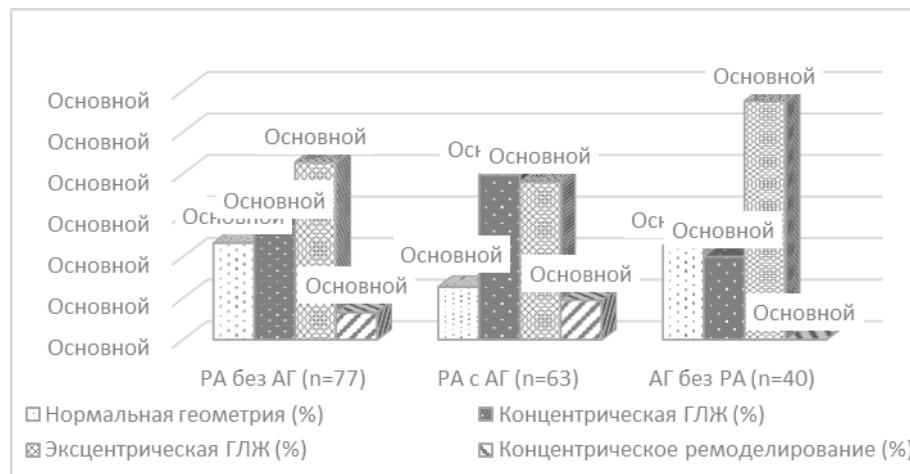


Рисунок 3.6 – Типы геометрии левого желудочка у нормотензивных и гипертензивных больных ревматоидным артритом и группы сравнения

Суммарная частота ГЛЖ (концентрической и эксцентрической) у нормотензивных пациентов с РА выявлялась так же часто, как и у больных

группы сравнения (70,1% и 77,5% соответственно). При этом частота нормальной геометрии ЛЖ в обеих группах была сопоставима, концентрическая ГЛЖ у больных с РА без АГ встречалась в 1,4 раза чаще, а эксцентрическая ГЛЖ – в 1,3 раза реже, чем в группе сравнения. В последней концентрического ремоделирования ЛЖ не выявлено, в то время как у нормотензивных больных РА она встречалась у 6,5%. У больных РА с сопутствующей артериальной гипертензией суммарная частота ГЛЖ выявлялась в 77,7 %. Сочетание с АГ у больных РА по нашим данным приводит к снижению частоты нормальной геометрии ЛЖ в 1,8 раза по сравнению с нормотензивными пациентами с РА, увеличению частоты концентрической ГЛЖ в 1,4 раза, при этом эксцентрическая ГЛЖ встречалась с сопоставимой частотой (42,8% у нормотензивных больных РА, 38% у гипертензивных).

Мы определили соотношение между числом концентрической и эксцентрической ГЛЖ в группах:

- в группе РА у больных без АГ соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ составила 1:1,57;
- в группе РА у больных с АГ - концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:0,96;
- в группе сравнения (АГ без РА) - концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:2,88.

Это демонстрирует, что, хотя концентрическая ГЛЖ у нормотензивных больных РА встречается реже, чем эксцентрическая, относительная ее частота среди выявленных ГЛЖ значимо выше, чем у больных группы сравнения, а при сочетании РА и АГ растет доля концентрической ГЛЖ, приводя к незначительному преобладанию над случаями эксцентрической ГЛЖ.

Учитывая данную картину, контроль уровня АД у больных ревматоидным артритом в отношении кардиоваскулярного риска даже более значим, чем у больных артериальной гипертензией.

Больные РА с концентрической ГЛЖ оказались достоверно старше, у них оказалась значимо ниже скорость клубочковой фильтрации, дебют

заболевания приходился на более поздний возраст, а доля больных с обнаруженными АСБ в сонных артериях была в 1,58 раза выше, чем у больных РА с эксцентрической ГЛЖ (табл. 3.6).

Таким образом, для больных РА характерна высокая частота ГЛЖ даже при отсутствии АГ, сопоставимая с больными АГ без РА. У пациентов с РА при присоединении АГ уменьшается частота нормальной геометрии ЛЖ и растет частота концентрической ГЛЖ, которая как по данным литературы, так и по результатам нашего исследования, ассоциируется с более высоким сердечно-сосудистым риском [329].

Таблица 3.6 – Клинические и инструментальные показатели у больных ревматоидным артритом с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка

Показатель	Эксцентрическая ГЛЖ (n=58)	Концентрическая ГЛЖ (n=45)
Возраст, лет	54,3±9,9	59,4±7,1*
Возраст дебюта РА, лет	44,6±11,4	49,6±10,2*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79,7±18,6	71,2±13,9*
ТКИМ, мм	0,76±0,1	0,79±0,07
АСБ, n (%)	31 (53,4)	38 (84,4) *

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). \* - статистическая значимость различий - p<0,05.

В ряде исследований авторы также отмечали, что присоединение АГ к РА сопровождалось значим приростом концентрической гипертрофии ЛЖ при сопоставлении с нормотензивными больными РА [36, 46, 168].

Любопытно, что в нашем исследовании у гипертензивных больных РА с гипертрофией ЛЖ серопозитивность по РФ достигала 100%, а у нормотензивных лиц с РА и с наличием ГЛЖ РФ-позитивны были 89%.

С целью изучения ассоциации между эхокардиографическими изменениями и атеросклерозом экстракраниальных отделов

брахиоцефальных артерий, как нормотензивные пациенты с РА, так и гипертензивные, а также больные из группы сравнения были разбиты на подгруппы без ГЛЖ и с ГЛЖ. Далее в подгруппах проанализирована частота атеросклеротических бляшек (рис. 3.7).

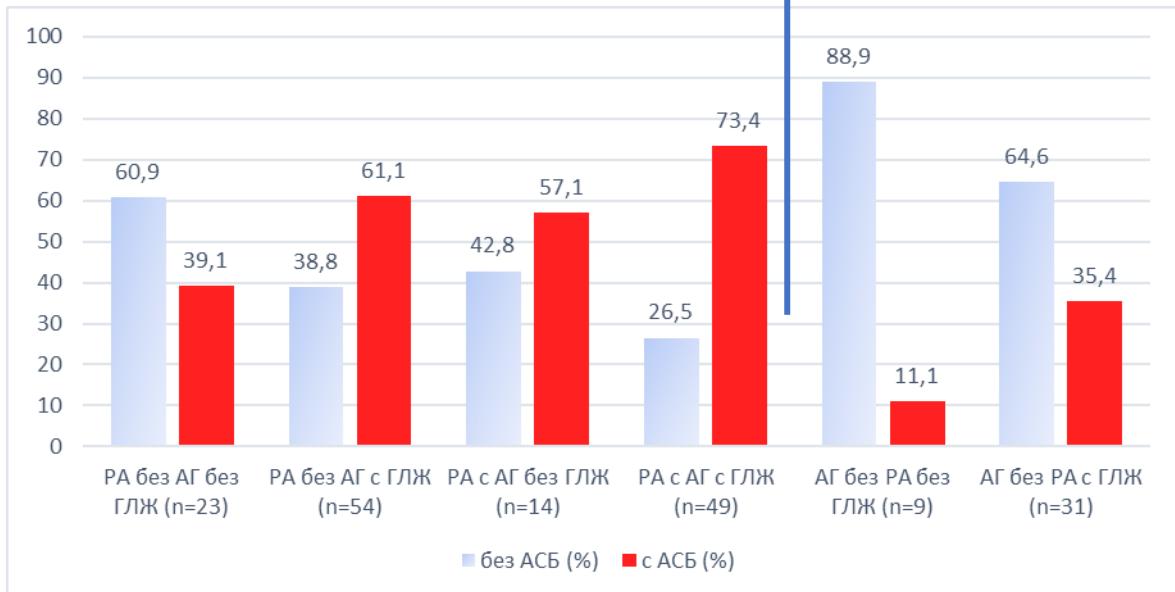


Рисунок 3.7 – Частота бляшек в каротидных артериях в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии левого желудочка

У больных РА даже при отсутствии АГ и ГЛЖ атеросклеротические бляшки выявлялись в 3,5 раза чаще, чем в группе сравнения без ГЛЖ и с сопоставимой частотой с больными в группе сравнения с ГЛЖ. В настоящее время признано, что АГ является независимым ФР атеросклероза [88]. По данным литературы РА также ассоциируется с ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза [310]. По сравнению с больными РА с нормальным АД в отсутствие ГЛЖ присоединение либо АГ, либо ГЛЖ сопровождалось увеличением доли лиц с АСБ в брахиоцефальных артериях в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Одновременное присутствие АГ и ГЛЖ при ревматоидном артрите сопровождалось ростом частоты АСБ в сонных артериях в 1,9 раз. Наряду с этим,

- у нормотензивных лиц с РА и с ГЛЖ частота атеросклеротических бляшек была в 5,5 раза выше, чем в группе сравнения без ГЛЖ и в 1,7 раз, чем в группе сравнения с ГЛЖ;
- у гипертензивных больных РА без ГЛЖ частота АСБ в сонных артериях была выше в 5,1 раз чем у больных группы сравнения без ГЛЖ и в 1,6 раза, чем у больных группы сравнения с наличием гипертрофии ЛЖ;
- среди пациентов с РА, у которых имелась и АГ, и ГЛЖ, частота АСБ в сонных артериях оказалась самой высокой и была в 6,6 раз выше, чем в группе сравнения без ГЛЖ и в 2 раза выше, чем в группе сравнения с ГЛЖ.

### **3.2.2. Особенности ремоделирования миокарда при ревматоидном артрите в зависимости от снижения фильтрационной функции почек**

По данным ряда авторов в настоящее время установлено, что в общей популяции снижение скорости клубочковой фильтрации негативно отражается на ремоделировании ЛЖ [100, 275]. У больных РА снижение фильтрационной функции почек также связывают с риском развития ССЗ. Van Sijl AM, Van den Oever IA, Peters MJ, et al. (2012 г.) в трехлетнем наблюдении за 353 пациентами с РА после поправки на традиционные факторы риска выявили, что снижение СКФ на 5 мл/мин было связано с 30% увеличением частоты сердечно-сосудистых событий [339].

В нашем исследовании при умеренном снижении функции почек (СКФ 60-89 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$ ) доля концентрической ГЛЖ среди выявленных случаев ГЛЖ у больных ревматоидным артритом увеличилась в 1,46 раза, а при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$  – в 1,8 раз по сравнению с больными РА с сохраненной функцией почек (рис. 3.8).

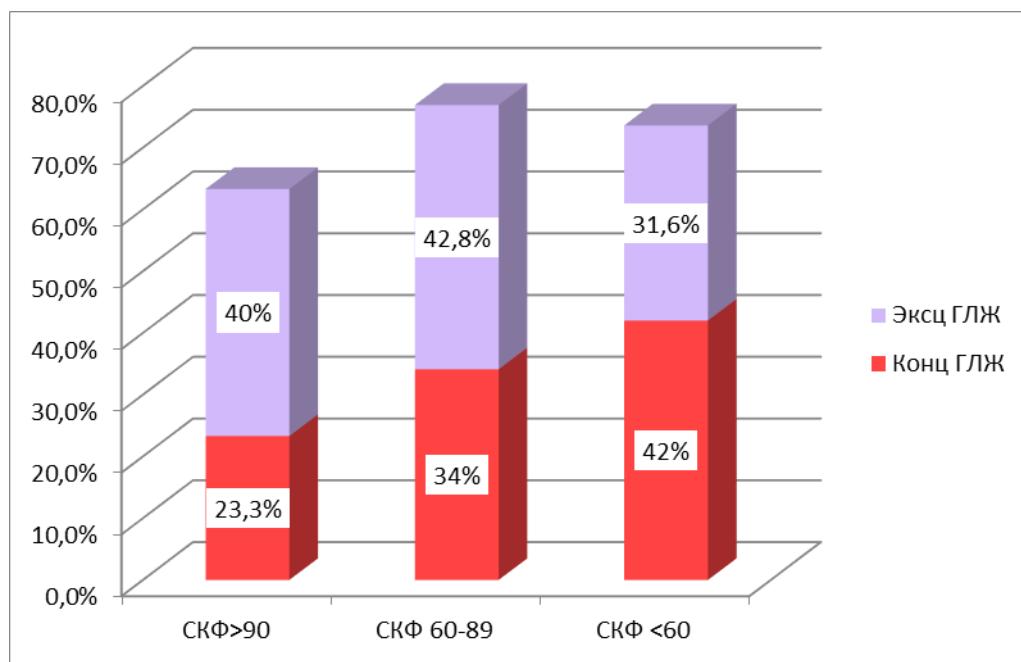


Рисунок 3.8 – Доля концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

В то же время в группе больных РА мы не обнаружили значимой взаимосвязи ИММЛЖ с СКФ (у мужчин  $r=0,03$ ,  $p=0,8$ , у женщин  $r=-0,15$ ,  $p=0,2$ ). Мы предположили, что причиной этого является наличие артериальной гипертензии у 45% больных, которая вносит неоспоримый вклад в развитие ГЛЖ. Чтобы эlimинировать влияния, которые вносятся артериальной гипертензией, корреляционная взаимосвязь между ИММЛЖ и скоростью клубочковой фильтрации была проанализирована у нормотензивных лиц женского пола с РА ( $n=59$ ), т.к. ИММЛЖ относится к параметрам, зависимым от пола, а количество мужчин в группе РА без АГ в нашем исследовании оказалось недостаточным. Корреляция оказалась отрицательной средней силы ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,049$ ). Учитывая это, изучена частота ГЛЖ у данных пациентов в зависимости от степени снижения СКФ (рис. 3.9).

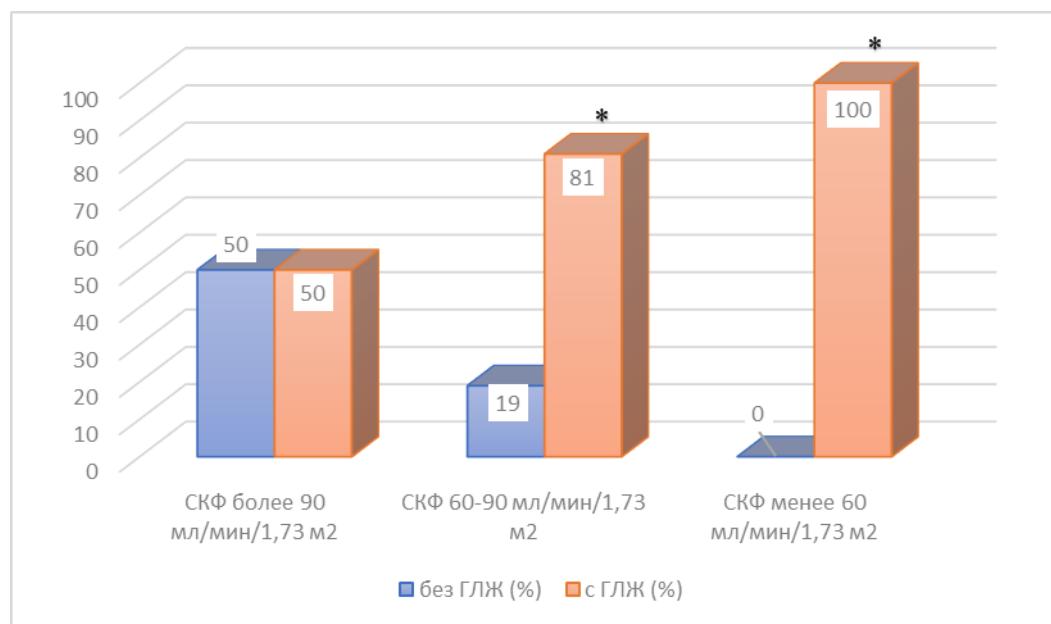


Рисунок 3.9 – Гипертрофия левого желудочка среди нормотензивных женщин с ревматоидным артритом в зависимости от уровня СКФ

\* $p<0,05$  при сопоставлении больных без ГЛЖ и с ГЛЖ

Установлено, что уменьшение СКФ сопровождалось ростом частоты пациентов с ГЛЖ. Так, у нормотензивных женщин с РА и нормальной СКФ она выявлялась в половине случаев, при умеренно сниженной СКФ отмечено ее увеличение в 1,6 раз, а при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ГЛЖ выявлялась уже в 100 % случаев.

Также среди женщин с РА без АГ изучена корреляционная взаимосвязь между ИММЛЖ и некоторыми параметрами, отражающими активность РА. Статистически значимые корреляции были с СОЭ ( $r=0,28$ ,  $p=0,001$ ) и индексом DAS28 ( $r=0,38$ ,  $p=0,01$ ). Таким образом, в нашем исследовании у больных РА в отсутствие АГ развитие ГЛЖ оказалось связано с такими показателями активности РА, как СОЭ и DAS28, а также со степенью снижения СКФ. В отдельных исследованиях также была установлена высокая частота гипертрофии левого желудочка у больных РА и выявлена связь ГЛЖ с факторами воспаления [188].

### 3.2.3. Серопозитивность по ревматоидному фактору, ее ассоциация с гипертрофией левого желудочка

Проанализировав распространенность гипертрофии ЛЖ у РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов, мы установили, что более, чем у половины серонегативных больных она не обнаруживалась, тогда, как серопозитивность по РФ сочеталась с ней в 81,9% (в общей когорте больных РА позитивность по РФ составляла 82,9%) (рис. 3.10).

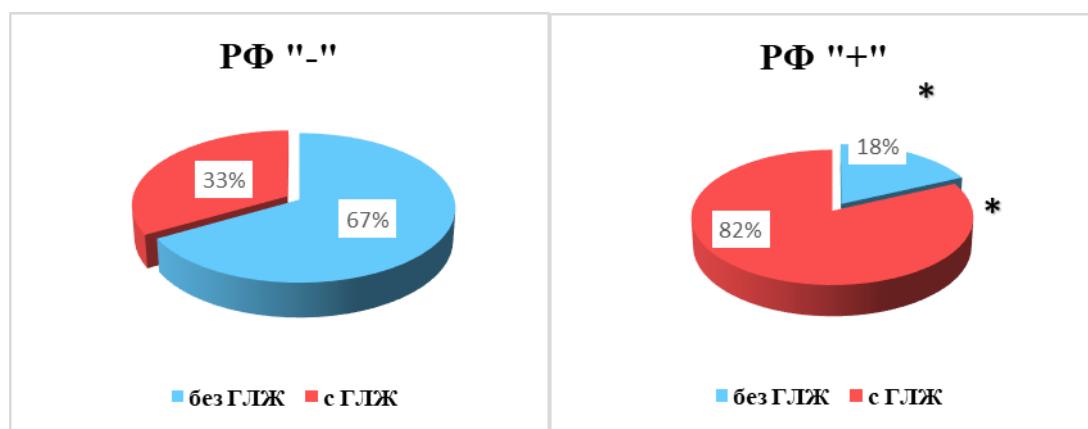


Рисунок 3.10 – Гипертрофия левого желудочка у РФ-негативных и РФ-позитивных больных

\*при  $p < 0,01$  при сравнении с серонегативными по РФ пациентами

В то же время абсолютные значения РФ у больных РА с ГЛЖ и без ГЛЖ были сопоставимы. Таким образом, среди пациентов с РА, включенных в настоящую работу, гипертрофия ЛЖ ассоциировалась с самим фактом серопозитивности по РФ (РФ более 30 Ед/мл по нормам нашей лаборатории на момент госпитализации или по данным предшествующей медицинской документации), но не с его уровнем (табл. 3.7).

Таблица 3.7 – Характеристика РФ-негативных и РФ-позитивных больных ревматоидным артритом

<b>Показатели</b>	<b>РФ-негативные (n=24)</b>		<b>РФ-позитивные (n=116)</b>	
	чел (%)	РФ, Ед/мл	чел (%)	РФ, Ед/мл
РА без ГЛЖ	16 (66,7%)	6,5 [2; 11,9]	21 (18,1%) *	230 [112; 258] *
РА с ГЛЖ	8 (33,3%)	11,6 [8,1; 11,2]	95 (81,9%) *	156 [65; 379] *

**Примечание:** Значения РФ представлены в виде медианы и 25, 75 квартилей. Статистическая значимость различий между РФ-негативными и РФ-позитивными пациентами: \* - p<0,05

Известно, что РФ-позитивность при РА связана с повышением сердечно-сосудистого риска и смертности от общих причин [144, 229]. Примечательно, что согласно литературным источникам, эта ассоциация прослеживается даже у людей без РА [186]. В связи с этим мы оценили корреляционные связи РФ среди серонегативных и серопозитивных пациентов. Значимых корреляций среди первых нами не было найдено, среди вторых обнаружена обратная взаимосвязь с фракцией выброса ( $r=-0,37$ ,  $p=0,001$ ). Учитывая это, мы сравнили больных с умеренным (до 3 норм согласно классификационным критериям РА [197]) и выраженным повышением РФ (более 3 норм), однако значимых различий не обнаружили. В связи с этим нами предпринята попытка оценить различия между пациентами с еще более выраженным повышением РФ – более 300 Ед/мл и менее 300 Ед/мл (табл. 3.8).

Как видно из таблицы, пациенты с РФ более 300 Ед/мл имели большую активность заболевания, а также более выраженные изменения со стороны сердца: больший ИММЛЖ, и, несмотря на нормальные средние значения ФВ среди этих пациентов, она была значимо ниже, чем у больных РА с РФ <300 Ед/мл.

Таблица 3.8 – Клиническая характеристика РФ-позитивных больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня РФ

Показатели	РФ<300 Ед/мл (n=80)	РФ≥ 300 Ед/мл (n=36)	Значение р
МЖП, мм	9,8±1	10,3±1,8	0,1
ЗСЛЖ, мм	9,8±0,9	10,2±1,4	0,2
КДР, мм	48,1±2,9	48,9±4,2	0,4
иКДР, см/м <sup>2</sup>	2,7±0,3	2,8±0,3	0,5
КСР	31,6±2,6	33,9	<b>0,003</b>
КСО	38,2±8	47,5±9,8	<b>0,003</b>
КДО	109,2±16,2	118,8±19,8	0,1
ММЛЖ, г	201±37,6	220,5±57	0,08
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	112,5±17,7	122,5±25,3	<b>0,02</b>
ОТС, см	0,4±0,04	0,4±0,05	0,42
V ЛПр, мл	33,9±6,6	37,2±11,4	0,1
ФВ, %	63,7±3,8	59,5±4,2	<b>0,0002</b>
E/A	0,8±0,2	0,75±0,1	0,4
ГЛЖ, чел (%)	65 (81,2)	30 (83,3)	0,39
Эксцентрическая ГЛЖ, чел (%)	43 (66,2)	13 (43,3)	<b>0,018</b>
Концентрическая ГЛЖ, чел (%)	22 (33,8)	17 (56,7)	<b>0,018</b>
СОЭ, мм/ч	34,7±17,1	35,6±16,5	0,5
ВАШ, мм	55,7±18,5	60,8±12,4	0,1
ЧБС	13±6,9	18,3±5,2	<b>0,0005</b>
ЧПС	5,8±6,9	8,3±5,8	0,09
DAS 28, баллы	5,6±1,1	6,3±0,7	<b>0,004</b>

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), доли приведены в %

При сопоставимой общей частоте случаев ГЛЖ у больных РА с РФ≥ 300 Ед/мл соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ - 1: 0,76, а среди больных РА с РФ <300 Ед/мл соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ – 1:1,96. То есть у серопозитивных больных РА с РФ≥ 300 Ед/мл растет относительное число

концентрической ГЛЖ по отношению к эксцентрической при сравнении с пациентами с РФ <300 Ед/мл.

### 3.3. Атеросклеротическое поражение сонных артерий при ревматоидном артите

При ультразвуковом исследовании сонных артерий оценивалось наличие АСБ, которые у больных РА в нашем исследовании обнаруживались в 2,04 раза чаще, чем среди лиц с АГ без РА (рис. 3.11).

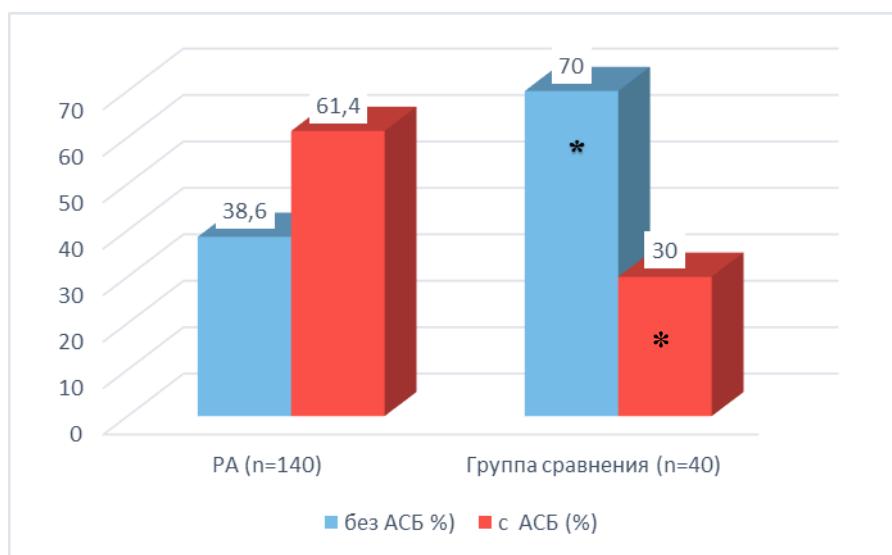


Рисунок 3.11 – АСБ в каротидных артериях у больных РА и группе сравнения

\* p<0,05 при сопоставлении больных РА и группы сравнения

Пациенты в группе наблюдения и сравнения были распределены на подгруппы: с наличием АСБ в сонных артериях и без них (табл. 3.9). Пациенты с АСБ в обеих группах были достоверно старше, чем без АСБ. У больных с РА без АСБ ИМТ оказался значимо ниже, чем у всех остальных пациентов, а у наблюдавших с РА и с АСБ данный индекс был сопоставим с большими группами сравнения без АСБ, но ниже, чем у пациентов группы сравнения с АСБ. В группе больных АГ без РА с АСБ и без АСБ уровень глюкозы был значимо выше, чем у больных с РА. Больные РА без АСБ и с

АСБ по этому критерию были сопоставимы. ОХС у больных РА как с АСБ, так и без них был сопоставим, но значимо меньше, чем у пациентов группы сравнения с АСБ. Имелись различия и по уровню протеинурии – наличие АСБ ассоциировалось с большей потерей белка с мочой у больных с РА.

Таблица 3.9 – Характеристика больных без АСБ и с АСБ в сонных артериях в группах с ревматоидным артритом и сравнения

Параметры	РА (n=140)		АГ без РА (n=40)	
	без АСБ (n=54)	с АСБ (n=86)	без АСБ (n=28)	с АСБ (n=12)
Мужчины, чел. (%)	3 (12%)	22 (88%)*	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Женщины, чел. (%)	51 (44,3%)	64 (55,6%)*	23 (71,8%)	9 (28,1%)
Возраст, лет	48,3±11,9	57,8±7,4*	51,7±7,06\$	60,5±5,08#
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,8±4,9	28,1±4,9*	29,1±4,6§	30,8±3,17#
Холестерин, ммоль/л	5,2±1,08	5,6±1,03	5,5±0,94	6,06±0,85#&
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,94	4,9±0,8\$	5,6±0,57§	5,7±0,67#&
СОЭ, мм/ч	32,3±17,1	34,2±17,1\$	20,1±8,07§	20,2±8,6#&
КИМ, мм	0,72±0,08	0,79±0,07*	0,65±0,06§\$	0,75±0,12#
Креатинин, мкмоль/л	78,3±13,3	82,7±28,1	81,4±11,8	81,1±17
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79,6±19,5	75,3±17,8	76,6±13,6	77,5±14,9
Протеинурия, г/л	0,06±0,04	0,18±0,48*	-	-
РФ, Ед/мл	265±444	226±255	-	-
РФ (-), чел. (%)	13 (54,2)	11 (45,8)	-	-
РФ (+), чел. (%)	41 (35,3)	75 (64,6) *	-	-

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: \* - p < 0,05 – сопоставление больных РА без АСБ и РА с АСБ, # - РА без АСБ и группа сравнения с АСБ, § - РА без АСБ и группа сравнения без АСБ, \$ - РА с АСБ и группа сравнения без АСБ, & - РА с АСБ и группа сравнения с АСБ.

У 30,7% (n=43) больных РА АСБ наряду с сонными артериями обнаруживались и в брюшном отделе аорты. В группе сравнения такое сочетания выявлялось в 10%. Надо отметить, что у пациентов с РА гемодинамически значимых стенозов в брахиоцефальных артериях не обнаружено (максимально до 52%).

Толщина КИМ сонных артерий в общей когорте больных составила РА  $0,76 \pm 0,09$  мм, что значительно больше, чем в группе сравнения ( $0,68 \pm 0,09$ ). В обеих группах толщина КИМ сонных артерий имела положительную корреляционную связь средней силы с возрастом, ИМТ и рядом других показателей (рис. 3.12).

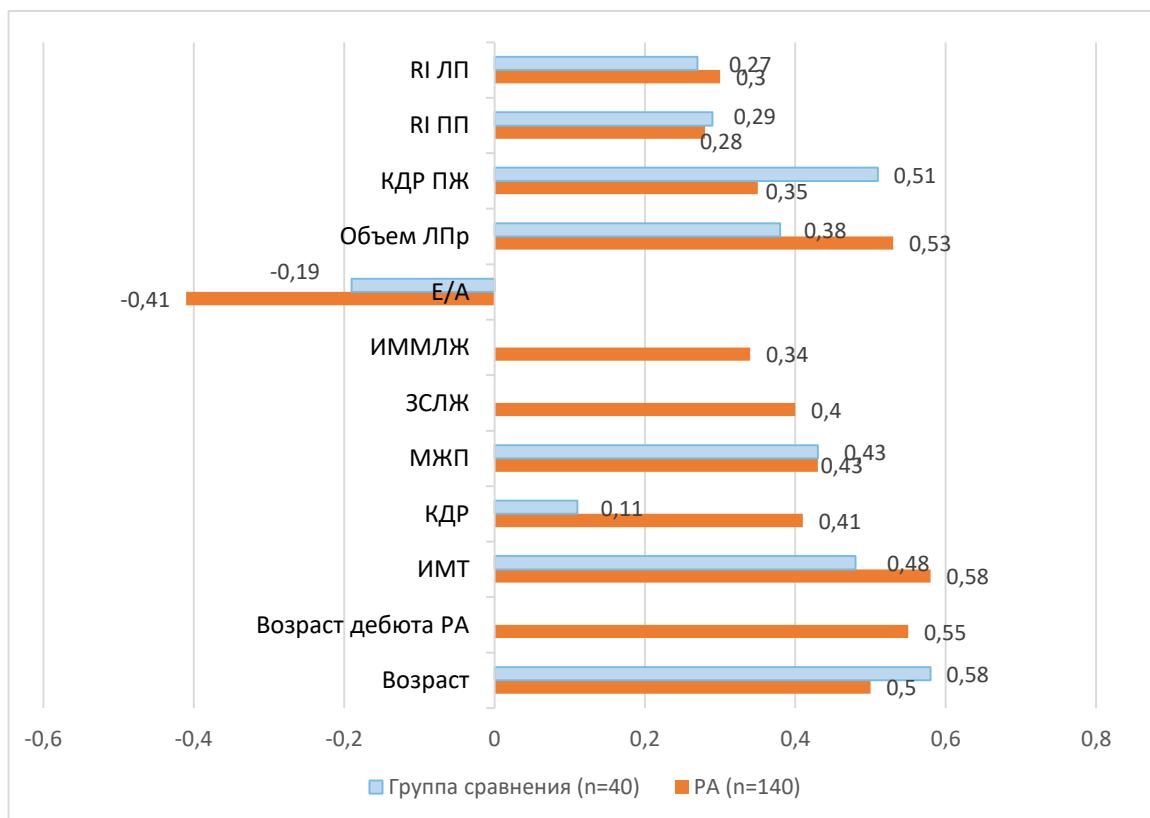


Рисунок 3.12 – Корреляции ТКИМ в группах РА и сравнения

В обеих группах обнаружена прямая связь с морфометрическими показателями сердца. В группе больных РА взаимосвязь толщина КИМ в большей степени выражена с размерами полости и стенок ЛЖ и ЛПр и обратно коррелировала с показателями, характеризующими ДДЛЖ, а в группе сравнения – с толщиной МЖП, размерами ЛПр и ПЖ. В обеих группах регистрировалась значимая прямая зависимость между ТКИМ и индексами резистентности в почечных артериях. Дополнительно в группе наблюдения отмечена прямая корреляция с возрастом начала РА ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ).

### 3.3.1. Влияние основных традиционных факторов сердечно-сосудистого риска на выраженность атеросклеротического процесса в сонных артериях

Учитывая наличие прямой взаимосвязи между возрастом и ТКИМ в обеих группах, для ее более подробной оценки пациенты с РА и АГ без РА распределены по возрасту на 3 подгруппы согласно классификации ВОЗ: с 18 до 44, от 45 до 59 и старше 60 лет (рис.3.13).

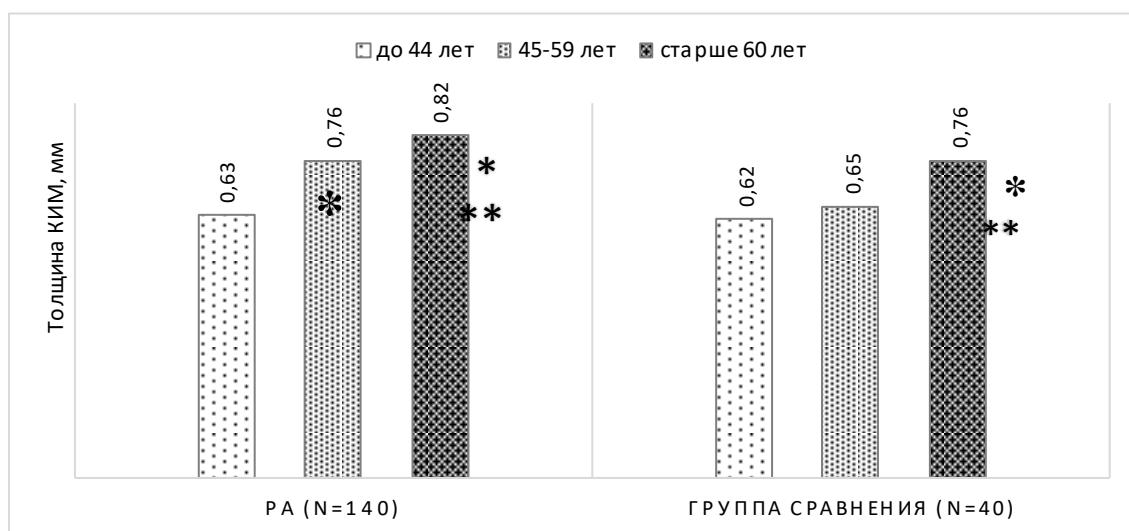


Рисунок 3.13 – Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий в зависимости от возраста в группе с ревматоидным артритом и сравнения

\* $p<0,05$  при сравнении с больными до 44 лет, \*\*  $p<0,05$  при сравнении с больными от 45 до 59 лет

Имелись статистически значимые различия ТКИМ между всеми возрастными группами РА. В группе сравнения также отмечалось утолщение КИМ с возрастом, однако между лицами до 44 лет и больными среднего возраста значимых отличий не зафиксировано, различия обнаруживались лишь между пациентами старше 60 лет с больными молодого и среднего возрастов. До 44 лет у больных РА и в группе сравнения ТКИМ была сопоставима. Однако, в отличие от группы сравнения, у больных РА уже в

в возрасте 45-59 лет ТКИМ увеличивалась на 20,6% (различия были значимыми) и продолжила прирост у лиц старше 60 лет. Таким образом, если у больных в группе сравнения значимое утолщение КИМ сонных артерий появлялось после 60 лет, то у пациентов с РА значительно раньше – после 45 лет.

Учитывая различия ТКИМ в группах до 44, от 45 до 59 и старше 60 лет, а также ее значимый прирост у больных РА с 45 лет, в отличие от пациентов из группы сравнения, у которых этот порог начинался с 60 лет (рис. 3.13), проанализирована частота бляшек в каротидных артериях в аналогичных возрастных группах (рис. 3.14).

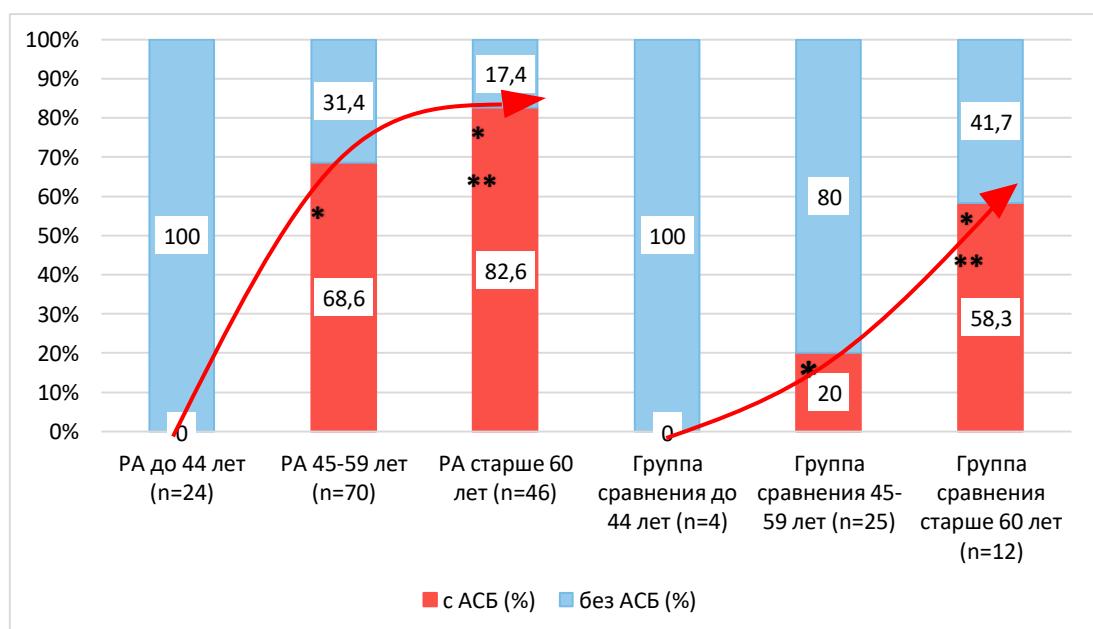


Рисунок 3.14 – АСБ в сонных артериях в группе с ревматоидным артритом и сравнения в зависимости от возраста

\* $p<0,05$  при сравнении с больными до 45 лет, \*\* - с больными 45-59 лет

Как в группе наблюдения, так и группе сравнения до 44 лет АСБ в сонных артериях не обнаруживались. Однако, у лиц с РА, начиная уже с 45 лет отмечался выраженный прирост частоты АСБ, которые встречались более чем у половины респондентов (68,6%), что было в 3,43 раза больше, чем в группе сравнения в соответствующей возрастной когорте. В группе же

сравнения значимый рост доли больных с АСБ отмечался у лиц старше 60 лет, у которых АСБ встречались в 2,9 раза чаще, чем у больных среднего возраста.

Связь атеросклероза и ожирения достаточно хорошо изучена как в общей популяции, так и при АГ. Значительная роль при этом отводится гиперхолестеринемии, нарушениям липидного профиля, инсулинерезистентности, повышению уровня глюкозы в крови, а также свойственным ожирению и артериальной гипертензии факторам сосудистого и системного воспаления [193, 304, 340].

Ожирение у больных РА имеет свои особенности как, собственно, по своим структурным и метаболическим нарушениям, так и по атерогенному влиянию. Для больных РА характерно наряду с увеличением массы жировой ткани – развитие саркопении на фоне хронического аутоиммунного воспаления и прогрессирующей гиподинамии. Все это выступает предиктором быстрого и более раннего прогressирования атеросклеротического поражения сосудов. По мнению Adawi M. et.all (2019) ревматоидный артрит может служить моделью ускоренного развития атеросклероза [64].

ТКИМ в группе РА была значимо выше, чем у лиц группы сравнения как в целом по группе, так и в подгруппах в зависимости от ИМТ (табл. 3.).

Таблица 3.10 – Толщина комплекса интима-медиа у больных ревматоидным артритом и в группе сравнения в зависимости от ИМТ

Показатели	РА (n=140)	АГ без РА (n=40)
ТКИМ, мм	0,76±0,09	0,68±0,09*
ТКИМ при ИМТ $\leq 24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ , мм	0,7±0,09	0,6±0,07*
ТКИМ при ИМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ , мм	0,78±0,05	0,64±0,04*
ТКИМ при ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ , мм	0,82±0,07	0,72±0,1*

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: \* -  $p < 0,05$  – сопоставление больных РА и группы сравнения

По сравнению с пациентами с нормальной массой тела при РА толщина КИМ значительно увеличивалась и при предожирении ( $p<0,001$ ), и ожирении ( $p<0,001$ ), а в группе сравнения – лишь при ожирении ( $p=0,02$ ).

Взаимосвязь частоты АСБ в сонных артериях в зависимости от ИМТ в группах наблюдения и сравнения имела схожую с ТКИМ картину (рис. 3.15).

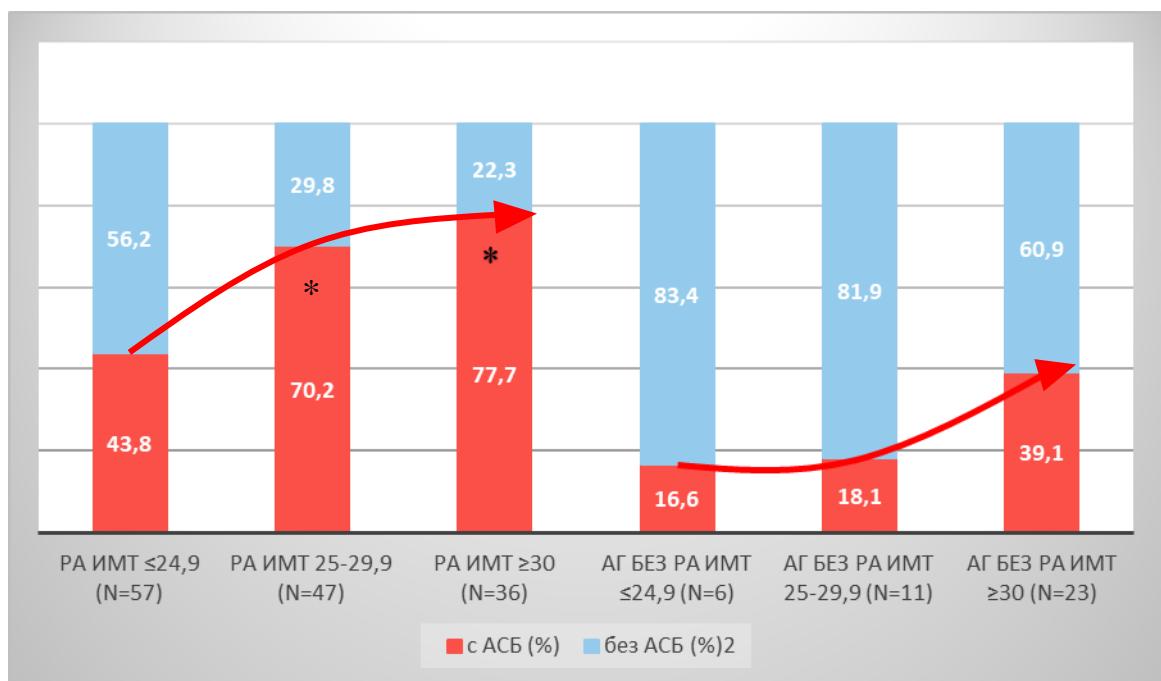


Рисунок 3.15 – Частота бляшек в каротидных артериях в группах с ревматоидным артритом и сравнения в зависимости от ИМТ

\* $p<0,05$  при сравнении с больными с нормальным ИМТ

Обнаружено, что при РА уже повышенная масса тела приводит к значимому росту доли больных с бляшками в каротидных артериях (в 1,6 раз) по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ ( $p=0,0031$ ). В группе сравнения картина оказалась иной: частота АСБ в сонных артериях при ИМТ менее  $25 \text{ кг}/\text{м}^2$  и ИМТ  $25-29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  была сопоставима (увеличение на 9% при предожирении), и увеличивалось только при ожирении: в 2,3 и в 2,16 раза при сопоставлении с лицами с нормальной и избыточной массой тела соответственно (однако, из-за малочисленности групп статистической значимости не достигала).

Кроме этого, АСБ в сонных артериях у больных РА выявлялись чаще, чем у пациентов с АГ без РА при всех типах телосложения: в 2,75 раза при ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>; в 3,88 раза – у лиц с предожирением и в 1,98 раза – при ожирении.

Таким образом, в нашем исследовании ревматоидный артрит значимо чаще сочетался с атеросклерозом каротидных артерий при всех типах телосложения при сопоставлении с группой сравнения, а значительный вклад в этот процесс у лиц с РА вносит не только ожирение, как у лиц с АГ без РА, но и предожирение.

На рисунке 3.16 показано, что значительное влияние на частоту АСБ в группе с РА оказывала гендерная принадлежность. В группе больных РА у мужчин АСБ в сонных артериях регистрировались достоверно чаще – в 1,6 раза, чем у женщин с РА. Значимых гендерных различий по этому параметру в группе сравнения не зафиксировано, что, возможно, было связано с малочисленностью мужчин в этой группе.

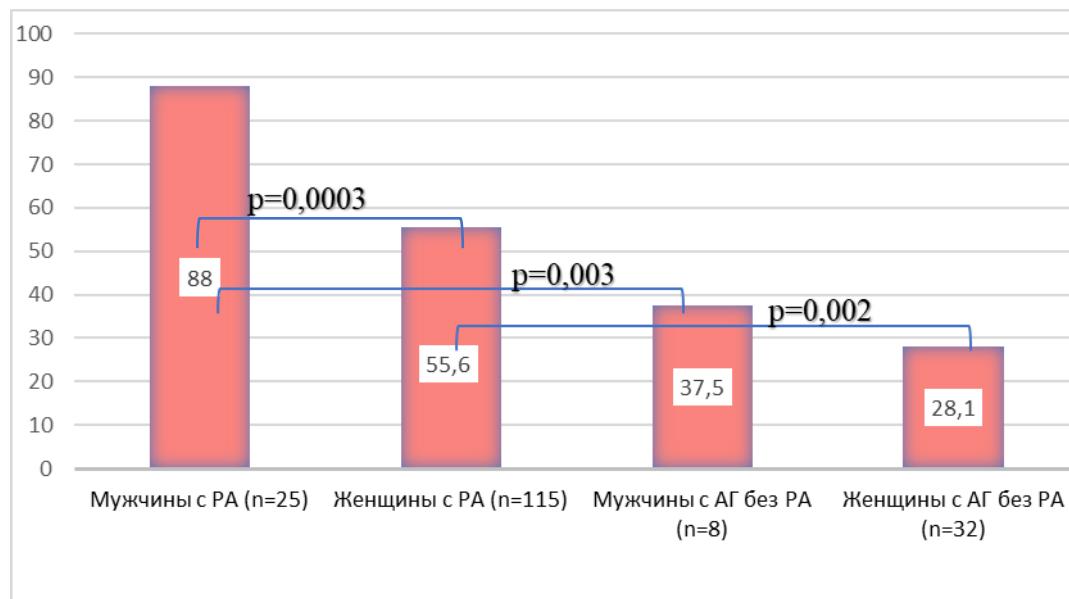


Рисунок 3.16 – Частота бляшек в каротидных артериях среди мужчин и женщин в группах с ревматоидным артритом и сравнения

\* $p<0,05$  при сравнении мужчин и женщин внутри групп, \*\*  $p<0,05$  при сравнении

При этом у мужчин с РА бляшки в сонных артериях обнаружены в 2,3 и в 3,1 раза чаще, чем у мужчин и женщин в группе сравнения

соответственно. Несмотря на меньшую частоту АСБ среди женщин с РА, она все же была значимо выше, чем у мужчин и у женщин в группе сравнения: в 1,48 и 1,98 раза соответственно.

Учитывая наличие в нашем исследовании у 45% больных РА артериальной гипертензии, мы также оценили у какого процента среди нормотензивных и гипертензивных больных РА имелись АСБ в брахиоцефальных артериях (рис. 3.17).

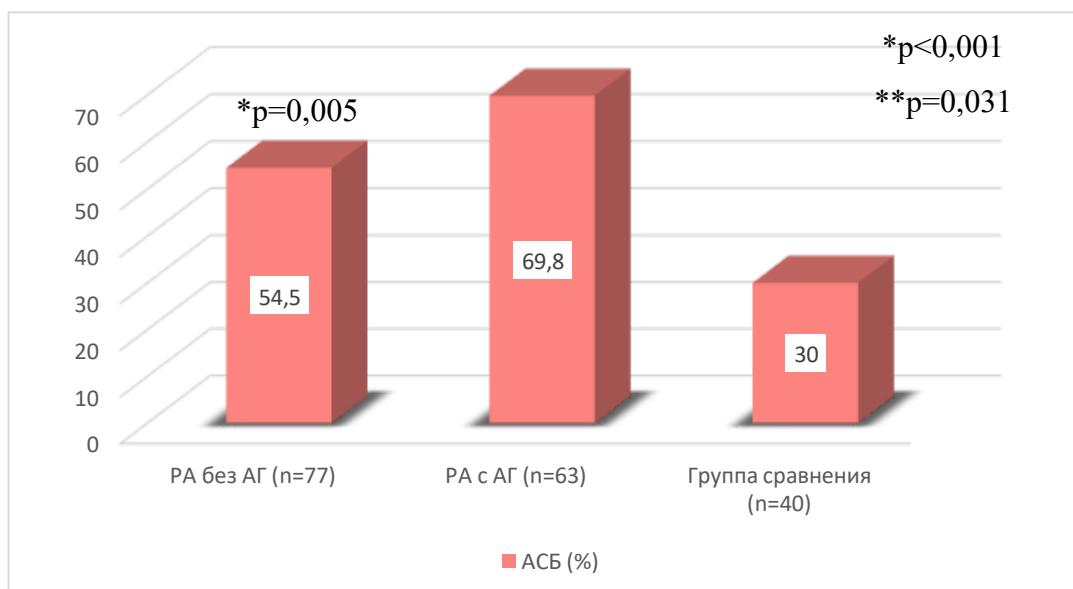


Рисунок 3.17 – Частота бляшек в каротидных артериях у нормотензивных и гипертензивных больных ревматоидным артритом и группе сравнения

\* - значение р при сопоставлении с группой сравнения, \*\* - значение р при сравнении нормотензивных и гипертензивных больных РА

Среди нормотензивных пациентов с РА АСБ обнаруживались у каждого второго (54,5%), их частота была в 1,8 раза выше, чем у больных группы сравнения. Присоединение АГ к РА в нашем исследовании сочеталось с увеличением частоты бляшек в 1,3 раза при сравнении с нормотензивными пациентами с РА, что было в 2,3 раза больше, чем в группе сравнения.

Во многих работах исследуется роль ХБП в развитии атеросклероза. Установлено, что снижение функции почек является фактором риска ССЗ, приводит к дислипидемии, связано с субклиническим атеросклерозом,

независимо от классических факторов риска ССЗ, эти влияния по силе воздействия сопоставимы с сахарным диабетом [166, 320]. В свете этих данных и установленного влияния ревматоидного артрита на быстрое развитие атеросклероза, вероятно, снижение функции почек у больных РА усугубляет его атерогенное влияние на сосуды.

Так Dessein P.H. et al. (2015) обнаружили независимую связь между снижением скорости клубочковой фильтрации и атеросклерозом каротидных артерий у пациентов с РА [198].

Но таких работ в доступной литературе крайне мало. Мы исследовали связь атеросклероза сонных артерий у больных РА и АГ без РА в зависимости от степени снижения СКФ.

При изучении фильтрационной функции почек оказалось, что и в группе больных РА, и в группе сравнения показатели креатинина крови и СКФ у пациентов с АСБ в каротидных артериях и без них были сопоставимы. Тем не менее мы изучили распределение частоты бляшек в сонных артериях в обеих группах при различных значениях СКФ (рис. 3.18).

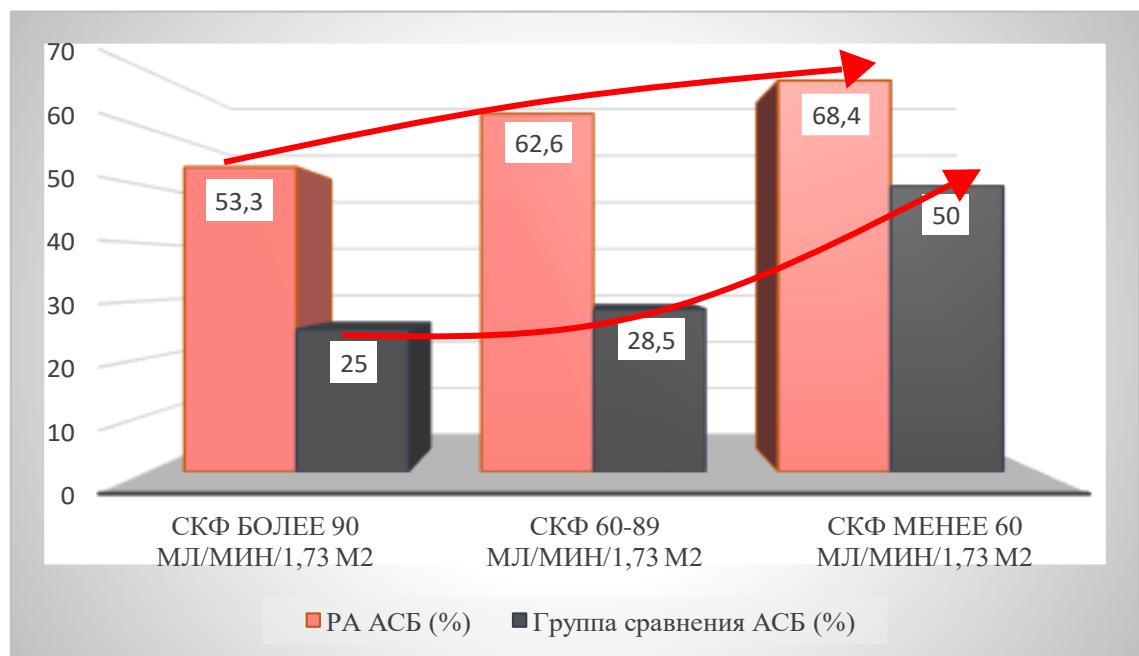


Рисунок 3.18 – Частота атеросклеротических бляшек сонных артериях в группе с ревматоидным артритом и сравнения в зависимости от уровня СКФ

Среди больных группы сравнения частота АСБ у лиц с оптимальной и умеренно сниженной клубочковой фильтрацией была сопоставима, а при уменьшении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, значимо повышалась в 2 и в 1,75 раз соответственно. В то же время в группе с РА прирост частоты АСБ по мере снижения СКФ имел линейный характер, начиная уже с умеренно сниженной СКФ, где доля больных с АСБ в сонных артериях выросла на 17,4%, а при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – на 28% (по сравнению с больными РА с нормальной СКФ). У больных РА даже при нормальной и умеренно сниженной фильтрационной функции почек отмечалась высокая частота АСБ, которая была в 2,2 раза выше, чем у больных АГ без РА в сопоставимых по СКФ группах. Этот разрыв уменьшался только среди лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у больных РА был в 1,4 раза больше, чем в группе сравнения.

Таким образом, в нашем исследовании прирост частоты атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях обнаруживался уже на стадии умеренного снижения фильтрационной функции почек, тогда как в группе сравнения значимое увеличение частоты АСБ отмечалось при выраженным снижении СКФ.

В настоящее время известно, что протеинурия наряду со снижением СКФ является ФР ССЗ [327]. В связи с этим мы оценили ее вклад в развитие атеросклероза среди пациентов с РА. Обнаружено, что у больных в нашем исследовании суточная потеря белка 0,1 г/сут и более являлась пороговым уровнем, выше которого наблюдался значимый прирост частоты АСБ в сонных артериях (рис. 3.19). Так, при потере белка 0,1 г/сут и более частота АСБ увеличивалась в 1,47 раз при сопоставлении с лицами со значением этого показателя менее 0,1 г/сут. Стоит также заметить, что сформированные группы по возрасту, ИМТ, длительности заболевания и частоте АГ между собой не различались.

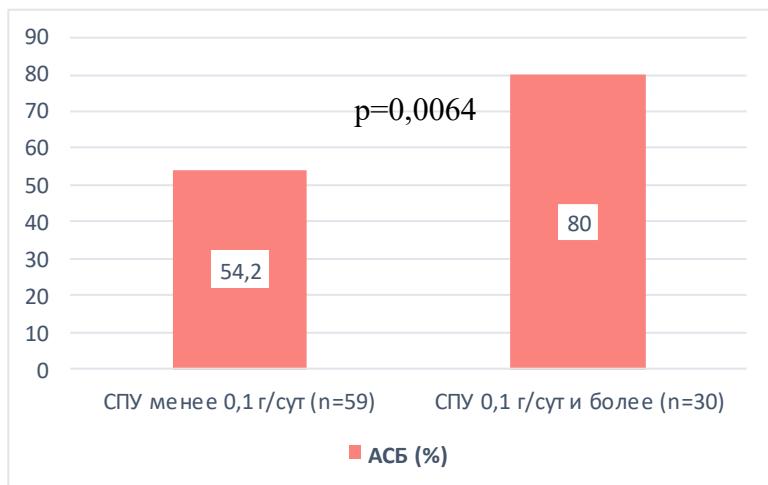


Рисунок 3.19 – Частота бляшек в сонных артериях у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня суточной протеинурии

Свой вклад в развитие атеросклероза вносит и патология печени. В ряде исследований установлена прямая связь частоты атеросклеротического поражения артерий не только с безалкогольной жировой дистрофией печени, но и с уровнем печеночных ферментов [78, 83]. Учитывая указания в литературе на наличие связи между стеатогепатитом и атеросклерозом [69], нами проанализирована частота АСБ у больных РА и АГ без РА в зависимости от уровня трансаминаз (рис. 3.20).

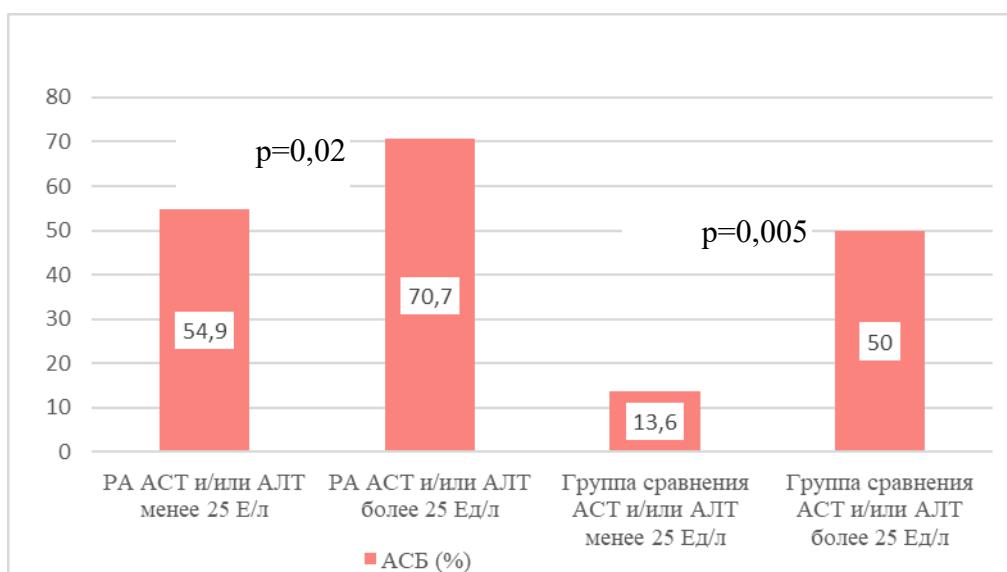


Рисунок 3.20 – Частота бляшек в сонных артериях в группах с ревматоидным артритом и сравнения в зависимости от уровня АСТ и АЛТ

Оказалось, что у больных ревматоидным артритом АСТ и/или АЛТ более 25 Ед/л были связаны с приростом частоты АСБ в 1,3 раза (рис. 3.20). В группе сравнения в нашем исследовании это влияние оказалось еще больше – увеличение в 2,68 раза, вероятно, данный факт связан с большей распространенностью стеатогепатоза у больных с АГ.

### 3.3.2. Связь параметров, характеризующих ревматологический статус, с атеросклерозом в брахиоцефальных артериях

РФ-позитивность в нашей работе сочеталась с большей частотой атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях – у серопозитивных пациентов АСБ выявлялись в 1,4 раза чаще, чем у серонегативных (рис. 3.21).

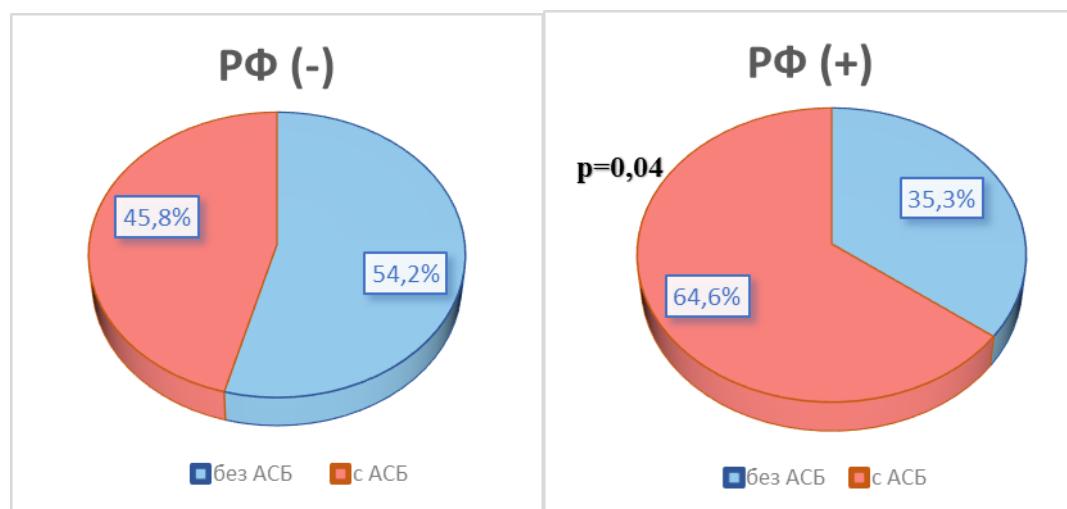


Рисунок 3.21 – Частота бляшек в брахиоцефальных артериях у больных РФ (-) и РФ (+)

При этом лица без АСБ и с наличием АСБ по уровню абсолютных значений РФ статистически значимо не различались между собой (табл. 3.8).

В результате анализа взаимосвязи АСБ в сонных артериях с рядом параметров, характеризующих активность РА, значимых корреляций не было обнаружено. Также не было выявлено разницы по частоте АСБ у пациентов с разной степенью активности РА, выраженной индексом DAS 28. В то же

время нами установлено, что при наличии 20 и более болезненных суставов частота АСБ в брахиоцефальных артериях была в 1,3 раза больше, чем у пациентов с менее 20 болезненными суставами (рис. 3.22).

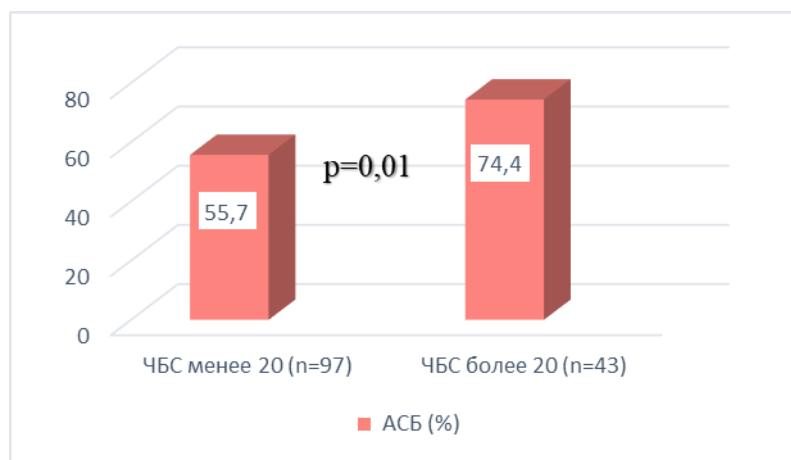


Рисунок 3.22 – Частота бляшек в каротидных артериях у больных ревматоидным артритом в зависимости от числа болезненных суставов

Известно, что прием глюкокортикоидных гормонов может сопровождаться атерогенными изменениями в липидограмме, что в свою очередь ассоциируется с повышенным риском развития атеросклероза. В нашем исследовании у пациентов, принимающих глюкокортикоиды, было отмечено увеличение частоты АСБ в брахиоцефальных артериях 1,4 раза при сравнении с больными, не получающими гормональной терапии (рис. 3.23).

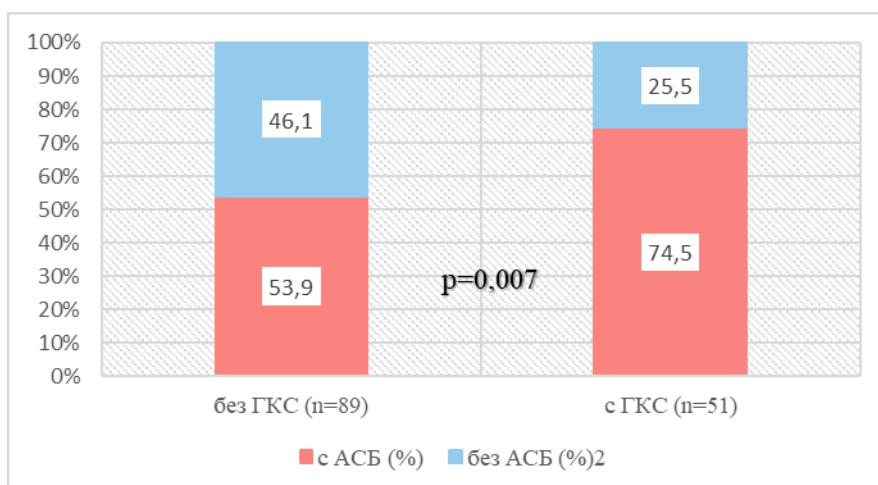


Рисунок 3.23 – Частота атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях у больных ревматоидным артритом без ГКС-терапии и с ГКС-терапией

Также проанализирована частота АСБ в сонных артериях у больных РА в зависимости от наличия инвалидности (табл. 3.11). Среди пациентов без инвалидности и с 3 группой частота АСБ в сонных артериях была сопоставима и, несмотря на отсутствие значимых различий между группами по толщине КИМ и уровню ОХС, увеличивалась у больных со 2 группой инвалидности в 1,25 и 1,4 раза соответственно.

Таблица 3.11 – Лабораторно-инструментальные показатели больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия и группы инвалидности

Показатели	Без инвалидности	3 группа инвалидности	2 группа инвалидности
АСБ, %	57,8%	53,3%	72,7%*§
ТКИМ, мм	0,74±0,08	0,75±0,1	0,77±0,09
ОХС, ммоль/л	5,3±1,4	5,2±1,2	5,8±1,9

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: \* -  $p < 0,05$  – сопоставление больных без инвалидности с пациентами со 2 группой инвалидности, § - больных с 3 и 2 группой инвалидности.

Эти различия, возможно, ассоциированы не только с более агрессивным и длительным течением основного заболевания у данной категории больных, но и более выраженными функциональными ограничениями, что обычно сопровождается снижением физической активности, рассматриваемым как дополнительным ФР атеросклероза [153].

У ряда авторов имеются указания на то, что у лиц с началом РА после 60 лет есть некоторые особенности течения и прогноза РА. В то время, как у лиц молодого возраста РА чаще встречается у женщин, при дебюте РА в пожилом возрасте, мужчины и женщины болеют РА с одинаковой частотой. Среди особенностей также отмечается, что течение РА в этом возрасте характеризуется меньшей агрессивностью, но в то же время большей частотой сопутствующей патологии [40, 145, 325].

Принимая во внимание вышеуказанное, а также собственные данные, согласно которым имелась прямая корреляция между ТИМ и возрастом

дебюта РА ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ), и то, что ТИМ значимо увеличивалась начиная с возрастной группы старше 45 лет, в отличие от группы сравнения, где это происходило в возрасте старше 60 лет, а также значимый прирост частоты АСБ после 45 лет у пациентов с РА (в группе сравнения это отмечалось у больных старше 60 лет), мы проанализировали особенности атеросклероза сонных артерий у больных с началом РА в возрасте до 45 и старше 45 лет.

С этой целью больные были распределены на две группы: с дебютом РА до 45 лет ( $n=59$ ) и после 45 лет ( $n=81$ ). Пациенты во второй группе оказались старше, чем в первой ( $59,6\pm6,6$  и  $45,7\pm11,2$  лет соответственно). Известно, что с возрастом частота ССЗ увеличивается, поэтому, с целью нивелирования влияний, определяемых возрастом, в обеих группах мы выделили больных от 45 до 65 лет, благодаря чему различия в возрасте между группами были нивелированы ( $54,4\pm6,1$  и  $56,1\pm4,3$  года соответственно). В результате этого в первой группе осталось 30, а во второй 56 пациентов (табл. 3.12).

Таблица 3.12 – Клинико-лабораторные показатели больных с началом ревматоидного артрита до 45 лет и после 45 лет (среди лиц от 45 до 65 лет)

Показатель	Начало РА до 45 лет ( $n=30$ )	Начало РА после 45 лет ( $n=56$ )
Средний возраст, лет	$54,4\pm6,1$	$56,1\pm4,3$
Женщины, чел.	26 (86,6%)	42 (75%)
Мужчины, чел.	4 (13,3%)	14 (25%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,5\pm4,4$	$28\pm4,7^*$
Возраст дебюта РА, лет	$35,5\pm6,2$	$50,9\pm4,1^*$
Длительность РА, лет	$18,7\pm9,4$	$5,5\pm4,03^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,3\pm1,3$	$5,4\pm1,1$
Глюкоза, моль/л	$4,4\pm0,5$	$5\pm1,2^*$
СОЭ, мм/ч	$33,1\pm16,8$	$26,4\pm16,6$
Креатинин, мкмоль/л	$86,6\pm33,3$	$82,7\pm12,5$
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$72,8\pm18,9$	$74,5\pm12,6$
DAS 28, баллы	$6\pm0,91$	$5,8\pm1,1$

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: \* -  $p<0,05$ .

Согласно приведенным данным, испытуемые не различались по возрасту, гендерному составу, СОЭ, активности заболевания, содержанию ОХС в сыворотке и фильтрационной способности почек. Значение ИМТ в обеих когортах было выше нормы, а у больных с дебютом заболевания после 45 лет больше, чем в первой группе. В первой группе больных с ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> было 50%, более 30 кг/м<sup>2</sup> - 13,3% (во второй 69,6% и 28,5% соответственно). Общий стаж заболевания превалировал в первой группе.

Учитывая разную продолжительность основного заболевания на момент включения в исследование, группы закономерно разнились по стадии заболевания. В первой группе больных с очень ранней и ранней стадией не было зарегистрировано, с развернутой – 20%, с поздней – 80%; во второй с ранней – 17,8%, с развернутой – 37,5%, с поздней – 44,6%. В первой группе эволюция рентгенологической картины была более выраженной – у 80% пациентов зафиксирован эрозивный артрит, тогда как у лиц с дебютом РА после 45 лет только у 46,4%, разница была статистически значимой. В обеих когортах пациентов с ремиссией и минимальной активностью РА не было (госпитализировались больные с обострением заболевания), в первой группе с умеренной активностью зафиксировано 13,3%, с высокой – 86,6%, во второй 21,4% и 78,5% соответственно, различия не были значимыми. Ввиду большего стажа РА в первой группе длительность приема и суммарные дозы метотрексата и ГКС также оказалась выше. Стоить отметить, что в первой группе суммарный период без базисной противовоспалительной терапии был выше, составив  $8,04 \pm 7,3$  лет (во второй –  $1,99 \pm 2,8$  года). Среди пациентов с началом заболевания до 45 лет суммарная частота приема в разные периоды болезни ГКС была выше – 60%, с дебютом после 45 лет – 33,9%.

АГ в первой встречалась у 46,6%, во второй – у 57,4. Среди пациентов второй группы АГ к моменту дебюта РА имелась уже у 28,5%, в то время как в первой группе этот показатель был меньше в 4,3 раза.

При анализе основных эхокардиографических показателей различий между группами не обнаружено (табл.3.13).

Частота ГЛЖ также была сопоставима (76,6% в первой, 78,5% во второй). При сопоставимой частоте ГЛЖ в обеих группах обнаружено, что:

- в группе РА с возрастом дебюта до 45 лет соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:1,3;
- в группе РА с возрастом дебюта после 45 лет соотношение концГЛЖ/эксцГЛЖ = 1:0,76.

Таблица 3.13 – Эхокардиографические показатели в группах в зависимости от возраста начала ревматоидного артрита у лиц 45 до 65 лет

Показатель	Дебюта РА до 45 лет (n=30)	Дебют РА после 45 лет (n=56)
КДР, мм	48,2±2,8	49,1±3,1
МЖП, мм	9,7±1,2	10,2±0,9
ЗСЛЖ, мм	9,7±0,9	10,2±0,9
ММЛЖ, г	199,8±40,5	219,7±40,5
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	114,8±17,3	116,1±19,1
ФВ, %	61,1±4	62,6±4,7
E/A	0,78±0,1	0,75±0,1
ГЛЖ, чел (%)	23(76,6)	44 (78,6)
Конц. ГЛЖ, чел (%)	10 (43,5)	25 (56,8)
Эксц. ГЛЖ, чел (%)	13 (56,5)	19 (43,2)

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD).

По результатам триплексного сканирования каротидных артерий установлено, что среди пациентов, начало РА у которых приходилось на более поздний возраст, ТКИМ была больше, чем у больных с дебютом РА в молодом возрасте ( $0,78\pm0,06$  и  $0,75\pm0,06$  соответственно), различия достигали статистической значимости. Далее мы оценили долю больных с АСБ в сонных артериях в группах (рис. 3.24).

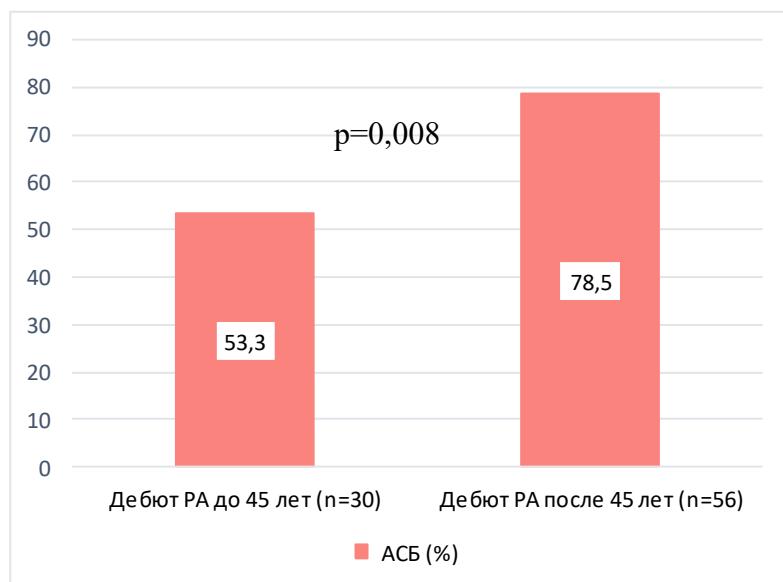


Рисунок 3.24 – Частота АСБ в группах с началом РА до 45 лет и после 45 лет (у больных от 45 до 65 лет)

Несмотря на сопоставимый возраст и уровень общего холестерина (табл. 3.12), у больных с началом РА после 45 лет частота АСБ в сонных артериях была в 1,5 раз больше, чем с дебютом до 45 лет. В группах имелись и половые различия по частоте АСБ (рис.3.25).

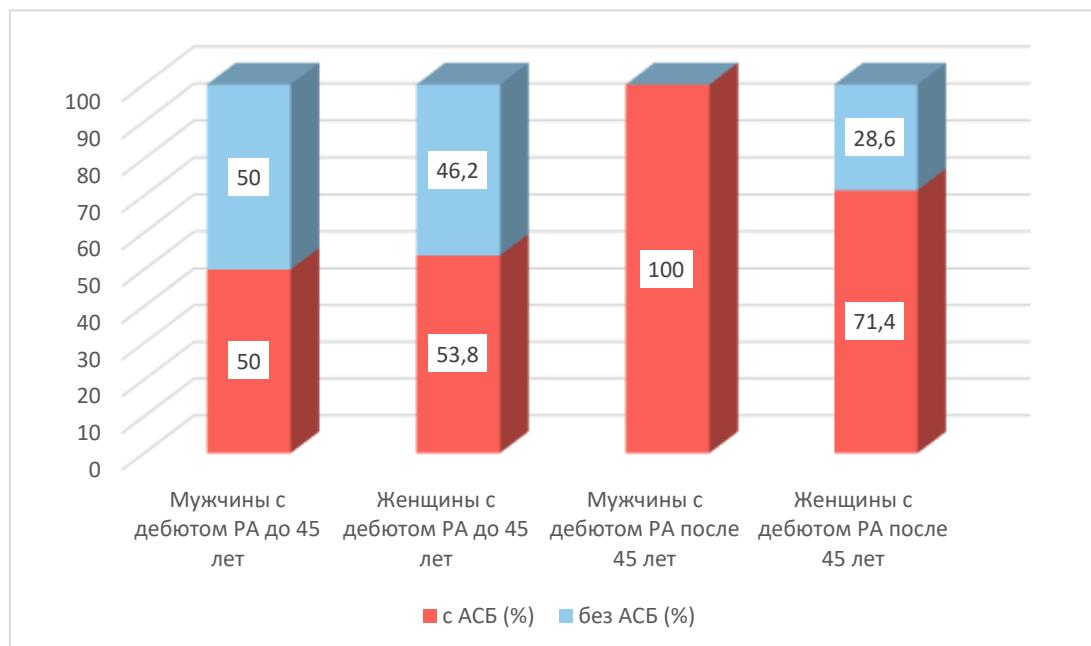


Рисунок 3.25 – Частота АСБ в сонных артериях в зависимости от пола в группах у лиц от 45 до 65 лет

Так, в первой группе частота АСБ у мужчин и женщин была сопоставима. Во второй группе АСБ у мужчин встречались чаще, чем у женщин, составив 100%. Вместе с этим АСБ во второй группе у лиц обоего пола встречались чаще, чем в первой группе: среди женщин 2 группы при сравнении с первой они фиксировались в 1,3 раза чаще, среди мужчин – в 2 раза.

Несмотря на сопоставимость групп по возрасту, как среди женщин, так и среди мужчин в обеих группах, начало РА после 45 лет было сопряжено с большей толщиной КИМ и частотой визуализации АСБ в брахиоцефальных артериях при сравнении с больными с началом РА до 45 лет.

Таким образом, у больных с началом РА после 45 лет прослеживается тенденция к увеличению доли концентрической ГЛЖ среди выявленных больных ГЛЖ, а также АСБ в сонных артериях выявляются в 1,5 раза чаще, чем у пациентов с манифестацией РА после 45 лет.

### **3.4. Особенности нарушения почечного кровотока при ревматоидном артрите**

Допплерография сосудов почек, как доступная, неинвазивная и высокоинформативная методика давно и широко применяется при изучении ренальной гемодинамики при различных заболеваниях. Особое внимание уделяется заболеваниям, где состояние почечного кровотока играет ключевую роль в патогенезе заболевания, это относится в первую очередь к заболеваниям системы кровообращения, особенно при артериальной гипертензии, где почки являются органом-мишенью и определяют прогноз заболевания и его неблагоприятные исходы [86, 95, 287].

Однако в изучении ревматоидного артрита допплерографическому исследованию ренального кровотока уделяется крайне мало внимания. Вероятно, это связано с тем фактом, что по параметрам кровотока в почечных артериях у больных ревматоидным артритом не представляется

возможным судить о причинах, вызвавших регистрируемые нарушения. Связаны ли они с собственно воспалением, атеросклерозом, амилоидозом, нефротоксическим воздействием применяемой терапии или иными причинами. В нашем исследовании мы не ставили перед собой такие задачи, а предприняли попытку оценить связь повышения индексов резистентности в артериях почек с другими изменениями со стороны ССС.

Мы изучили состояние артериального и венозного ренального кровотока среди пациентов с РА и в группе сравнения (табл. 3.14).

Таблица 3.14 – Характеристика почечного кровотока в группах с ревматоидным артритом и сравнения

Показатели	РА (n=72)	АГ без РА (n=40)
Va max ПП, см/с	81,05±14,6	77,9±7,5
Va min ПП, см/с	23,1±5,2	26,4±4,1*
RI ПП	0,71±0,03	0,66±0,03*
Vven max ПП, см/с	26,1±6,6	26,5±4,5
Vven min ПП, см/с	6,3±7,5	7,2±5,7
ΔVven ПП, см/с	19,5±6,4	19,1±5,7
Va max ЛП, см/с	82,3±16,4	77,6±7,9
Va min ЛП, см/с	22,8±5,2	25,4±4,4*
RI ЛП	0,72±0,03	0,67±0,03*
Vven max ЛП, см/с	29,3±7,4	28±4,2
Vven min ЛП, см/с	5,6±7,1	4,4±4,3
ΔVven ЛП, см/с	23,8±6,4	23,5±4,4
ΔVven ≤20 см/с с двух сторон, n (%)	20 (27,8%)	9 (22,5%)
ΔVven >20 см/с изолированно справа, n (%)	4 (5,5%)	1 (2,5%)
ΔVven >20 см/с изолированно слева, n (%)	20 (27,8%)	13 (32,5%)
ΔVven >20 см/с с двух сторон, n (%)	28 (38,9%)	17 (42,5%)

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), абсолютных значений и долей. Статистическая значимость различий: \* - p<0,05

В более ранних работах, проведенных на кафедре факультетской терапии КубГМУ доказано, что нарушение венозного оттока по магистральным почечным венам сопровождается повышением резистивных показателей в артериях почек [8, 9].

В нашем исследовании у больных РА и у пациентов группы сравнения кровоток по магистральным венам почек значимо не различался, однако у пациентов с РА индексы резистентности в ренальных артериях были значимо выше, чем у пациентов группы сравнения.

Таблица 3.15 – Значимые корреляции RI правой и левой почек в общей группе ревматоидного артрита, при нормальном и нарушенном венозном кровотоке

Показатели	Правая почка			Левая почка		
	РА (n=72)	$\Delta ven \leq 20$ (n=40)	$\Delta ven > 20$ (n=32)	РА (n=72)	$\Delta ven \leq 20$ (n=24)	$\Delta ven > 20$ (n=48)
Возраст	0,38	0,38	0,54	0,44	0,38	0,5
Длительность РА	-	0,33	-	-	-	-
Возраст дебюта РА	0,26	-	0,51	0,27	-	0,31
Стадия РА	-	0,38	-	-	-	-
Рентген-стадия	-	0,53	-	-	0,36	-
Эрозии	-	0,42	-	-	-	-
ОХС	0,39	-	0,54	0,41	0,55	-
СПУ	0,36	0,53	-	0,28	0,42	-
СКФ	-	-0,36	-	-	-0,39	-
КИМ	0,28	-	0,37	0,31	0,39	0,25
АСБ	-	-	0,34	0,27	0,48	-
иVЛПр	0,31	0,27	0,36	0,28	-	0,28
иVППр	-	0,32	-	-	-	-
E/A	-	-	-0,41	-	-	-
ИММЛЖ	-	-	0,3	-	-	-

При изучении корреляционных связей у больных РА обнаружена средней силы взаимосвязь RI в магистральных ПА с возрастом, возрастом дебюта заболевания, суточной протеинурией, уровнем общего холестерина сыворотки, толщиной КИМ сонных артерий (табл. 3.15).

При раздельном изучении корреляций RI в почечных артериях при нормальном и нарушенном почечном венозном кровотоке у больных РА обнаружена средней силы взаимосвязь с возрастом: при нормальном венозном оттоке 0,38 для обеих почек и до 0,54 – 0,50 при нарушении почечного венозного кровотока для ПП и ЛП соответственно. При нарушенном венозном кровотоке также имеется положительная корреляция с возрастом дебюта РА: 0,51 – 0,31 для правой и левой почки соответственно, толщиной КИМ – 0,37 – 0,25 (ПП и ЛП соответственно) и иУЛПр – 0,36 (ПП); 0,28 (ЛП). Также обнаружена связь RI правой почки с уровнем ОХС (0,54); ИММЛЖ (0,3) и отрицательная корреляция с Е/А (-0,41).

Учитывая значимое повышение RI почечных артерий у больных РА по сравнению с пациентами с АГ без РА и приведенные выше корреляционные связи, для определения параметров, влияющих на этот показатель, мы разделили больных РА на 3 группы в зависимости от уровня RI ПП: первая - <0,7, вторая - 0,7-0,73 и третья - ≥0,74 (табл. 3.16).

Пациенты в первой группе были моложе, чем во второй и третьей, дебют РА у них приходился на более молодой возраст. Во второй и третьей группах эволюция рентгенологической картины была более выраженной - эрозивный артрит встречался в 1,62 и 1,7 раз чаще, чем в первой. У пациентов с  $RI \geq 0,74$  отмечалось значимое снижение СКФ, у них также выявлены большие потери белка с мочой, а частота СПУ более 0,1 г/сут была выше в 2,7 раза, чем в первой и 1,8 раза, чем во второй группах. По мере увеличения RI отмечалась тенденция увеличения ТКИМ. В первой группе ТКИМ была ниже, чем в двух других. Более высокие индексы резистентности были ассоциированы с большими значениями индекса объема левого предсердия.

Таблица 3.16 – Характеристика пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от уровня RI правой почки

<b>Показатель</b>	<b>RI ПП &lt;0,7 (n=21)</b>	<b>RI ПП 0,7-0,73 (n=34)</b>	<b>RI ПП ≥0,74 (n=17)</b>
Возраст, лет	47±11,2	56,3±8,9*	58,7±7,9§
Возраст дебюта РА, лет	37,7±15,2	45,7±12,5*	48,2±12§
Эрозивный артрит, n (%)	8 (38%)	21 (61,7%)*	11 (64,7%)§
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84,5±19,5	78,3±14,7	73,3±22,3§
СПУ, г/сут	0,06±0,04	0,09±0,08	0,28±0,6§
СПУ≥0,1 г/сут, n (%)	3 (25%)	7 (36,8%)	8 (66,6%)§¥
МЖП, мм	9,6±1,3	9,9±1,6	9,9±1,3
ЗСЛЖ, мм	9,6±1,2	10±1,3	10,3±1,2
иКДР, см/ м <sup>2</sup>	2,7±0,2	2,7±0,2	2,7±0,4
ΦВ, %	62,9±3,9	63±4,1	60,5±3,7¥
E/A	0,87±0,26	0,76±0,06*	0,79±0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109,3±23,9	113,4±19,8	122,2±9,5
ОТС, см	0,4±0,05	0,41±0,04	0,41±0,05
иV ЛПр, мл/ м <sup>2</sup>	17,9±3,2	19,2±2,9	22,3±5§¥
ГЛЖ, чел (%)	12 (57,1%)	26 (76,5%)	15 (88,2%) §
Конц. ГЛЖ, чел (%)	6 (28,6%)	14 (41,2%)	7 (41,2%)
Эксц. ГЛЖ, чел (%)	6 (28,6%)	12 (35,3%)	8 (47%)
ТКИМ, мм	0,71±0,1	0,78±0,06*	0,79±0,05§
АСБ, n (%)	9 (42,9%)	22 (64,7%)	13 (76,5%) §

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), абсолютных значений и долей. Статистическая значимость различий: p<0,05 \* - между 1 и 2, § - 1 и 3, ¥ - 2 и 3 группами

На рисунке 3.26 продемонстрирован рост числа гипертрофий левого желудочка и выявления АСБ в каротидных артериях по мере увеличения RI в артериях почек у больных ревматоидным артритом.

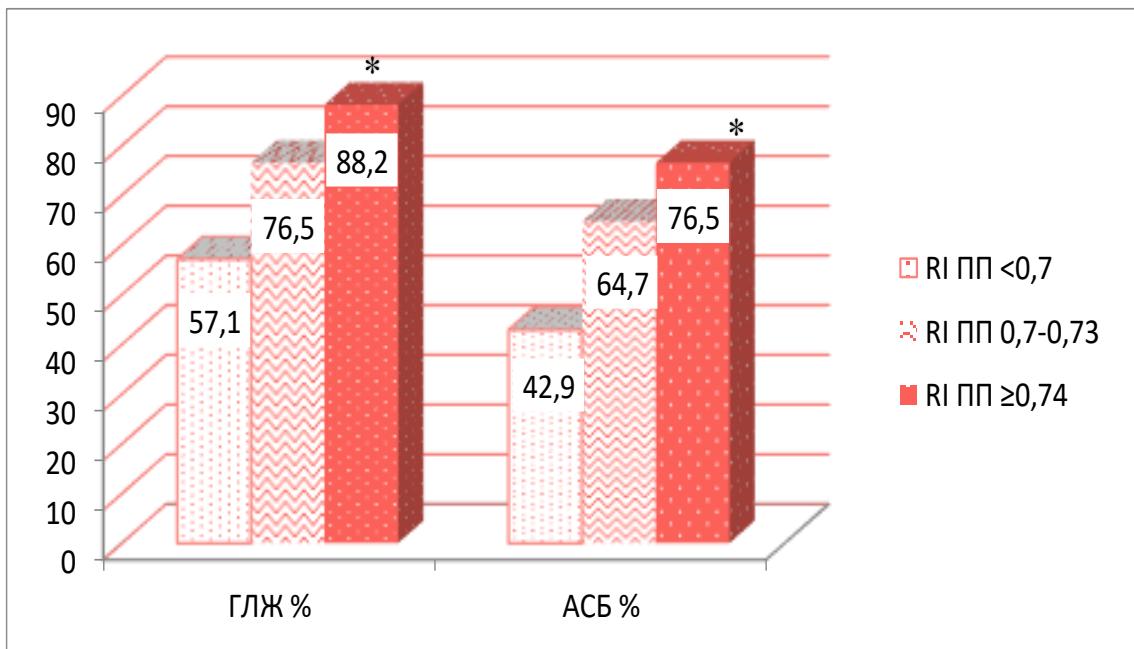


Рисунок 3.26 – Частота гипертрофии левого желудочка и бляшек в каротидных артериях у больных ревматоидным артритом в зависимости от величины индексов резистентности в почечных артериях

\* $p<0,05$  при сравнении с группой с RI ПП<0,7

Согласно полученным нами результатам, при ревматоидном артрите повышение резистивных показателей в артериях почек сопровождается ростом доли больных с ГЛЖ и визуализируемым атеросклерозом сонных артерий.

Проведен анализ вклада артериальной гипертензии в состояние почечного кровотока у больных РА по сравнению с больными из группы сравнения (табл. 3.17).

Состояние артериального и венозного почечного кровотока у нормотензивных и гипертензивных пациентов с РА было сопоставимо, но индексы резистентности в артериях почек при РА даже в отсутствие АГ были достоверно выше, чем в группе сравнения.

Таблица 3.17 – Ренальный кровоток у нормотензивных и гипертензивных пациентов с ревматоидным артритом и у группы сравнения

Показатели	РА без АГ (n=49)	РА с АГ (n=23)	АГ без РА (n=40)
Va max ПП, см/с	82,1±15,6	78,7±12	77,9±7,5
Va min ПП, см/с	23,5±5,9	22,2±3,5	26,4±4§ δ
RI ПП	0,71±0,03	0,71±0,02	0,66±0,03§ δ
Vven max ПП, см/с	26,5±7,2	25,7±5,1	26,5±4,5
Vven min ПП, см/с	6,9±8,4	5,04±4,9	7,2±5,7
ΔVven ПП, см/с	19,5±6,72	19,6±5,89	19,1±5,7
Va max ЛП, см/с	83,9±17,3	78,8±14,2	77,6±7,9§
Va min ЛП, см/с	23,2±5,5	21,8±4,4	25,4±4,4§ δ
RI ЛП	0,72±0,03	0,72±0,03	0,67±0,03§ δ
Vven max ЛП, см/с	30,08±7,5	27,8±7,1	28±4,2
Vven min ЛП, см/с	6,2±7,8	4,3±5,3	4,4±4,3
ΔVven ЛП, см/с	24±6,4	23,5±6,78	23,5±4,4

**Примечание:** Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). p<0,05: \* - между нормотензивными и гипертензивными больными РА, § - между группами РА без АГ и АГ без РА, δ - между группами РА с АГ и АГ без РА

Вероятно, отсутствие различий со стороны почечного кровотока у больных РА в условиях коморбидности с АГ и без нее обусловлено наличием у них других повреждающих почки факторов, связанных с основным заболеванием.

### 3.5. Способ оценки высокого риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите на основании результатов стандартного обследования

Резюмируя полученные результаты, мы определили клинико-лабораторные параметры, которые оказывали наибольшее влияние на частоту ГЛЖ и АСБ. На рисунке 3.27 продемонстрирована частота ГЛЖ и АСБ в зависимости от наличия или отсутствия фенотипического признака.

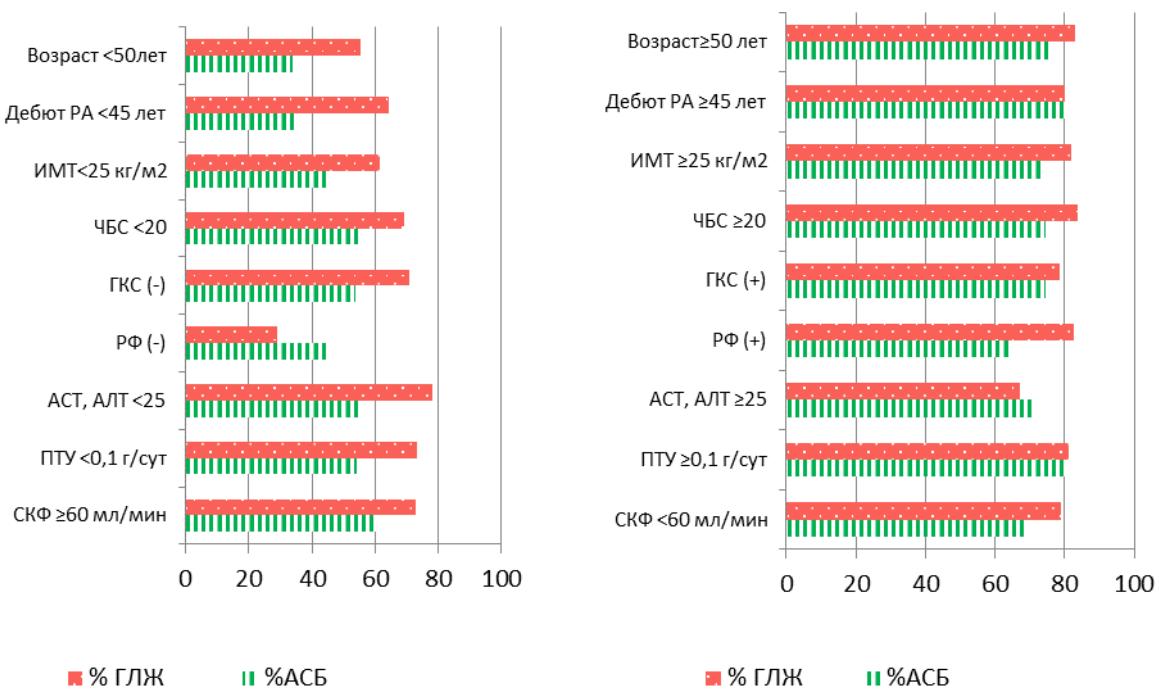


Рисунок 3.27 – Частота бляшек в сонных артериях и гипертрофий левого желудочка в зависимости от клинико-лабораторных параметров

Также к данным признакам мы отнесли гендерную принадлежность. Так, среди мужчин ГЛЖ и АСБ встречались в 1,4 и 1,6 раза чаще соответственно, чем среди женщин (77,4% и 56%; 88% и 55,6% соответственно).

Объединив все указанные выше характеристики, мы создали алгоритм определения высокого риска атеросклероза у пациентов с РА, которым рекомендовано инициировать дообследование и, при возникновении необходимости, назначена терапия. Алгоритм основывается на представлении о том, что перечисленные ФР, сочетаясь, повышают риск развития атеросклероза сонных артерий. В связи с этим, при учете совокупности ФР оптимизируется стратегия ранней диагностики атеросклероза каротидных артерий. Предложенные показатели отражены в табл. 3.18.

Таблица 3.18 – Клинико-лабораторные параметры, предлагаемые для оценки высокого риска атеросклероза при ревматоидном артите

П/п	Параметр	Значение	Баллы
1.	Возраст	от 50 лет и более	1
2.	Мужской пол	Да	1
3.	Возраст дебюта РА	от 45 лет и более	1
4.	Индекс массы тела	$\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$	1
5.	Число болезненных суставов	$\geq 20$	1
6.	Прием глюкокортикоидов	Да	1
7.	Серопозитивность по РФ	Да	1
8.	АСТ и/или АЛТ	$\geq 25 \text{ Ед}/\text{л}$	1
9.	Потеря белка с мочой в сутки	$\geq 0,1 \text{ г}/\text{сут}$	1
10.	СКФ	$<60 \text{ мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$	1

Каждому показателю, приведенному в таблице, присваивается 1 балл.

У 72 пациентов врачами-ревматологами, не принимавших участие в исследовании, была оценена сумма баллов согласно предлагаемому способу. У пациентов с суммой баллов 4 и более отмечалось увеличение частоты ГЛЖ (в 1,4 раза) и в большей степени АСБ (в 7,4 раза) (рис. 3.28).

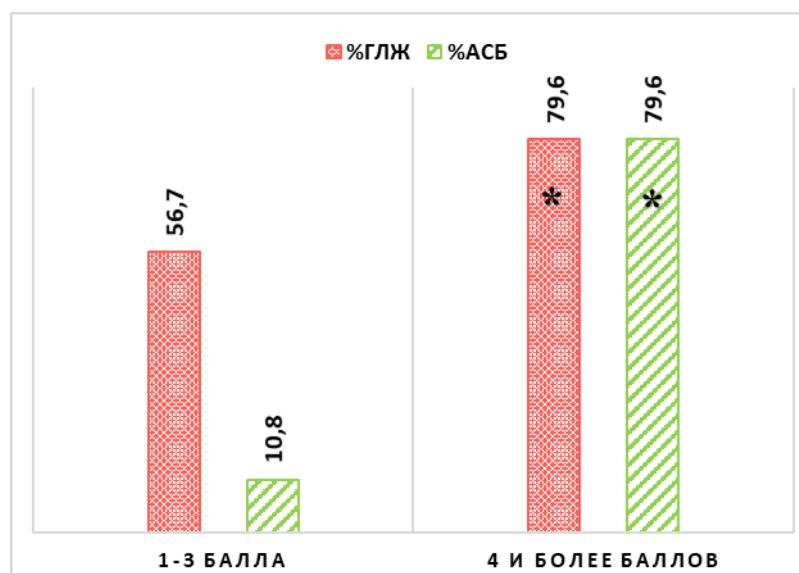


Рисунок 3.28 – Частота гипертрофий левого желудочка и бляшек в каротидных артериях в зависимости от суммы баллов

\* $p<0,05$  при сравнении больных с суммой баллов 1-3 и более 4

Чувствительность ультразвуковой верификации АСБ в каротидных артериях при использовании данного способа равнялась 0,95, специфичность – 0,63 (для mSCORE чувствительность – 0,79, специфичность – 0,63). Предлагаемый способ позволяет учитывать показатели, отражающие индивидуальные характеристики течения РА, благодаря чему обладает большей чувствительностью, что более предпочтительно для скринингового метода.

Использование этого способа не сопровождается увеличением финансовых трат, т.к. включенные в него показатели входят в стандартное обследование больных РА; не увеличивает нагрузку на медперсонал, удобен в использовании, позволяет вычленить категорию пациентов для УЗИ сонных артерий, а учитывая большую чувствительность, снижает число необоснованных исследований, уменьшая тем самым общее время обследования пациентов и материальные затраты, ввиду чего обладает большим практическим потенциалом, т.к. позволит улучшить раннюю диагностику атеросклероза и его своевременную терапию.

Учитывая полученные данные, всем больным РА рекомендовано определение суммарного балла.

Если суммарное значение баллов составляет 4 и более, риск атеросклероза следует считать высоким, что подразумевает проведение триплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий для ранней диагностики атеросклероза.

Актуальность данной задачи подтверждается данными Corrales A, Dessein PH, Tsang L, et al. (2015), авторы среди 144 женщин с РА и оцененным низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (нулевое значение SCORE) атеросклеротические бляшки в сонных артериях обнаружили в 24.3% случаев [109].

Исходя из результатов исследования был предложен «Способ определения высокого риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артите» (получен патент №2740246 от 12.01.2021 г.).

### **3.6. Алгоритм маршрутизации больного с ревматоидным артритом в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на основе определения риска развития атеросклероза сонных артерий**

На основании описанного выше способа, который учитывает параметры, включенные в стандартное обследование пациента с РА, предлагается алгоритм маршрутизации больного РА с целью профилактики ССЗ (рис. 3.29).

Зачастую атеросклероз при РА диагностируется при возникновении его осложнений, когда шансы на благоприятный прогноз снижены, а материальные затраты и нагрузка на систему здравоохранения значительно повышены.

Предлагаемый нами алгоритм не приводит к увеличению экономических затрат на обследование пациента, не сопряжен с повышением нагрузки на медицинский персонал, увеличением времени обследования, прост в использовании, при этом позволяет выделить узкоспецифическую группу больных, нуждающихся в дополнительном обследовании, коррекции образа жизни и лечении.

Это дает возможность для ранней диагностики атеросклеротического поражения каротидных артерий и направления пациента к кардиологу с целью своевременного лечения и предотвращения осложнений атеросклероза.

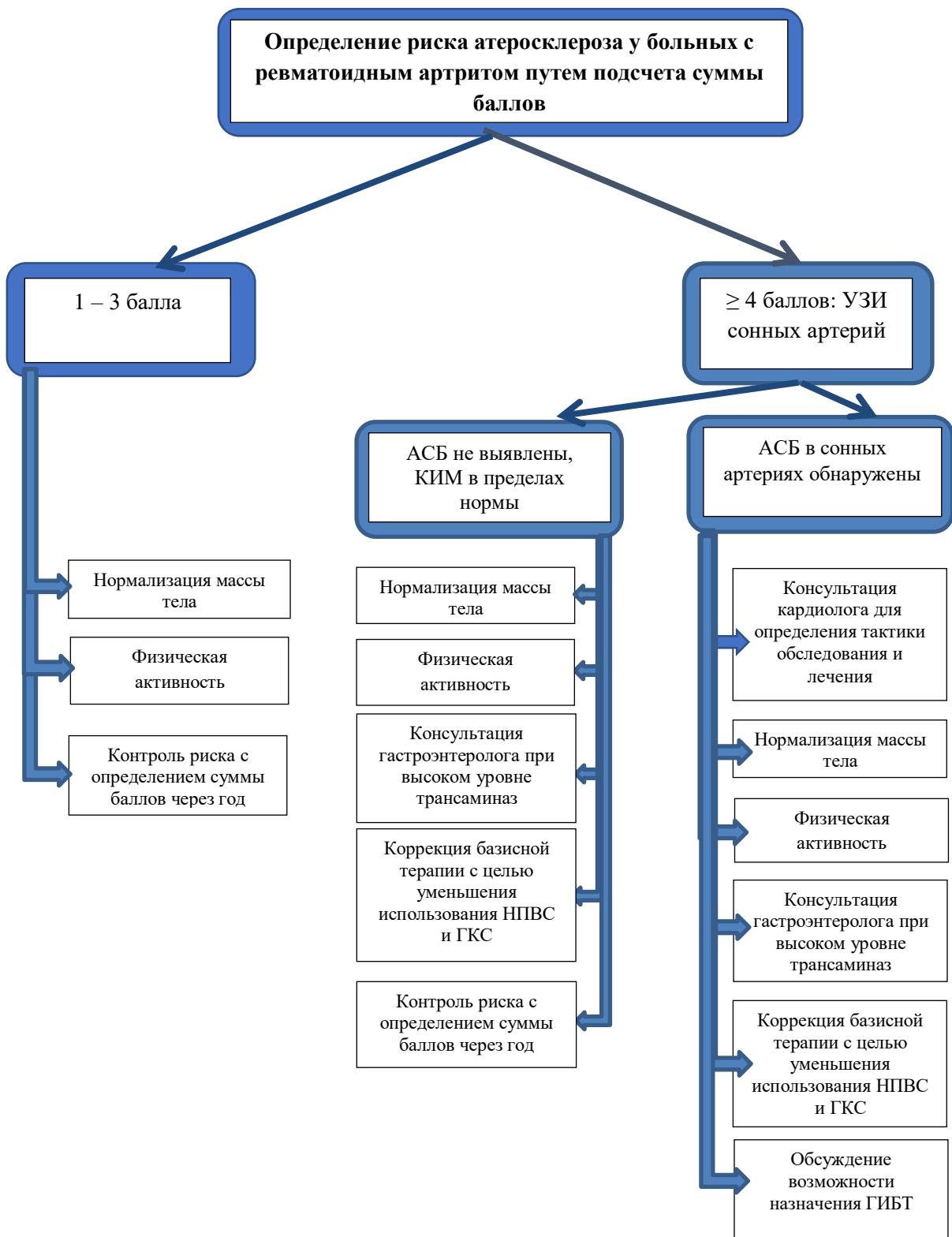


Рисунок 3.29 – Алгоритм маршрутизации больного с ревматоидным артритом в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на основе определения риска развития атеросклероза сонных артерий

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматоидный артрит остается серьезной проблемой мирового здравоохранения. В глобальном масштабе с 1990 по 2017 гг. его распространенность и годовая заболеваемость выросли на 7,4% и 8,2% соответственно [165].

Летальность среди больных РА на 54% превышает таковую в общей популяции [230]. Лидирующую позицию в структуре смертности при РА продолжают занимать кардиоваскулярные заболевания, на профилактику, диагностику и лечение которых нацелено пристальное внимание ученых и клиницистов [167, 341]. Краеугольным камнем сердечно-сосудистой патологии является атеросклероз, патоморфология и патофизиология которого имеют целый ряд общих черт с РА [89]. Поэтому изучение закономерностей развития, прогressирования атеросклероза при РА, а также влияния на этот процесс базисной противовоспалительной, гиполипидемической терапии продолжает оставаться актуальным.

По данным ряда исследователей, применение статинов у больных ревматоидным артритом снижает риск сердечно-сосудистых событий и смертности только на этапе первичной профилактики ССЗ, вторичная профилактика статинами у этой когорты пациентов после случившегося ИМ не показала значимого влияния на прогноз [127]. Необходимо отметить, что возникновение инфаркта миокарда у больного РА сопряжено с повышенным риском смерти в сравнении с общей популяцией, а исходы чрескожных коронарных вмешательств сопряжены с повышенной внутрибольничной смертностью [244]. При этом, у больных РА на 25% выше вероятность повторных вмешательств по реваскуляризации миокарда в течение 1 года наблюдения, чем у больных без РА [288].

Также больные РА подвержены в большей степени риску ишемических инсультов и повторных нарушений мозгового кровообращения. Доказана

роль как традиционных факторов риска ССЗ, так и факторов воспаления, характерных для РА [293, 309].

Однако вопрос об особенностях влияния традиционных ФР на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА до сих пор остается открытым.

Сохраняется низкая осведомленность больных РА о факторах риска развития ССЗ, по данным разных авторов достаточную осведомленность в этом вопросе показывают менее половины пациентов [199, 249]. Недостаточно уделяется внимание лечению факторов риска ССЗ у больных ревматоидным артритом и со стороны лечащих врачей. При обследовании 720 пациентов с РА (van den Oever IAM et al., 2017) 69% нуждалось в лечении по поводу факторов риска ССЗ, из них 42% получали неадекватное лечение, а 40% не получали лечения вообще [108].

По результатам проведенного в Нидерландах исследования (2019 г.) даже при установленном высоком риске ССЗ адекватное лечение по этому поводу через 1 год наблюдения получали не более трети пациентов [314].

При этом Burggraaf B. et al. (2019) в пятилетнем наблюдении установили, что у больных ревматоидным артритом лечение факторов риска ССЗ «до цели» в отличие от традиционных подходов достоверно замедляет утолщение КИМ сонных артерий и в 3,6 раза уменьшает число сердечно-сосудистых катастроф [142].

В настоящем исследовании мы изучили отличия роли факторов риска ССЗ у больных ревматоидным артритом и больных артериальной гипертензией в отсутствие РА, а также оценили связь факторов, связанных с воспалением при РА с такими предикторами сердечно-сосудистых событий, как атеросклероз сонных артерий и гипертрофия левого желудочка.

Результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования показали, что гипертрофия левого желудочка (по данным ЭКГ) в пятилетнем наблюдении достоверно ассоциировалась с повышением риска общей смертности, ИМ, ИБС, инсульта и сердечной недостаточности на 29–

98% [146]. Подобные результаты получены и при эхокардиографических исследованиях сердца [123, 141, 208].

По данным литературы гипертрофия ЛЖ связана с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, гипертрофированный миокард сопровождается фиброзом, изменениями в коронарном кровообращении и апоптозом кардиомиоцитов, что может привести к сердечной недостаточности, ишемии миокарда и аритмии [235, 307].

По нашим данным в сопоставимых по возрасту и гендерному составу группах пациентов с ревматоидным артритом и лиц с артериальной гипертензией (без РА) гипертрофия левого желудочка встречается одинаково часто: в 73,5% и 77,5% соответственно. Однако, как известно, одно из ведущих мест в причинах, приводящих к гипертрофии ЛЖ, занимают артериальная гипертензия и ожирение [67, 130, 246, 317]. По этим показателям группы оказались неравновесными: в группе наблюдения (РА) артериальная гипертензия в качестве коморбидной патологии выявлена у 45% больных (а в группе сравнения – 100%), а ИМТ у них был достоверно ниже.

В ряде исследований установлено, что наибольшие риски в отношении сердечно-сосудистых событий и внезапной смерти связаны с концентрической ГЛЖ при сравнении с эксцентрическим ее типом [206, 212].

Мы проанализировали распространение разных типов геометрии левого желудочка у пациентов с ревматоидным артритом и сопоставили их с больными АГ без РА. Оказалось, что у больных РА концентрический тип ГЛЖ встречается чаще в 1,65 раза.

В связи с тем, что в группе больных РА артериальная гипертензия выявлена у 45% респондентов, мы оценили частоту и типы ГЛЖ у нормотензивных и гипертензивных пациентов. Суммарная частота ГЛЖ (концентрической и эксцентрической) даже у нормотензивных пациентов с РА выявлялась практически так же часто, как и у больных группы сравнения (АГ без РА) -70,1% и 77,5% соответственно. Присоединение к РА

артериальной гипертензии значимо не изменяет процент больных с ГЛЖ – 77,7%. Однако, при изучении типов геометрии левого желудочка мы обнаружили, что

- в группе РА у нормотензивных больных доля концентрической ГЛЖ в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения (АГ без РА);
- сочетание РА с АГ приводит к росту доли концентрической ГЛЖ на 31,1%, приводя к незначительному преобладанию ее над случаями эксцентрической ГЛЖ, при этом у них доля концентрической ГЛЖ выше, чем в группе сравнения в 1,98 раза.

В нашем исследовании у больных РА концентрическая ГЛЖ достоверно ассоциировалась с более старшим возрастом и большей толщиной КИМ, у них чаще выявлялись АСБ в сонных артериях (84,4% против 53,4%) и более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации, чем при эксцентрической ГЛЖ. Связь концентрической гипертрофии ЛЖ с повышенной жесткостью сонных артерий была отмечена и другими авторами [328]. Таким образом, при сопоставимой частоте ГЛЖ у больных РА и пациентов с АГ ревматоидный артрит ассоциируется с более высоким риском ССЗ за счет большей частоты концентрической ГЛЖ, в особенности у больных РА в сочетании с АГ.

Важную роль в развитии ремоделирования сердца играет ожирение, оно приводит к структурным и функциональным изменениям сердца, повышает риск развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, внезапной смерти [322]. В крупном популяционном исследовании на 5098 участниках без очевидных клинических СС заболеваний по данным МРТ ожирение было связано с концентрическим ремоделированием ЛЖ без изменения фракции выброса [323].

При анализе общей частоты выявления ГЛЖ среди лиц с РА в зависимости от массы тела достоверных различий не выявлено. Но, при этом при предожирении доля концентрической ГЛЖ вырастает в 1,2 раза, а при

ожирении – в 1,4 раза при сопоставлении с больными РА с нормальным весом.

Таким образом, при ревматоидном артрите предожирение и, в особенности, ожирение сопровождаются увеличением доли концентрической ГЛЖ, что говорит о том, что уже повышенная масса тела при РА несет с собой дополнительные риски ССЗ.

В группе больных с РА обнаружены гендерные различия в частоте обнаружения ГЛЖ. Суммарно концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ среди мужчин с РА выявлялась реже в 1,4 раза, чем у женщин, но при этом у них концентрическая ГЛЖ обнаруживалась в 2 раза чаще, чем у женщин. У пациентов группы сравнения значимых гендерных различий в частоте ГЛЖ отмечено не было, но у мужчин концентрическая ГЛЖ также встречалась чаще, чем у женщин – в 1,39 раза.

Среди мужчин и женщин мы проанализировали взаимосвязь обнаружения ГЛЖ с наличием АСБ в каротидных артериях и установили, что сопутствующая ГЛЖ у мужчин с РА ассоциировалась с обнаружением АСБ в брахиоцефальных артериях в 100% случаев. Это было в 1,7 раз чаще, чем у лиц женского пола с РА с наличием ГЛЖ, в 3 раза чаще, чем у мужчин с ГЛЖ группы сравнения. У женщин с РА и сопутствующей ГЛЖ бляшки в каротидных артериях выявлялись в 59%, что было в 1,6 раза чаще, чем у женщин с ГЛЖ и в 1,77 раза чаще, чем у мужчин с ГЛЖ из группы сравнения.

Таким образом, ассоциация ГЛЖ с мужским полом у больных с РА значительно повышает риск неблагоприятных СС событий вследствие преобладания концентрического типа гипертрофии и критически частого сочетания с атеросклерозом сонных артерий, выявляемого при УЗИ.

Определенный интерес представляет вопрос: какой вклад вносят наличие АГ и гипертрофии стенок левого желудочка в развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных РА?

В нашем исследовании сочетание РА либо с ГЛЖ, либо с АГ сопровождалось повышением боли больных с АСБ в каротидных артериях в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Одновременное присутствие АГ и ГЛЖ при РА сопровождалось ростом частоты обнаружения АСБ в сонных артериях в 1,9 раза.

То есть при ревматоидном артрите АГ и ГЛЖ выступают в роли независимых факторов риска атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, а их сочетание приводит к кумулятивному эффекту в этом отношении.

При ревматоидном артрите в полтора раза повышен риск снижения функции почек вследствие многообразных причин, в том числе и по причине присоединения заболеваний ССС по сравнению с людьми без РА [131, 180, 271]. А существование ХБП и воспаления у больного ревматоидным артритом связано с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [122].

В связи с частой регистрацией признаков ГЛЖ у больных РА даже в отсутствие АГ были проанализированы взаимосвязи ИММЛЖ у нормотензивных женщин с РА. Обнаружена корреляция ИММЛЖ с такими маркерами воспаления, как СОЭ ( $r=0,28$ ,  $p=0,001$ ) и индексом DAS28 ( $r=0,38$ ,  $p=0,01$ ), а также обратная корреляция средней силы со скоростью клубочковой фильтрации:  $r = -0,32$ ,  $p = 0,049$ . При дальнейшем анализе было обнаружено, что снижение фильтрационной функции сопровождалось ростом доли лиц с ГЛЖ. Так, среди нормотензивных женщин с нормальной СКФ она выявлялась в половине случаев, при СКФ 60-90 ее частота увеличивалась в 1,62 раза, а при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> она встречалась в 100% случаев.

В общей когорте больных РА в нашем исследовании умеренное снижение СКФ (менее 90 мл/мин) сопровождается приростом случаев ГЛЖ на 15,3%, дальнейшее снижение СКФ не увеличивало число случаев ГЛЖ, но доля концентрической ГЛЖ увеличивается в 1,2 раза при умеренном

снижении СКФ и в 1,4 раза - при снижении СКФ ниже 60 мл/мин по сравнению с лицами с сохраненной клубочковой фильтрацией.

По данным ряда исследователей у серопозитивных больных РА чаще выявляется патология ССС и показатели смертности на 44% выше, чем у серонегативных [87, 139, 296].

В нашем исследовании у серопозитивных больных РА гипертрофия левого желудочка выявлялась в 2,48 раза чаще, чем у серонегативных. Также у серопозитивных пациентов обнаружена обратная взаимосвязь уровня РФ с ФВ ( $r=-0,37$ ,  $p=0,001$ ). У серопозитивных пациентов с высокими показателями РФ ( $\geq 300$  Ед/мл) доля концентрической ГЛЖ оказалась в 1,68 раза выше, чем у серопозитивных пациентов с  $\text{РФ} < 300$  Ед/мл при сопоставимом общем количестве выявленных ГЛЖ.

Также в группе РА обнаружено, что у больных с дебютом заболевания после 45 лет доля концентрической ГЛЖ в 1,4 раза выше, чем у больных с дебютом РА до 45 лет.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий, главными факторами риска которого признаются артериальная гипертензия и сахарный диабет, ассоциируется с возрастом и мужским полом, а распространенность зависит от региона, в целом, у людей в возрасте 30-79 лет в 2020 году повышенная толщина интима-медиа сонной артерии оценивается в 27,6%, а частота обнаружения атеросклеротических бляшек сонных артерий - в 21,1% [163]. Наличие АСБ в сонных артериях связывают с факторами риска ИБС и распространенной ишемической болезнью сердца, а утолщение КИМ – с церебральными сосудистыми катастрофами [110, 112, 196]. Визуализация бляшек в сонных артериях с помощью ультразвука позволяет с высокой точностью верифицировать риск развития СС событий [63].

Ревматоидный артрит рядом исследователей расценивается как самостоятельный ФР атеросклероза [169]. Ускоренное прогressирование атеросклероза при РА связано с воспалением, которое выполняет свою роль

как посредством модуляции традиционных факторов риска, так и путем прямого воздействия на стенку сосудов [236].

В нашем исследовании в группе РА АСБ в сонных артериях обнаружены у 61% больных, что было в 2 раза больше, чем у лиц с АГ без РА и 2,9 раза, чем среди общего населения в 2020 г. У больных группы сравнения частота бляшек в каротидных артериях превышала показатели в популяции в 1,4 раза. Пациенты с АСБ в обеих группах были старше, имели большие показатели ИМТ, чем пациенты баз АСБ в группах, наличие АСБ у больных с РА ассоциировалось с большей потерей белка с мочой. ТКИМ сонных артерий в общей когорте больных РА оказалась значимо больше, чем в группе сравнения.

В обеих группах толщина КИМ сонных артерий имела положительную корреляционную связь средней силы с возрастом, ИМТ, индексами резистентности почечных артерий и рядом морфометрических показателей сердца. Также в группе РА отмечена положительная корреляция с возрастом начала РА ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ).

У лиц до 45 лет в обеих группах АСБ в сонных артериях обнаружено не было, а толщина КИМ была сопоставима. У больных РА от 45 до 59 лет отмечен прирост толщины КИМ на 20,8% (против 4,8% в группе АГ без РА), а АСБ в сонных артериях обнаружено у 68,6% больных, что было в 3,43 раза больше, чем у лиц с АГ без РА. Среди пациентов с РА старше 60 лет толщина КИМ увеличилась на 30,1% при сопоставлении с группой до 45 лет (в группе сравнения прирост на 22,6%), а число больных с АСБ составило 82,6%, что в 1,4 раза чаще, чем у больных АГ соответствующей возрастной группы.

Таким образом, при РА значительное атеросклеротическое поражение сонных артерий регистрируется уже среди больных 45-59 лет, а у больных АГ без РА значимые изменения регистрировались после 60 лет.

Важную роль в развитии атеросклероза отводят ожирению [192].

Доказана независимая связь избыточной массы тела и ожирения с процессами утолщения КИМ сонных артерий и повышением жесткости сосудистой стенки [214].

В группе наблюдения (РА) у лиц с нормальным ИМТ толщина КИМ сонных артерий была значимо выше, а частота бляшек в каротидных артериях в 2,6 раза больше, чем у больных АГ без РА с сопоставимым ИМТ (АГ без РА). По отношению к пациентам с ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> у больных РА с предожирением толщина КИМ увеличилась на 11,4%, а при ожирении - на 17%, в группе сравнения – на 6,6% и 18,3% соответственно. АСБ в сонных артериях при избыточной массе тела у больных РА встречались чаще, чем в группе сравнения в 3,9 раза, а при ожирении – в 2 раза соответственно.

Таким образом, в нашем исследовании ревматоидный артрит достоверно чаще сочетался с атеросклерозом брахиоцефальных артерий при всех типах телосложения при сопоставлении с группой сравнения. Фактором риска атеросклероза у лиц с РА нужно считать уже избыточную массу тела, а не только ожирение, как у лиц с АГ без РА.

В группе больных РА АСБ в сонных артериях у мужчин регистрировались значимо чаще – в 1,6 раза, чем у женщин с РА, а в группе сравнения – в 1,3 раза соответственно. У мужчин с РА АСБ в сонных артериях обнаруживались в 2,3 раза чаще, чем у мужчин из группы сравнения, а у женщин – в 1,98 раза соответственно.

В ряде работ (2019 г.) учеными также было установлено, что у больных ревматоидным артритом с сохраняющейся низкой активностью заболевания высокое поражение атеросклерозом более характерно для мужчин, функция эндотелия также значительно лучше у женщин с РА, чем у мужчин, и они более защищены от сердечных катастроф, связанных с атеросклерозом коронарных артерий [161, 162].

В настоящее время установлено, что хроническая болезнь почек и снижение функции почек являются независимым фактором риска атеросклероза и ССЗ, не менее сильным, чем сахарный диабет. ХБП

усугубляет классические факторы риска, такие как дислипидемия и артериальная гипертензия [121].

В нашем исследовании уже при нормальной СКФ частота бляшек в сонных артериях у больных РА составила 53,3%, при умеренном снижении СКФ прирост составил 17,4%, а при снижении СКФ ниже 60 мл/мин – 28,3%.

В группе сравнения (АГ без РА) при нормальной и умеренно сниженной СКФ частота АСБ практически не меняется (прирост 1,4%), а при СКФ ниже 60 мл/мин – процент больных с АСБ в сонных артериях удваивается.

При этом доля больных РА с бляшками в каротидных артериях с нормальной СКФ в 2,13 раз больше, чем в группе сравнения, при умеренном снижении СКФ – в 2,2 раза, а при значительном снижении – в 1,4 раза соответственно.

Таким образом, уже умеренное снижение СКФ у больных РА ухудшает прогноз в отношении атеросклероза, тогда как при АГ без РА эти изменения появляются при значительном снижении СКФ.

Наряду с этим, в нашем исследовании у больных РА обнаружена связь атеросклероза с потерей белка с мочой, также отражающей вовлечение почек в патологический процесс. При потере белка 0,1 г/сут и более частота АСБ увеличивалась в 1,47 раз при сопоставлении с лицами с РА со значением этого показателя менее 0,1 г/сут.

При изучении почечного кровотока обнаружено достоверное повышение индексов резистентности в артериях у больных РА по сравнению с пациентами группы АГ без РА. При повышении RI до 0,70-0,73 число больных с АСБ в сонных артериях увеличивалось в 1,5 раза, а при  $RI \geq 0,74$  – в 1,8 раза по сравнению с больными РА, у которых индексы резистентности в ПА были ниже порога 0,70. Такую же тенденцию имела и частота ГЛЖ у больных РА при росте RI в артериях почек: прирост в 1,37 и 1,54 раза соответственно. При этом, повышение RI выше 0,70 сопровождается ростом доли концентрических гипертрофий ЛЖ в 1,44 раза.

Доказана связь атеросклероза с жировой дистрофией печени, которая часто сопровождает ожирение и метаболический синдром [237, 238].

В нашем исследовании при ревматоидном артрите значения АСТ и/или АЛТ более 25 Ед/л сочетались с увеличением доли больных с бляшками в сонных артериях в 1,3 раза. В группе сравнения это влияние оказалось еще больше – увеличение в 2,68 раза, вероятно, данный факт связан с большей распространенностью стеатогепатоза у больных с АГ.

Частое сочетание ревматоидного артрита с артериальной гипертензией, а в нашем исследовании таких случаев 45%, вносит свой вклад в копилку атеросклероза.

В группе наблюдения у нормотензивных больных АСБ в сонных артериях обнаружены в 54,5% случаев, а при сочетании РА с АГ это число увеличивается в 1,3 раза.

Также у серопозитивных по РФ больных РА число случаев с АСБ в сонных артериях в 1,4 раза выше, чем у пациентов с РФ (-).

Косвенно об участии факторов воспаления в развитии атеросклеротического поражения может говорить и то, что у больных РА при числе болезненных суставов  $\geq 20$  частота АСБ в каротидных артериях оказалась выше в 1,4 раза, чем у больных РА ЧБС $<20$ .

В ходе исследования было обнаружено, что дебют ревматоидного артрита после 45 лет сопровождается возрастанием рисков ССЗ в связи с большей частотой АГ, концентрической ГЛЖ, избыточной массы тела и ожирения, это справедливо и в отношении атеросклероза.

При дебюте заболевания после 45 лет толщина КИМ сонных артерий была достоверно больше, а частота АСБ в сонных артериях оказалась в 1,5 раза выше, чем у пациентов с началом РА до 45 лет (в сопоставимых по возрасту группах).

Представляется, что атеросклероз, на определенном этапе начинающий сопровождать ревматоидный артрит, переводит заболевание на качественно новый уровень. И повышение риска неблагоприятных, а часто и фатальных

сердечно-сосудистых событий является логическим завершением этого процесса.

Доказанная независимая от других причин связь атеросклероза с факторами воспаления, как в общей популяции, так и при ревматоидном артите, позволяет понять причины прогрессирующего ускоренного поражения артериального русла на фоне высокой активности воспаления РА и замедление этих процессов на фоне адекватного лечения заболевания и достижения стойкой ремиссии [61, 76, 105, 177, 178, 247, 254].

Полученные результаты указывают на то, что традиционные факторы риска развития атеросклероза не только актуальны и для больных ревматоидным артритом, но обладают даже большей повреждающей силой по сравнению с больными артериальной гипертензией, где гипертоническая ремодуляция сосудистой стенки также связана с ускоренными атеросклеротическими процессами.

Обычные шкалы для расчета сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом не применимы. И даже модифицированная шкала SCORE, рекомендующая увеличивать расчетный риск в полтора раза для больных РА, не в полной мере отражает существующее положение вещей [113].

Многократные попытки разработать критерии оценки рисков с учетом клинической картины ревматоидного артрита пока не показали улучшенных показателей по сравнению с калькуляторами риска, предназначенными для использования в общей популяции [73, 116, 250].

По результатам проведенного исследования мы предложили «Способ определения высокого риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артите» по данным объективного контроля и стандартного лабораторного обследования. В оцениваемые параметры вошли: возраст от 50 лет, мужской пол, возраст дебюта заболевания от 45 лет, ИМТ от 25 кг/м<sup>2</sup>, серопозитивность по РФ, число болезненных суставов от 20, прием глюкокортикоидов, АЛТ и/или АСТ от 25 Ед/л, суточная потеря белка с

мочой от 0,1 г/сут, СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73\text{m}^2$ , где каждому параметру присваивается 1 балл. При суммарном числе баллов  $\geq 4$  риск атеросклероза оценивается как высокий. По нашим данным, при сумме балов  $\geq 4$  число больных РА с АСБ в сонных артериях возрастает в 7,4 раза по сравнению с пациентами, у которых суммарное число баллов не превышало 3 (а количество гипертрофий ЛЖ увеличивается в 1,4 раза). Чувствительность обнаружения бляшек в каротидных артериях при использовании данного способа равнялась 0,95, специфичность – 0,63 (при использовании mSCORE чувствительность – 0,79, специфичность – 0,63).

Основываясь на вышеописанном способе, был предложен дальнейший алгоритм маршрутизации больного РА с целью профилактики кардиоваскулярных заболеваний, который не сопровождается увеличением экономических затрат на обследование пациента, не сопряжен с повышением трудозатрат медицинского персонала, увеличением времени обследования, прост в использовании, при этом позволяет выделить группу больных, нуждающихся в дополнительном обследовании, коррекции образа жизни и лечения. Это дает возможность для ранней диагностики атеросклероза брахиоцефальных артерий и направления пациента к кардиологу с целью своевременного лечения и предотвращения осложнений атеросклероза.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ревматоидным артритом выявляются традиционные и дополнительные факторы риска сердечно-сосудистой патологии, частота которых зависит от возраста дебюта ревматоидного артрита, объема и эффективности проводимой терапии. Из традиционных факторов наиболее часто выявляются снижение скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, нарушение жирового обмена и артериальная гипертензия. Из дополнительных факторов риска наиболее значимы для формирования атеросклеротических бляшек серопозитивность по ревматоидному фактору, дебют ревматоидного артрита после 45 лет, прием глюкокортикоидов, поражение 20 и более суставов.
2. Частота формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с ревматоидным артритом превышает таковую у больных артериальной гипертензией, ассоциирована с возрастом и полом, нарастает при предожирении, ожирении и нарушении функции почек.
3. Дебют ревматоидного артрита после 45 лет, несмотря на меньший стаж заболевания, сопровождается прогрессирующим нарастанием частоты атеросклеротических бляшек в сонных артериях в сравнении с сопоставимыми по возрасту лицами с дебютом ревматоидного артрита до 45 лет. Серопозитивность по ревматоидному фактору при ревматоидном артрите (независимо от наличия артериальной гипертензии) ассоциируется с увеличением доли больных с гипертрофией левого желудочка, большей толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и инструментально подтвержденного атеросклероза.
4. Резистентность в магистральных почечных артериях у больных ревматоидным артритом (независимо от наличия артериальной гипертензии) значительно выше таковых показателей у пациентов с артериальной гипертензией без ревматоидного артрита.

5. Повышение индексов резистентности в почечных артериях более 0,70 у больных ревматоидным артритом коррелирует с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях, тенденцией к снижению скорости клубочковой фильтрации, увеличением суточной потери белка с мочой и большей толщиной комплекса интима-медиа в сонных артериях.
6. Выделено 10 клинических факторов (возраст старше 50 лет, мужской пол, дебют заболевания после 45 лет, пред- и ожирение, число болезненных суставов 20 и более, прием глюкокортикоидов, серопозитивность по ревматоидному фактору, повышение АЛТ и/или АСТ более 25 Ед/л, суточная потеря белка с мочой более 0,1 г/сут, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), наличие 4-х из которых имеет высокий уровень ассоциации с атеросклерозом сонных артерий и ремоделированием левого желудочка.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется оценивать риск атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите как высокий при сочетании 4 и более признаков из: возраст 50 лет и более, мужской пол, возраст дебюта ревматоидного артрита от 45 лет и более, индекс массы тела от 25 кг/м<sup>2</sup> и более, число болезненных суставов от 20 и более, прием больным глюкокортикоидов, наличие серопозитивности по ревматоидному фактору, уровень АЛТ и/или АСТ от 25 Ед/л и более, потерю белка с мочой от 0,1 г/сут и более, скорость клубочковой фильтрации от 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее, затем каждому параметру при его наличии присваивают значение 1 балл и вычисляют сумму баллов.
2. При высоком риске атеросклероза сонных артерий (4 и более признака) рекомендовано использовать предложенный алгоритм маршрутизации больного: проведение ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий для выявления атеросклероза и его последующего лечения. При сочетании 3 и менее признаков, рекомендована оценка риска в динамическом наблюдении.
3. Исследовать почечную гемодинамику с определением индексов резистентности почечных артерий в клинической практике как ранний показатель нарушения функции почек у больных ревматоидным артритом.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Изучение почечной гемодинамики, факторов, оказывающих на нее влияние при ревматоидном артрите, а также механизмов ассоциации с особенностями ремоделирования левого желудочка и атеросклеротическими изменениями сосудов заслуживает дальнейшей разработки.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия  
 АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСБ – атеросклеротическая бляшка  
 АСТ – аспартатаминотрансфераза  
 АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
 ГКС – глюкокортикоиды  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
 ИММЛЖ – индекс массы левого желудочка  
 ИМТ – индекс массы тела  
 КДО – конечный диастолический объем  
 КДР – конечнодиастолический размер  
 КИМ – комплекс интима-медиа  
 КСО – конечный систолический объем  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛП – левая почка  
 МЖП – межжелудочковая перегородка  
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
 ОТС – относительная толщина стенок  
 ОХС – общий холестерин  
 ПА – почечная артерия  
 ПЖ – правый желудочек  
 ПП – правая почка  
 ПУ – протеинурия  
 РА – ревматоидный артрит  
 РФ – ревматоидный фактор  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 СПУ – суточная протеинурия

СРБ – С-реактивный белок

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФР – фактор риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

$\Delta V_{ven}$  – разница скорости в вене

DAS – disease activity score

HAQ – health assessment questionnaire

RI – индекс резистентности

V ЛПр – объем левого предсердия

V ППр – объем правого предсердия

V<sub>a</sub> max – максимальная скорость в артерии

V<sub>a</sub> min – минимальная скорость в артерии

V<sub>ven</sub> max – максимальная скорость в вене

V<sub>ven</sub> min – минимальная скорость в вене

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамова, Э.Г. Эхокардиографические показатели у пациентов с ревматоидным артритом / Э.Г. Акрамова, Л.И. Фейсханова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №12. – С. 18-24.
2. Анкудинов, А.С. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №3. – С. 181-185.
3. Балабанова, Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, №4. – С. 11-17.
4. Балабанова, Р.М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 52, №3. – С. 10-12.
5. Батюшин, М.М. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М.М. Батюшин, Е.А. Выставкина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2-2. – С. 249-252.
6. Бова, А. А. Хроническая болезнь почек как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии / А. А. Бова // Военная медицина. – 2014. – №2. – С. 15-21.
7. Галушко, Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, №1. – С. 32-39.

8. Елисеева, Л.Н. Допплерографические показатели артериального и венозного кровотока в почках при гипертонической болезни / Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова // Российские Медицинские Вести. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 63-69.
9. Елисеева, Л.Н. Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам / Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова, А.Г. Тонян // Патент на изобретение № 2373856. – 2009. – № 33. – (Пч). – С. 420.
10. Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани: инвалидность в Иркутской области в 2013-2015 гг. / И.Л. Петрунько, Л.В. Меньшикова, Н.В. Сергеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, №1. – С. 54-57.
11. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, №3. – С. 331-335.
12. Калюжина, М. И. Функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом / М.И. Калюжина, Е.О. Бухарова, А.Ю. Шатута // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, №. 4-2. – С. 51-54.
13. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом / З.Ю. Мутовина, А.И. Загребнева, Е.А. Галушко, А.В. Гордеев // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, №3. – С. 82-86.
14. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / Н.В. Чеботарева, С.В. Гуляев, Т.В. Андросова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №5. – С. 55-60.
15. Коморбидный больной: ревматоидный артрит и артериальная гипертензия / И.Б. Базина, О.А. Козырев, М.В. Павлова [и др.] // Врач. – 2020. – №3. – С. 28-32.
16. Кошельская, О.А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией высокого риска / О.А. Кошельская, О.А. Журавлева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №10. – С. 112-118.

17. Лила, А.М. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний / А.М. Лила, В.А. Лила // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, №4. – С. 387-392.
18. Мясоедова, Е.Е. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артите / Е.Е. Мясоедова // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 51, №2. – С. 31-34.
19. Мясоедова, С.Е. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологических исследований) / С.Е. Мясоедова, О.М. Лесняк, Л.В. Меньшикова // Терапевтический архив. – 2010. - Т. 82, №5. – С. 9–14.
20. Насонов, Е. Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е. Л. Насонов, А. В. Гордеев, Е. А. Галушко // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2015. – Т. 87, №5. – С. 4-9.
21. Насонов, Е.Л. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – Т. 42, №4. – С. 4-9.
22. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза / Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 8. – С. 509-512.
23. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, А.М Сатыбалдыев // Научно-практическая ревматология. –2015. – 5. – С. 472-484
24. Никитина, Н. М. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом / Н. М. Никитина, А. П. Ребров // Терапевтический архив. – 2009. – №6. – С. 29-34.
25. Никитина, Н.М. Суточное мониторирование артериального давления как метод ранней диагностики артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №4. – С. 29-34.

26. Остеопороз и саркопения у женщин с ревматоидным артритом / О.В. Добровольская, А.Ю. Феклистов, А.О. Ефремова [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т.14, №2. – С. 84-89.
27. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты / А.В. Гордеев, Е.А. Галушко, Н.М. Савушкина [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, №3. – С. 10-16.
28. Панин, П.Ф. Биометрические ультразвуковые предикторы изменений артериального русла почек у пациентов с кардио-ренальным синдромом на фоне функционального нагрузочного тестирования / П.Ф. Панин, А.А. Симаков, Н.В. Слуцкая // Военно-медицинский журнал. – 2010. – №11. – С. 61-62.
29. Петров, А.В. Особенности гуморального иммунного ответа у больных ревматоидным артритом при различных типах ремоделирования миокарда / А.В. Петров, А.А. Алексеева // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – №2. – С. 116-118.
30. Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите / Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, С.В. Бутусова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – №5. – С. 89-95.
31. Попкова, Т.В. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 678-702 с.
32. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска / С.П. Оранский, Л.Н. Елисеева, В.П. Куринная, А.Ф. Давыдова // Нефрология. – 2017. – Т. 21, №5. С. 42-47.
33. Ребров, А. П. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом / А.П. Ребров, Е. В. Волошинова, М. А. Тяпкина // Клиническая нефрология. – 2011. – №. 6. – С. 32-35.
34. Ревматоидный артрит в Российской Федерации: социологические аспекты А.В. Решетников, Н.В. Присяжная, С.В. Павлов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №2. – С. 374-376.

35. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 3. – С.1-28.
36. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / Т. Ю. Касимова, Е. В. Аршин, А.В. Туев, А.С. Розенберг // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №1. – С. 17-21.
37. Роль интерлейкина-6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов // Современная ревматология. – 2013. – Т. 7, №3. – С. 25-32.
38. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с.
39. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 20 с.
40. Сатыбалдыев, А.М. Ревматоидный артрит у пожилых / А.М. Сатыбалдыев // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, №12. – С. 85-92.
41. Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез / Л.Б. Круглый, О.А. Фомичева, Ю.А. Карпов [и др.] // Кардиология. – 2016. – №6. – С. 89-95.
42. Синеглазова, А.В. Ведущие провоспалительные цитокины и атеросклероз при ревматоидном артрите / А.В. Синеглазова, Е.А. Мезенцева, К.В. Никушкина // Российский иммунологический журнал. – 2015. - № 2. – С. 105-109.
43. Состояние функции эндотелия и её роль в становлении сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом / А.А. Туличев, Н.Ю. Боровкова, Н.Н. Боровков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – №3. – С. 451-456.
44. Стародубцева, И.А. Оценка факторов риска развития сердечнососудистой патологии у больных ревматоидным артритом / И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 71-74.

45. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) / Е. А. Галушко, Т. Ю. Больщакова, И. Б. Виноградова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – №1. – С. 11-17.
46. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите в зависимости от наличия артериальной гипертонии / Е.Е. Мясоедова, С.Е. Мясоедова, М.Г. Омельяненко, С.В. Обжерина // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, №3. – С. 15-20.
47. Типы ремоделирования левого желудочка у больных ревматоидным артритом / И.А. Кривотулова, К.В. Корочина, Т.В. Чернышева [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, №2. – С. 62-68.
48. Трубникова, Н.С. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов у больных ревматоидным артритом в пожилом и старческом возрасте / Н.С. Трубникова, Л.Н. Шилова // Клиническая геронтология. – 2018. – №7-8. – С.4-6.
49. Трухан, Д.И. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики / Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, К.Д. Белус // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, №1. – С. 19-25.
50. Хитрова, А.Н. Ультразвуковая диагностика: Практическое руководство / А.Н. Хитрова, В.В. Митьков, Т.В. Краснова; под ред. Митькова В.В. – М.: ВИДАР, 2002. – 200-256 с.
51. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом частота, факторы риска, варианты поражения почек / Н.В. Чеботарева, С.В. Гуляев, Т.В. Андросова, Л.Ю. Милованова // Терапевтический архив. – 2019. – №5. – С.129-133.
52. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные

- рекомендации /А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т.16, №1. – С. 89-115.
53. Частота саркопении и факторы, ассоциированные с низкой мышечной массой, у женщин с ревматоидным артритом / Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская [и др.] // Терапевтический архив. 2020;92(5):15-21
54. Шилкина, Н.П. Система микроциркуляции, маркеры поражения сосудистой стенки и системность процесса при ревматических заболеваниях / Н.П. Шилкина, С.В. Бутусова, И.В. Дряженкова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. - № 1. – С. 27-34.
55. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №6. – С. 5-11.
56. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек / А.В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2006. – Т. 10, №1. – С. 7-13.
57. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. А. Серов, А. М. Шутов, М. В. Мензоров [и др.] // Нефрология. – 2010. – Т. 14, №1. – С. 50-55.
58. Эрдес, Ш.Ф. Проблема ревматических заболеваний в России / Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева // Русский медицинский журнал. – 2004. – №20. – С. 1121-1123.
59. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62, №9. – P. 2569-81.
60. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, №9859. – P. 2224-2260.

61. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment / A.B. Reiss, A. Silverman, M. Khalfan [et al.] // Curr Pharm Des. – 2019. – Vol. 25, №9. – P. 969-986.
62. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination / R.S. Wright, G.S. Reeder, C.A. Herzog [et al.] // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 137, №7. – P. 563-70.
63. Adams, A. The Determination of the Plaque Burden on the Carotid Artery With Ultrasound Significantly Improves the Risk Prediction in Middle-Aged Subjects Compared to PROCAM: An Outcome Study / A. Adams, W. Bojara, M. Romanens // Cardiol Res. – 2020. – Vol. 11, №4. – P. 233-238.
64. Adawi, M. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis / M. Adawi, S. Firas, A. Blum // Isr Med Assoc J. – 2019. – Vol. 21, №7. – P. 460-463.
65. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study / Y. Chang, S. Ryu, K.C. Sung [et al.] // Gut. – 2019. – Vol. 68, №9. – P. 1667-1675.
66. Alloubani, A. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke / A. Alloubani, A. Saleh, I. Abdelhafiz // Diabetes Metab Syndr. – 2018. – Vol. 12, №4. – P. 577-584.
67. Alpert, M.A. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function / M.A. Alpert, J. Omran, B.P. Bostick // Curr Obes Rep. – 2016. – Vol. 5, №4. – P. 424-434.
68. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, №4. – P. 1033-1046.
69. Ampuero, J. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis / J. Ampuero, R. Gallego-Durán, M. Romero-Gómez // Rev. Esp. Enferm Dig. – 2015. – Vol. 107, №1. – P. 10-16.
70. An effect of left ventricular hypertrophy on mild-to-moderate left ventricular diastolic dysfunction / S. Kattel, S. Memon, K. Saito [et al.] // Hellenic J Cardiol. – 2016. – Vol. 57, №2. – P. 92-98.

71. Analysis of the Associations between Obesity Indices and Left Ventricular Mass / P. Feng, Y. Huang, S. Wang [et al.] // Cardiology. – 2018. – Vol. 141, №4. – P. 183-189.
72. Annual costs of rheumatoid arthritis in Turkey / S. Malhan, L.A. Akbulut, H. Bodur, C.F. Tulunay // Rheumatol Int. – 2010. – Vol. 30, №5. – P. 637-641.
73. Assessment of six cardiovascular risk calculators in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis according to the EULAR 2015/2016 recommendations for cardiovascular risk management / D.A. Galarza-Delgado, J.R. Azpiri-Lopez, I.J. Colunga-Pedraza [et al.] // Clin Rheumatol. – 2017. – Vol. 36, №6. – P. 1387-1393.
74. Association between anti-citrullinated fibrinogen antibodies and coronary artery disease in rheumatoid arthritis / B.P. Hejblum, J. Cui, L.J. Lahey [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2018. – Vol. 70, №7. – P. 1113-1117.
75. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F.J. López-Longo, D. Oliver-Miñarro, I. de la Torre [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61, №4. – P. 419-424.
76. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects / I. Del Rincón, K. Williams, M.P. Stern [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48, №7. – P. 1833-1840.
77. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study / S.B. Lee, G.M. Park, J.Y. Lee [et al.] // J Hepatol. – 2018. – Vol. 68, №5. – P. 1018-1024.
78. Association between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study on population over 40 years old / J. Zheng, Y. Zhou, K. Zhang [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 147.
79. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease / S. Uchida, K. Kamiya, N. Hamazaki [et al.] // Heart Vessels. – 2020. – Vol. 35, №6. – P. 769-775.

80. Association between waist circumference and carotid intima-media thickness in the general population / T. Kamon, H. Kaneko, H. Itoh [et al.] // Int Heart J. – 2020. – Vol. 61, №1. – P. 103-108.
81. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana, B.I. Graubard // JAMA. – 2013. – Vol. 309, №1. – P. 71-82.
82. Association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors and patient outcomes in advanced chronic kidney disease: the RRI-CKD study / A. Hinderliter, R.L. Padilla, B.W. Gillespie [et al.] // Clin Nephrol. – 2015. – Vol. 84, №1. – P. 10-20.
83. Association of hepatic steatosis with subclinical atherosclerosis: Systematic review and meta-analysis / D. Kapuria, V.K. Takyar, O. Etzion [et al.] // Hepatol Commun. – 2018. – Vol. 2, №8. – P. 873-883.
84. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration / I. Navarro-Millán, S. Yang, S.L. DuVall [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75, №2. – P. 341-347.
85. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004 / N.T. Nguyen, C.P. Magno, K.T. Lane [et al.] // J Am Coll Surg. – 2008. – Vol. 207, №6. – P. 928-934.
86. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension / Y. Doi, Y. Iwashima, F. Yoshihara [et al.] // Am J Hypertens. – 2012. – Vol. 25, №12. – P. 1292-1298.
87. Association of seropositivity and mortality in rheumatoid arthritis and the impact of treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results from a real-world study / E. Alemao, Y. Bao, M.E. Weinblatt, N. Shadick // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, 32. – P. 176-183.
88. Atherosclerosis / P. Libby, J.E. Buring, L. Badimon [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – Vol. 5, №1. – P. 56.

89. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: promoters and opponents / F. Carbone, A. Bonaventura, L. Liberale [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 58, №1. – P. 1-14.
90. Atrial Fibrillation and Hypertension / M.S. Dzeshka, A. Shantsila, E. Shantsila, G.Y.H. Lip // Hypertension. – 2017. – Vol. 70, №5. – P. 854-861.
91. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events / K.P. Liang, H.M. Kremers, C.S. Crowson [et al.] // J Rheumatol. – 2009. – Vol. 36, №11. – P. 2462-2469.
92. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort / N.J. Goodson, D.P. Symmons, D.G. Scott [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, №8. – P. 2293-2299.
93. Biomarkers associated with cardiovascular disease in patients with early rheumatoid arthritis / A. Sodergren, K. Karp, C. Bengtsson [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, №8. – e0220531.
94. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies / E.W. Karlson, L.B. Chibnik, S.S. Tworoger [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60, №3. – P. 641-652.
95. Boddi, M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update / M. Boddi // Adv Exp Med Biol. – 2017. – №956. – P. 191-208.
96. Brasilia Study on Healthy Aging and Brasilia Heart Study. Sarcopenia, but not excess weight or increased caloric intake, is associated with coronary subclinical atherosclerosis in the very elderly / A.M. Campos, F.A. Moura, S.N. Santos [et al.] // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 258. – P. 138-144.
97. Brennan, F.M. McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis / F.M. Brennan // J Clin Invest. – 2008. – Vol. 118, №11. – P. 3537-3545.
98. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study / E. Myasoedova, J.M. Davis 3rd, C.S. Crowson [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65, №7. – P. 1713-1718.

99. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis / V. Pascale, R. Finelli, R. Giannotti [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, №1. – P. 1-7.
100. Cardiac remodeling in chronic kidney disease / N. Kaesler, A. Babler, J. Floege, R. Kramann // Toxins (Basel). – 2020. – Vol. 12, №3. – P. 161.
101. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities / H. Yogasundaram, M.C. Chappell, B. Braam, G.Y. Oudit // Can J Cardiol. – 2019. – Vol. 35, №9. – P. 1208-1219.
102. Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis / A.M. Kerola, T. Kerola, M.J. Kauppi [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, №11. – P. 1826-1829.
103. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers, P.J. Nicola, C.S. Crowson [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, №3. – P. 722-732.
104. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases / I. Hollan, P.L. Meroni, J.M. Ahearn [et al.] // Autoimmun Rev. – 2013. – Vol. 12, №10. – P. 1004-1015.
105. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China / C. Li, X.R. Wang, H.J. Ji [et al.] // Clin Rheumatol. – 2017. – Vol. 36, №5. – P. 1023-1029.
106. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / R.W. Major, M.R.I. Cheng, R.A. Grant [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, №3. – e0192895.
107. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: a population-based study / E. Nikiphorou, S. de Lusignan, C.D. Mallen [et al.] // Heart. – 2020. – Vol. 106, №20. – P. 1566-1572.
108. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project / I.A.M. van den Oever, M. Heslinga, E.N. Griep [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56, №9. – P. 1472-1478.

109. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study / A. Corrales, P.H. Dessein, L. Tsang [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2015. – Vol. 17, №1. – P. 55.
110. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study / S.H. Johnsen, E.B. Mathiesen, O. Joakimsen [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38, №11. – P. 2873-2880.
111. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans / H. Sillesen, S. Sartori, B. Sandholt [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 19, №9. – P. 1042-1050.
112. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study / S. Ebrahim, O. Papacosta, P. Whincup [et al.] // Stroke. – 1999. – Vol. 30, №4. – P. 841-850.
113. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study / A. Corrales, C. González-Juanatey, M.E. Peiró [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 73, №4. – P. 722-727.
114. Causes of Death in Rheumatoid Arthritis: How Do They Compare to the General Population? / J. Widdifield, J.M. Paterson, A. Huang, S. Bernatsky // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2018. – Vol. 70, №12. – P. 1748-1755.
115. Cause-specific mortality in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis in Italy / F. Ometto, U. Fedeli, E. Schievano [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2018. – Vol. 36, №4. – P. 636-642.
116. Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis / C.S. Crowson, S. Rollefstad, G.D. Kitas [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №3. – e0174656.
117. Chronic Kidney Disease / A.C. Webster, E.V. Nagler, R.L. Morton, P. Masson // Lancet. – 2017. – Vol. 389, №10075. – P. 1238-1252.

118. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? / N.G. Vallianou, S. Mitesh, A. Gkogkou, E. Geladari // Curr Cardiol Rev. – 2019. – Vol. 15, №1. – P. 55-63.
119. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention / R.T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B.R. Hemmelgarn [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, №9889. – P. 339-352.
120. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351, №13. – P. 1296-1305.
121. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis / T. Shoji, T. Abe, H. Matsuo [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2012. – Vol. 19, №4. – P. 299-315.
122. Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis / M. Kochi, K. Kohagura, Y. Shiohira [et al.] // J Cardiol. – 2018. – Vol. 71, №3. – P. 277-283.
123. Chugh, S.S. Improved Prediction of Sudden Cardiac Death Risk: Staying Within the Echocardiogram but Extending Beyond the Ejection Fraction / S.S. Chugh, A. Uy-Evanado // Circ Cardiovasc Imaging. – 2016. – Vol. 9, №8. – e005133.
124. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies / M.N. Di Minno, P. Ambrosino, R. Lupoli [et al.] // Eur J Intern Med. – 2015. – Vol. 26, №10. – P. 835-842.
125. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis / B. Batko, K. Urbański, J. Świerkot [et al.] // Clin Rheumatol. – 2019. – Vol. 38, №9. – P. 2473-2481.
126. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes / U. Baber, G.W. Stone, G. Weisz [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2012. – Vol. 5, №3. – P. 53-61.
127. Danninger, K. Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? / K. Danninger, U.C. Hoppe, H. Pieringer // Int J Rheum Dis. – 2014. – Vol. 17, №6. – P. 606-611.

128. de Simone, G. Left ventricular hypertrophy in hypertension as a predictor of coronary events: relation to geometry / G. de Simone, V. Palmieri // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2002. – Vol. 11, №2. – P. 215-220.
129. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study / D.H. Solomon, J. Greenberg, J.R. Curtis [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2015. – Vol. 67, №8. – P. 1995-2003.
130. Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients: The Campania Salute Network / R. Izzo, M.A. Losi, E. Stabile [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, №1. – P. 136-142.
131. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis / L.J. Hickson, C.S. Crowson, S.E. Gabriel [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2014. – Vol. 63, №2. – P. 206-213.
132. Di Palo, K.E. Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment / K.E. Di Palo, N.J. Barone // Heart Fail Clin. – 2020. – Vol. 16, №1. – P. 99-106.
133. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity / B. Targońska-Stępnik, M. Biskup, W. Biskup, M. Majdan // Clin Rheumatol. – 2019. – Vol. 38, №4. – P. 1131-1137.
134. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / M.C. Aubry, H. Maradit-Kremers, M.S. Reinalda [et al.] // J Rheumatol. – 2007. – Vol. 34, №5. – P. 937-942.
135. Differential incremental value of ultrasound carotid intima-media thickness, carotid plaque, and cardiac calcium to predict angiographic coronary artery disease across Framingham risk score strata in the APRES multicentre study / N. Gaibazzi, F. Rigo, R. Facchetti [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2016. – Vol. 17, №9. – P. 991-1000.
136. Disability and health-related quality of life in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study / Y. Zhou, X. Wang, Y. An [et al.] // Int J Rheum Dis. – 2018. – Vol. 21, №9. – P. 1709-1715.

137. Disease activity and left ventricular structure in patients with rheumatoid arthritis / H. Midtbo, E. Gerdts, T.K. Kvien [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015. – Vol. 54, №3. – P. 511-519.
138. Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis / H. Midtbo, A.G. Semb, K. Matre [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, №2. – P. 371-376.
139. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study / S. Ajeganova, M.L. Andersson, J. Frostegård, I. Hafström // *J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, №12. – P. 1958-1966.
140. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes / R.M. Bruno, E. Daghini, L. Landini [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54, №9. – P. 2430-2439.
141. Echocardiographic Predictors of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study / S.H. Konety, R.J. Koene, F.L. Norby [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 9, №8. – P. 10.
142. Effect of a treat-to-target intervention of cardiovascular risk factors on subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial / B. Burggraaf, D.F. van Breukelen-van der Stoep, M.A. de Vries [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78, №3. – P. 335-341.
143. Effect of Metabolically Healthy Obesity on the Development of Carotid Plaque in the General Population: A Community-Based Cohort Study / H. Itoh, H. Kaneko, H. Kiriyama [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2020. – Vol. 27, №2. – P. 155-163.
144. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease / G. Tomasson, T. Aspelund, T. Jonsson [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1649–1654.
145. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects / G. Bajocchi, R. La Corte, A. Locaputo [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2000. – Vol. 18 (Suppl 20). – P. 49-S50.

146. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients: The ALLHAT Study / C.N. Bang, E.Z. Soliman, L.M. Simpson [et al.] // Am J Hypertens. – 2017. – Vol. 30, №9. – P. 914-922.
147. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo, S. Marchesi, R. Gerli [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2004. – Vol. 63, №1. – P. 31-35.
148. Estimate of ischemic stroke prevalence according to a novel 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy: insights from the general Chinese population / H. Wang, S. Wang, X. Yi [et al.] // Ann Med. – 2018. – Vol. 50, №6. – P. 519-528.
149. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24, №11. – P. 987-1003.
150. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M.J. Peters, D.P. Symmons, D. McCarey [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, №2. – P. 325-331.
151. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R. Agca, S.C. Heslinga, S. Rollefstad [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2017. – Vol. 76, №1. – P. 17-28.
152. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome / K.M. Douglas, A.V. Pace, G.J. Treharne [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65, №3. – P. 348-353.
153. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology / P.D. Thompson, B.A. Franklin, G.J. Balady [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, №17. – P. 2358-2368.

154. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis / N. Sattar, D.W. McCarey, H. Capell, I.B. McInnes // Circulation. – 2003. – Vol. 108, №24. – P. 2957-2963.
155. Factors Associated With Low Lean Mass in Early Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study / R. Müller, M. Kull, K. Pölluste [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55, №11. – P. 730.
156. Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population / J.M. Davis 3rd, G. Lin, J.K. Oh [et al.] // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 240. – P. 379-385.
157. Five-year incidence of common comorbidities, such as hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, cerebrovascular disease and cancer, in older Japanese patients with rheumatoid arthritis / T. Mochizuki, K. Ikari, K. Yano, K. Okazaki // Geriatr Gerontol Int. – 2019. – Vol. 19, №7. – P. 577-581.
158. Fuchs, F.D. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease / F.D. Fuchs, P.K. Whelton// Hypertension. – 2020. – Vol. 75, №2. – P. 285-292.
159. Full, L.E. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / L.E. Full, C. Ruisánchez, C. Monaco // Arthritis Res Ther. – 2009. – Vol. 11, №2. – P. 217.
160. Gabriel, S.E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / S.E. Gabriel, K. Michaud // Arthritis Res Ther. – 2009. – Vol. 11, №3. – P. 229.
161. Gender differences in cardiovascular risk of patients with rheumatoid arthritis / M. Adawi, B. Gurovich, S. Firas [et al.] // QJM. – 2019. – Vol. 112, №9. – P. 657-661.
162. Gender Differences in Cardiovascular Risk Profile in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity / B. Targońska-Stępnik, M. Biskup, W. Biskup, M. Majdan // Biomed Res Int. – 2019. – Vol. 2019. – e3265847.

163. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study / P. Song, Z. Fang, H. Wang [et al.] // Lancet Glob Health. – 2020. – Vol. 8, №5. – P. 721-729.
164. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis / L.G. Kearney, K. Lu, M. Ord [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2012. – Vol. 13, №10. – P. 827-833.
165. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 / S. Safiri, A.A. Kolahi, D. Hoy [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2019. – Vol. 78, №11. – P. 1463-1471.
166. Hager, M.R. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease / M.R. Hager, A.D. Narla, L.R. Tannock // Rev Endocr Metab Disord. – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 29-40.
167. Hansen, P.R. Rheumatoid arthritis patients have higher prevalence and burden of asymptomatic coronary artery disease assessed by coronary computed tomography: A systematic literature review and meta-analysis / P.R. Hansen, M. Feineis, J. Abdulla // Eur J Intern Med. – 2019. – Vol. 62. – P. 72-79.
168. High prevalence of occult heart disease in normotensive patients with rheumatoid arthritis / G. Cioffi , F. Ognibeni, A. Dalbeni [et al.] // Clin Cardiol. – 2018. – Vol. 41, №6. – P. 736-743.
169. High titer of anti-citrullinated peptide antibody is a risk factor for severe carotid atherosclerotic plaque in patients with rheumatoid arthritis: the TOMORROW study / T. Okano, K. Inui, Y. Sugioka [et al.] // Int J Rheum Dis. – 2017. – Vol. 20, №8. – P. 949-959.
170. Hitsumoto, T. Correlation Between the Cardio-Ankle Vascular Index and Renal Resistive Index in Patients With Essential Hypertension / T. Hitsumoto // Cardiol Res. – 2020. – Vol. 11, №2. – P. 106-112.
171. Hot, A. Combination of IL-17 and TNF $\alpha$  induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells / A. Hot, V. Lenief, P. Miossec // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71, №5. – P. 768-776.

172. Hresko, A. Medical care costs associated with rheumatoid arthritis in the US: a systematic literature review and meta-analysis / A. Hresko, T.C. Lin, D.H. Solomon // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2018. – Vol. 70, №10. – P. 1431-1438.
173. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines / P. Anyfanti, E. Gkaliagkousi, A. Triantafyllou [et al.] // J Hum Hypertens. – 2020.
174. Hypertriglyceridemic waist: a simple marker of high-risk atherosclerosis features associated with excess visceral adiposity/ectopic fat / S. LeBlanc, F. Coulombe, O.F. Bertrand [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, №8. –e008139.
175. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome / F. Zhu, Q. Wang, C. Guo [et al.] // Clin Immunol. – 2011. – Vol. 141, №2. – P. 152-160.
176. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation / S. Skeoch, P.L.H. Cristinacce, H. Williams [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 827.
177. Immunotherapy for the rheumatoid arthritis-associated coronary artery disease: promise and future / L. Wang, Y. Zhang, S.Y. Zhang [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2019. – Vol. 132, №24. – P. 2972-2983.
178. Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis / G.A. Karpouzas, S.R. Ormseth, E. Hernandez, M.J. Budoff // Arthritis Rheumatol. – 2020. – Vol. 72, №3. – P. 400-408.
179. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis / C.S. Crowson, S. Rollefstad, E. Ikdahl [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2018. – Vol. 77, №1. – P. 48-54.
180. Impaired renal functions in Pakistani cohort of rheumatoid arthritis / A.A. Wagan, S. Nasir, A. Rahim, D. Khan // Pak J Med Sci. – 2019. – Vol. 35, №4. – P. 905-910.

181. Inappropriate left ventricular mass independently predicts cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes / G. Cioffi, A. Rossi, G. Zoppini [et al.] // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 168, №5. – P. 4953-4956.
182. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D.E. Forman, J. Butler, Y. Wang [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 43, №1. – P. 61-67.
183. Increased Cardiovascular Events and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients: 1 Year Prospective Single Centre Study / P. Ruscitti, P. Cipriani, F. Masedu [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №1. – e0170108.
184. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications / B.R. England, G.M. Thiele, D.R. Anderson, T.R. Mikuls // BMJ. – 2018. – Vol. 361. – k1036.
185. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis / A. Södergren, B. Stegmayr, V. Lundberg [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66, №32. – P. 263-266.
186. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis / K.P. Liang, E. Myasoedova, C.S. Crowson [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1665–1670
187. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, №2. – P. 402-411.
188. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction / R.L. Rudominer, M.J. Roman, R.B. Devereux [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60, №1. – P. 22-29.
189. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodelling / G.R. Norton, V.R. Peterson, C. Robinson [et al.] // Int J Cardiol. – 2019. – Vol. 274. – P. 342-347.

190. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease / A. Urman, N. Taklalsingh, C. Sorrento, I.M. McFarlane // Scifed J Cardiol. – 2018. – Vol. 2, №3. – e1000019.
191. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Y.H. Rho, C.P. Chung, A. Oeser [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61, №11. – P. 1580-1585.
192. Influence of Obesity and Metabolic Disease on Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease (CordioPrev Study) / E. Talavera-Garcia, J. Delgado-Lista, A. Garcia-Rios [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, №4. – e0153096.
193. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis / T. Zhang, J. Chen, X. Tang [et al.] // Lipids Health Dis. – 2019. – Vol. 18, №1. – P. 223.
194. Intrarenal resistive index conundrum: systemic atherosclerosis versus renal arteriolosclerosis / G. Štefan, C. Florescu, A.A. Sabo [et al.] // Ren Fail. – 2019. – Vol. 41, №1. – P. 930-936.
195. Is there a correlation between an eGFR slope measured over a 5-year period and incident cardiovascular events in the following 5 years among a Flemish general practice population: a retrospective cohort study / G. Van Pottelbergh, P. Mamouris, N. Opdeweegh [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, №11. – e023594.
196. Johnsen, S.H. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease / S.H. Johnsen, E.B. Mathiesen // Curr Cardiol Rep. – 2009. – Vol. 11, №1. – P. 21-27.
197. Kay, J. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria / J. Kay, K.S. Upchurch // Rheumatology (Oxford). – 2012. – Vol. 51, № 6. – P. 5-9.
198. Kidney function, endothelial activation and atherosclerosis in black and white Africans with rheumatoid arthritis / P.H. Dessein, H.C. Hsu, L. Tsang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, №3. – e0121693.

199. Knowledge and perception of cardiovascular disease risk among patients with rheumatoid arthritis / S. Boo, H. Oh, E.S. Froelicher, C.H. Suh // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №4. – e0176291.
200. Kohara, K. Transdisciplinary Approach for Sarcopenia. Sarcopenia and atherosclerosis / K. Kohara // Clin Calcium. – 2014. – Vol. 24, №10. – P. 1487-1492.
201. Kruger, K. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis / K. Kruger, H. Nublein // Z. Rheumatol. – 2019. – Vol. 78, №3. – P. 221-227.
202. Kumar, U. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology / U. Kumar, N. Wettersten, P.S. Garimella // Cardiol Clin. – 2019. – Vol. 37, №3. – P. 251-265.
203. Lauper, K. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis / K. Lauper, C. Gabay // Semin Immunopathol. – 2017. – Vol. 39, №4. – P. 447-459.
204. Lawes, C.M. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 / C.M. Lawes, S. Vander Hoorn, A. Rodgers // Lancet. – 2008. – Vol. 371, №9623. – P. 1513-1518.
205. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity / E.P. Havranek, D.B. Froshaug, C.D. Emserman [et al.] // Am J Med. – 2008. – Vol. 121, №10. – P. 870-875.
206. Left ventricular hypertrophy and hypertension / M. Yildiz, A.A. Oktay, M.H. Stewart [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. – 2020. – Vol. 63(1):10-21.
207. Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Events in Hypertensive Patients With Coronary Artery Calcifications / C. Grossman, M. Levin, N. Koren-Morag [et al.] // Am J Hypertens. – 2018. – Vol. 31, №3. – P. 313-320.
208. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study / J.A. Laukkanen, H. Khan, S. Kurl [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2014. – Vol. 3, №6. – e001285.
209. Left Ventricular Mass at MRI and Long-term Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / N. Kawel-Boehm, R. Kronmal, J. Eng [et al.] // Radiology. – 2019. – Vol. 293, №1. – P. 107-114.

210. Left ventricular remodeling in patients with metabolic syndrome: influence of gender / E. Nicolini , G. Martegani , A.M. Maresca [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2013. – Vol. 23, №8. – P. 771-775.
211. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study / C.W. Tsao, P.N. Gona, C.J. Salton [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2015. – Vol. 4, №9. – e002188.
212. Left-ventricular geometry and risk of sudden cardiac arrest in patients with preserved or moderately reduced left-ventricular ejection fraction / A.L. Aro, K. Reinier, D. Phan [et al.] // Europace. – 2017. – Vol. 19, №7. – P. 1146-1152.
213. Li, J.H. The cathepsin B death pathway contributes to TNF plus IFN-gamma-mediated human endothelial injury / J.H. Li, J.S. Pober // J Immunol. – 2005. – Vol. 175, №3. – P. 1858-1866.
214. Li, P. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies / P. Li, L. Wang, C. Liu // Postgrad Med. – 2017. – Vol. 129, №2. – P. 224-230.
215. Liao, K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / K.P. Liao // Trends Cardiovasc Med. – 2017. – Vol. 27, №2. – P. 136-140.
216. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // Circulation. – 2002. – Vol. 105, №9. – P. 1135-1143.
217. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova, C.S. Crowson, H.M. Kremers [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70, №3. – P. 482-487.
218. Low disease activity ( $DAS28 \leq 3.2$ ) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study / E.E. Arts, J. Fransen, A.A. Den Broeder [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2017. – Vol. 76, №10. – P. 1693-1699.
219. Low muscle mass is associated with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / D.H. Seo, Y.H. Lee, Y.J. Suh [et al.] // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 305. – P. 19-25.

220. Lv, J.C. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease / J.C. Lv, L.X. Zhang // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – №1165. – P. 3-15.
221. Ma, V.Y. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain / V.Y. Ma, L. Chan, K.J. Carruthers // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2014. – Vol. 95, №5. – P. 986-995.
222. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – Vol. 23, №1. – P. 75-80.
223. Maska, L. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) / L. Maska, J. Anderson, K. Michaud // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 11. – P.4-13.
224. McInnes, I.B. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, G. Schett // *Nat Rev Immunol.* – 2007. – Vol. 7, №6. – P. 429-442.
225. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis / M. Korpela, J. Mustonen, A.M. Teppo [et al.] // *Br J Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36, №11. – P. 1189-1195.
226. Messerli, F.H. Left ventricular hypertrophy: a pressure-independent cardiovascular risk factor / F.H. Messerli, R. Ketelhut // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22, №1. – P. 7-13.
227. Montecucco, F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis / F. Montecucco, F. Mach // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48, №1. – P. 11-22.

228. Morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis compared with an age- and sex-matched control population: A nationwide register study. K. Loppenthin, B.A. Esbensen, M. Ostergaard [et al.] // J Comorb. – 2019. – Vol. 9. – P. 1-7.
229. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients / N.J. Goodson, N.J. Wiles, M. Lunt [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 2010–2019.
230. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study / J. van den Hoek, H.C. Boshuizen, L.D. Roorda [et al.] // Rheumatol Int. – 2017. – Vol. 37, №4. – P. 487-493.
231. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis / S. Dadoun, N. Zeboulon-Ktorza, C. Combescure [et al.] // Joint Bone Spine. – 2013. – Vol. 80, № 1. – P. 29-33.
232. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab / J. Listing, J. Kekow, B. Manger [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74, №2. – P. 415-421.
233. Mortality is increased in patients with rheumatoid arthritis or diabetes compared to the general population - the Nord-Trondelag Health Study / I.S. Houge, M. Hoff, R. Thomas, V. Videm // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 3593.
234. Mortality, disability, and healthcare expenditure of patients with seropositive rheumatoid arthritis in Korea: A nationwide population-based study / I.A. Choi, J.S. Lee, Y.W. Song, E.Y. Lee // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, №1. – e0210471.
235. Nadruz, W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // J Hum Hypertens. – 2015. – Vol. 29, №1. – P. 1-6.
236. New insights to the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis / M. Mahmoudi, S. Aslani, R. Fadaei, A.R. Jamshidi // Int J Rheum Dis. –2017. – Vol. 20, №3. – P. 287-297.
237. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis / S.A. Madan, F. John, N. Pyrsopoulos, C.S. Pitchumoni // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 27, №11. – P. 1237-1248.

238. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis / Y.Y. Zhou, X.D. Zhou, S.J. Wu [et al.] // Hepatol Commun. – 2018. – Vol. 2, №4. – P. 376-392.
239. Non-obese visceral adiposity is associated with the risk of atherosclerosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / T. Yoshida, M. Hashimoto, R. Kawahara [et al.] // Rheumatol Int. – 2018. – Vol. 38, №9. – P. 1679-1689.
240. North, B.J. The intersection between aging and cardiovascular disease / B.J. North, D.A. Sinclair // Circ Res. – 2012. – Vol. 110, №8. – P. 1097-1108.
241. Obesity and carotid atherosclerosis in African black and Caucasian women with established rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / A. Solomon, G.R. Norton, A.J. Woodiwiss, P.H. Dessein // Arthritis Res Ther. – 2012. – Vol. 14, №2. – R67.
242. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. 2005. – Vol. 366, №9497. – P. 1640-1649.
243. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults / A.B. Mitchell, J.W. Cole, P.F. McArdle [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46, №6. – P. 1690-1692.
244. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: an 11-year nationwide cohort study / C.H. Lai, W.W. Lai, M.J. Chiou [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75, №7. – P. 1350-1356.
245. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys / S.M. Verstappen, J.W. Bijlsma, H. Verkleij [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 51, №3. – P. 488-497.
246. Overweight and obesity are associated with cardiac adverse structure remodeling in Chinese elderly with hypertension / C. Liu, G. Li, J.A. Laukkanen [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, №1. – e17896.

247. Paskova, U. Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis / U. Paskova // Ceska Slov Farm. – 2019. – Vol. 68, №6. – P. 219-228.
248. Pathology of the vulnerable plaque / R. Virmani, A.P. Burke, A. Farb, F.D. Kolodgie // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47, №8. – P. 13-18.
249. Patient Perception of Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis / S. Banerjee, M.D. George, S. Singh [et al.] // ACR Open Rheumatol. – 2020. – Vol. 2, №5. – P. 255-260.
250. Performance of the Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis Is Not Superior to the ACC/AHA Risk Calculator / B. Wahlin, L. Innala, S. Magnusson [et al.] // J Rheumatol. – 2019. – Vol. 46, №2. – P. 130-137.
251. Petri, H. Data-driven identification of co-morbidities associated with rheumatoid arthritis in a large US health plan claims database / H. Petri, D. Maldonato, N.J. Robinson // BMC Musculoskelet Disord. – 2010. – Vol. 11. – P. 247-254.
252. Plaque surface irregularity and calcification length within carotid plaque predict secondary events in patients with coronary artery disease / S. Nonin, S. Iwata, K. Sugioka [et al.] // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 256. – P. 29-34.
253. Poole, C.D. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice / C.D. Poole, P. Conway, C.J. Currie // Rheumatology (Oxford). – 2009. – Vol. 48, №1. – P. 78-82.
254. Potential benefits of biologics on stroke and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study in Taiwan / C.H. Tang, F. Yu, C.Y. Huang, D.Y. Chen // Int J Rheum Dis. – 2019. – Vol. 22, №8. – P. 1544-1552.
255. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2 / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, Y. Vinogradova [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 1475-1482.

256. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD / M. Gracia, À. Betriu, M. Martínez-Alonso [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol. 11, №2. – P. 287-296.
257. Prevalence and burden of chronic kidney disease among the general population and high-risk groups in Africa: a systematic review / S. Abd ElHafeez, D. Bolignano, G. D'Arrigo [et al.] // BMJ Open. – 2018. Vol. 8, №1. – e015069.
258. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis / M. Torii, M. Hashimoto, A. Hanai [et al.] // Mod Rheumatol. – 2019. – Vol. 29, №4. – P. 589-595.
259. Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease / G. Cioffi, O. Viapiana, F. Ognibeni [et al.] // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33, №10. – P. 2141-2149.
260. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals / S. Mori, T. Yoshitama, N. Hirakata, Y. Ueki // Clin Rheumatol. – 2017. – Vol. 36, №12. – P. 2673-2682.
261. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study / D.A. Pappas, F. Nyberg, J.M. Kremer [et al.] // Clin Rheumatol. – 2018. – Vol. 37, №9. – P. 2331-2340.
262. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados, M. Soubrier, A. Antunez [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 73, №1. – P. 62-68.
263. Prevalence of Renal Impairment in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Cross-Sectional Multicenter Study / M. Couderc, Z. Tatar, B. Pereira [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2016. – Vol. 68, №5. – P. 638-644.
264. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014 / T.M. Hunter, N.N. Boytsov, X. Zhang [et al.] // Rheumatol Int. – 2017. – Vol. 37, №9. – P. 1551-1557.

265. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients / T. Tokoroyama, M. Ando, K. Setoguchi [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2017. – Vol. 32, №12. – P. 2035-2042.
266. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro- and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study / C.R.L. Cardoso, G.C. Salles, N.C. Leite, G.F. Salles // Cardiovasc Diabetol. – 2019. – Vol. 18, №1. – P. 2.
267. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage [et al.] // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322, №22. – P. 1561-1566.
268. Prognostic Implications of Left Ventricular Hypertrophy / M.H. Stewart, C.J. Lavie, S. Shah [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. – 2018. – Vol. 61, №5-6. – P. 446-455.
269. Prognostic significance of the renal resistive index in the primary prevention of type II diabetes / P. Delsart, A. Vambergue, S. Ninni, [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2020. – Vol. 22, №2. – P. 223-230.
270. Pugh, D. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease / D. Pugh, P.J. Gallacher, N. Dhaun // Drugs. – 2019. – Vol. 79, №4. – P. 365-379.
271. Raksasuk, S. Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / S. Raksasuk, P. Ungprasert // Int Urol Nephrol. – 2020. – Vol. 52, №1. – P. 147-154.
272. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006 / M.E. Holmqvist, S. Wedrén, L.T. Jacobsson [et al.] // J Intern Med. – 2010. – Vol. 268, №6. – P. 578-585.
273. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.

274. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
275. Reduced Estimated GFR and Cardiac Remodeling: A Population-Based Autopsy Study / K. Izumaru, J. Hata, T. Nakano [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2019. – Vol. 74, №3. – P. 373-381.
276. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B / R.H. Sohn, C.B. Deming, D.C. Johns [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 105, №10. – P. 3910-3917.
277. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes / B.R. Hemmelgarn, B.J. Manns, A. Lloyd [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 303, №5. – P. 423-429.
278. Relationship between Aortic Arch Calcification, Detected by Chest X-Ray, and Renal Resistive Index in Patients with Hypertension / A. Adar, O. Onalan, H. Keles [et al.] // Med Princ Pract. – 2019. – Vol. 28, №2. – P. 133-140.
279. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study / A. Jeevarethinam, S. Venuraju, A. Dumo [et al.] // Clin Cardiol. – 2017. – Vol. 40, №9. – P. 752-758.
280. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease / N. Bigé, P.P. Lévy, P. Callard [et al.] // BMC Nephrol. – 2012. – №13. – P. 139.
281. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis / H.J. Helin, M.M. Korpela, J.T. Mustonen, A.I. Pasternack // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38, №2. – P. 242-247.

282. Renal duplex sonographic evaluation of type 2 diabetic patients / M. Mancini, M. Masulli, R. Liuzzi [et al.] // J Ultrasound Med. – 2013. – Vol. 32, №6. – P. 1033-1040.
283. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies / M. Boers, A.M. Croonen, B.A. Dijkmans [et al.] // Ann Rheum Dis. – 1987. – Vol. 46, №9. – P. 658-63.
284. Renal haemodynamics and severity of carotid atherosclerosis in hypertensive patients with and without impaired renal function / G. Geraci, G. Mulè, M. Mogavero [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2015. – Vol. 25, №2. – P. 160-166.
285. Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link / B. Alterini, F. Mori, E. Terzani [et al.] // Ann Ital Med Int. – 1996. – Vol. 11, №32. – P. 107-13.
286. Renal resistive index correlates with peritubular capillary loss and arteriosclerosis in biopsy tissues from patients with chronic kidney disease / N. Kimura, H. Kimura, N. Takahashi [et al.] // Clin Exp Nephrol. – 2015. – Vol. 19, №6. – P. 1114-1119.
287. Renal resistive index in hypertensive patients / I. Andrikou, C. Tsiofis, D. Konstantinidis [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2018. – Vol. 20, №12. – P. 1739-1744.
288. Repeat revascularisation outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Sintek, C.T. Sparrow, T.R. Mikuls [et al.] // Heart. – 2016. – Vol. 102, 35. – P. 363- 369.
289. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis / S. Corrao, C. Argano, G. Pistone [et al.] // Eur J Intern Med. – 2015. – Vol. 26, №4. – P. 259-267.
290. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction-a nationwide retrospective cohort study / W.S. Chung, C.L. Lin, C.L. Peng [et al.] // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 168, №5. – P. 4750-4754.

291. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease / P.W. Meyer, R. Anderson, J.A. Ker, M.T. Ally // Cardiovasc J Afr. – 2018. – Vol. 29, №5. – P. 317-321.
292. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / K.J. Warrington, P.D. Kent, R.L. Frye [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2005. – Vol. 7, №5. – P. 984-991.
293. Rheumatoid arthritis significantly increased recurrence risk after ischemic stroke/transient ischemic attack / Y.R. Chen, F.I. Hsieh, L.M. Lien [et al.] // J Neurol. – 2018. – Vol. 265, №8. – P. 1810-1818.
294. Rheumatoid Arthritis: Atherosclerosis Imaging and Cardiovascular Risk Assessment Using Machine and Deep Learning-Based Tissue Characterization / N.N. Khanna, A.D. Jamthikar, D. Gupta [et al.] // Curr Atheroscler Rep. – 2019. – Vol. 21, №2. – P. 7.
295. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries / C.S. Crowson, S.E. Gabriel, A.G. Semb [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56, №7. – P. 1102-1110.
296. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts / J.H. Humphreys, J.A. van Nies, J. Chipping [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2014. – Vol. 16, №6. – P. 483.
297. Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis / L. de Groot, M.D. Posthumus, C.G. Kallenberg, Bijl M // Eur J Clin Invest. – 2010. – Vol. 40, №9. – P. 835-842.
298. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses / V. Bellou, L. Belbasis, I. Tzoulaki, E. Evangelou // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, №3. – e0194127.
299. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71, №9. – P. 1524-1529.

300. Risk of mortality in relation to an updated classification of left ventricular geometric abnormalities in a general population: the Pamela study / C. Cuspidi, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33, № 10. – P. 2133-2140.
301. Risk of Nephrotic Syndrome for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Users / M. Bakhriansyah, P.C. Souverein, van den Hoogen [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2019. – Vol. 14, №9. – P. 1355-1362.
302. Robert, M. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system / M. Robert, P. Miossec // Autoimmun Rev. – 2017. – Vol. 16, №9. – P. 984-991.
303. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. / P. Raggi, J. Genest, J.T. Giles [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 276. – P. 98-108.
304. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis / A. Durante, G. Peretto, A. Laricchia [et al.] // Curr Pharm Des. – 2012. – Vol. 18, №7. – P. 981-1004.
305. Sarcopenia and cardiovascular risk indices in patients with chronic kidney disease on conservative and replacement therapy / S. Lai, M. Muscaritoli, P. Andreozzi [et al.] // Nutrition. – 2019. – Vol. 62. – P. 108-114.
306. Sex Differences in the Associations of Hemodynamic Load With Left Ventricular Hypertrophy and Concentric Remodeling / T. Coutinho, P.A. Pellikka, K.R. Bailey [et al.] // Am J Hypertens. – 2016. – Vol. 29, №1. – P. 73-80.
307. Shenasa, M. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa, H. Shenasa // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 237. – P. 60-63.
308. Spectrum of glomerulonephritis in Egyptian patients with rheumatoid arthritis: A University Hospital experience / A. Fayed, A. Shaker, W.M Hamza, M. Wadie // Saudi J Kidney Dis Transpl. – 2019. – Vol. 30, №4. – P. 803-811.
309. Stroke among Rheumatoid Arthritis Patients: Does Age Matter? A Real-Life Study / S. Tiosano, Y. Yavne, O. Gendelman [et al.] // Neuroepidemiology. – 2017. – Vol. 49, №3-4. – P. 99-105.

310. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients of the Gulf Cooperated Council / S.M. Hannawi, H. Hannawi, F. Alokaily, I. Al Salmi Saudi // Med J. – 2020. – Vol. 41, №9. – P. 1022-1025.
311. Subclinical atherosclerosis in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity / E. Bartoloni Bocci, S. Marchesi, F. Delle Monache [et al.] // Reumatismo. – 2005. – Vol. 57, №1. – P. 16-21.
312. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study / P. Ruscitti, P. Cipriani, V. Liakouli [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2019. – Vol. 21, №1. – P. 204.
313. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria / G. Mulè, A. Castiglia, C. Cusumano [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 279-306.
314. Suboptimal cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients despite an explicit cardiovascular risk screening programme / M. Heslinga, I. Van Den Oever, D.L. Jonker [et al.] // Scand J Rheumatol. – 2019. – Vol. 48, №5. – P. 345-352.
315. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis / S.I. van Leuven, R. Franssen, J.J. Kastelein [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47, №1. – P. 3-7.
316. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases / A. Arida, A.D. Protoporou, G.D. Kitas, P.P. Sfikakis // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19, №7. – P. 1890.
317. The associations between anthropometric measurements and left ventricular structure and function: the Echo-SOL Study / S. Ponce, M.A. Allison, K. Swett [et al.] // Obes Sci Pract. – 2018. – Vol. 4, №4. – P. 387-395.
318. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine / M.I. Yilmaz, M. Saglam, K. Caglar [et al.] // Am J Kidney Dis. 2006. – Vol. 47, №1. – P. 42-50.

319. The economic burden of switching targeted disease-modifying anti-rheumatic drugs among rheumatoid arthritis patients / A. Shahabi, J. Shafrin, L. Zhao [et al.] // *J Med Econ.* – 2019. – Vol. 22, №4. – P. 350-358.
320. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism / N. Dincer, T. Dagel, B. Afsar [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2019. – Vol. 51, №2. – P. 265-277.
321. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis-a systematic review / H. Palme fors, S. Dutta Roy, B. Rundqvist, M. Borjesson // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 235, №1. – P.150-161.
322. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System / I. Csige, D. Ujvárosy, Z. Szabó [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2018. – Vol. 2018. – e3407306.
323. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / E.B. Turkbey, R.L. McClelland, R.A. Kronmal [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2010. – Vol. 3, №3. – P. 266-274.
324. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / L.R. Baghdadi, R.J. Woodman, E.M. Shanahan, A.A. Mangoni // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, №2. – e0117952.
325. The influence of age at symptom onset and length of follow-up on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis / S.M. Naz, T.M. Farragher, D.K. Bunn [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, №4). – P. 985-989.
326. The prognostic legacy of left ventricular hypertrophy: cumulative evidence after the MAVI study / F. Angeli, G. Rebaldi, C. Poltronieri [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, №11. – P. 2322-2330.
327. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis / V. Perkovic, C. Verdon, T. Ninomiya [et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, №10. – e207.
328. The Relationship of Carotid Arterial Stiffness and Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Hypertension / J. Jaroch, K. Łoboz-Grudzień, S. Magda [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2016. – Vol. 25, №2. – P. 263-272.

329. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / D.A. Bluemke, R.A. Kronmal, J.A. Lima [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – №52. – P. 2148–2155.
330. The role of microalbuminuria as a predictor of subclinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients and its relation to disease activity / D.W. Nada, El.S. Morsy, M.H. Abu-Zaid [et al.] // Clin Rheumatol. – 2018. – Vol. 37, №3. – P. 623-630.
331. Thomas, M.C. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease / M.C. Thomas, M.E. Cooper, P. Zimmet // Nat Rev Nephrol. – 2016. – Vol. 12, №2. – P. 73-81.
332. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study / S.A. Provan, S. Lillegraven, J. Sexton [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2020. – Vol. 59, №3. – P. 505-512.
333. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune, E. Touzé, L. Trinquart, Y. Allanore // Rheumatology (Oxford). – 2009. – Vol. 48, №10. – P. 1309-1313.
334. Tublin, M.E. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? / M.E. Tublin, R.O. Bude, J.F. Platt // AJR Am J Roentgenol. – 2003. – Vol. 180, №4. – P. 885-892.
335. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life / M. Yoshizumi, M.A. Perrella, Burnett JC Jr, M.E. Lee // Circ Res. 1993. – Vol. 73, №1. – P. 205-209.
336. Untreated Hypertension: A Powerful Risk Factor for Lobar and Nonlobar Intracerebral Hemorrhage in Whites, Blacks, and Hispanics / K.B. Walsh, Woo D, Sekar P [et al.] // Circulation. 2016. – Vol. 134(19):1444-1452.

337. Urinary albumin excretion is increased in patients with rheumatoid arthritis and associated with arterial stiffness / K. Becetti, A. Oeser, M.J. Ormseth [et al.] // J Rheumatol. – 2015. – Vol. 42, №4. – P. 593-598.
338. Usefulness of subclinical left ventricular midwall dysfunction to predict cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus / G. Cioffi, A. Rossi, G. Targher [et al.] // Am J Cardiol. – 2014. – Vol. 113, №8. – P. 1409-1414.
339. van Sijl, A.M. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study / A.M. van Sijl, I.A. van den Oever, M.J. Peters // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71, №3. – P. 341-344.
340. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I.J. Neeland, R. Ross, J.P. Després [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, №9. – P. 715-725.
341. Wang, H. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis / H. Wang, X. Li, G. Gong // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, №14. – e19658.
342. What role does rheumatoid arthritis disease activity have in cardiovascular risk? / M.A. Ramirez Huaranga, M.D. Minguez Sanchez, M.A. Zarca Diaz de la Espina [et al.] // Reumatol. Clin. – 2018. – Vol. 14, №6. – P. 339-345.
343. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry (1993: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. World Health Organization. – 1995. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>.
344. Wilkenshoff, U. Echocardiography Guide / U. Wilkenshoff, I. Kruk // M.: Medizinische Literatur, 2009. – 237 p.
345. World Health Organization, The Global Burden of Disease, 2004 Update.– 2012. URL: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)

346. Yano, K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study / K. Yano, K. Ikari, K. Okazaki // Geriatr Gerontol Int. – 2019. – Vol. 19, №9. – P. 907-912.