https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-107-117
УДК 616.133-004.6:616.72-002.77:616.1-039.4

CC BY 4.0

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ЕГО АССОЦИАЦИЯ С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

В.О. Омельченко[1*], Е.А. Летягина[1], М.А. Королев[1], Т.И. Поспелова[2]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, 630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный пр., 52

Введение. Больные ревматоидным артритом (РА) чаще демонстрируют развитие сердечно-сосудистых катастроф. Имеющиеся рискометры разработаны для общей популяции и недостаточно адекватно оценивают вероятность наступления сердечно-сосудистых событий. Изучение факторов риска у больных РА необходимо для своевременной диагностики и профилактики.

Цель исследования: проанализировать частоту встречаемости атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных РА и его ассоциацию с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР).

Материал и методы. Обследовано 212 больных РА, средний возраст составил 58,0 года [48,3; 65,0], преимущественно с умеренной и высокой активностью заболевания (DAS28 4,96 [3,86; 5,85]). Соотношение женщин и мужчин составило 5,8 к 1. В процессе исследования выполняли общеклиническое обследование больных, выявление традиционных факторов ССР, определение активности заболевания. Поражение брахиоцефальных артерий определяли при помощи ультразвуковой допплерографии с выявлением атеросклеротических бляшек (АСБ) и измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Результаты. АСБ встречались у 59 больных (27,8%), преимущественно у мужчин (51,6 против 23,8% у женщин, p=0,001) и в более старшем возрасте (66,0 [59,0; 73,0] против 55,0 года [42,0; 61,0], p<0,001). У курящих больных АСБ выявлялись в 46,3% случаев против 23,4% в оппозитной группе (p=0,003). АСБ чаще обнаруживались у больных сахарным диабетом 2-го типа (58,3 против 26,0%, p=0,036), артериальной гипертонией (41,7 против 5,0%, p<0,001), стенокардией напряжения (73,1 против 21,5%, p<0,001), острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (83,3 против 25,9%, p=0,008) и с наличием постинфарктного кардиосклероза (100,0 против 26,6%, p=0,03). Ни у одной из 48 женщин, не вступивших в менопаузу, АСБ не обнаруживались. За исключением уровня ревматоидного фактора, другие показатели активности РА не продемонстрировали значимых различий между группами с АСБ и без таковых. Толщина КИМ в основном зависела от возраста (rs=0,633, p<0,001) и не была связана с активностью заболевания. При использовании половозрастных норм доля больных с утолщением КИМ возросла с 34,9 до 58,0% (p<0,001). Распространенность большинства факторов ССР была ассоциирована с возрастом и полом.

Заключение. Проведенное исследование выявило отличия в распространенности традиционных факторов риска у больных РА по сравнению с мировыми исследованиями и сопоставимые результаты с исследованием РЕМАРКА, что подтверждает важность изучения этого вопроса на примере российской популяции. Полученные в данном исследовании результаты улучшают понимание структуры факторов риска у больных РА и могут лечь в основу алгоритма курации больных с высоким ССР.

Ключевые слова:	ревматоидный артрит, атеросклероз, факторы риска, комплекс интима-медиа
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах
Для цитирования:	Омельченко В.О., Летягина Е.А., Королев М.А., Поспелова Т.И. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите и его ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(1):107–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-107-117

ATHEROSCLEROTIC LESION OF CAROTID ARTERIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Vitaly O. Omelchenko[1*], Elena A. Letyagina[1], Maxim A. Korolev[1], Tatiana I. Pospelova[2]

[1] Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

[2] Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

Introduction. Cardiovascular complications are more often observed in patients with rheumatoid arthritis. Available cardiovascular risk scales were developed for general population and provide in sufficiently adequate assessment of the cardiovascular event likelihood. Studying the risk factors in rheumatoid arthritis patients is necessary for timely diagnosis and prevention.
Objective: To analyze the incidence of atherosclerotic lesions in the brachiocephalic arteries in patients with rheumatoid arthritis and associations of this pathology with cardiovascular risk factors.
Material and Methods. Two hundred and twelve Caucasian patients with rheumatoid arthritis (age of 58.0 years [48.3; 65.0]; Disease Activity Score-28 of 4.96 [3.86; 5.85]) were included in our study. Patients had American College of Rheumatology-defined rheumatoid arthritis (1987 classification criteria). The ratio of women to men was 5.8 to 1. General clinical examination of patients, the identification of traditional cardiovascular risk factors, and the determination of disease activity were performed. The atherosclerotic progression was assessed by ultrasonography with carotid intima-media thickness measurement and atherosclerotic plaque detection. All patients gave written informed consent before enrollment into the study.
Results. Atherosclerotic plaques were found in 59 patients (27.8%), predominantly in older individuals (66.0 [59.0; 73.0] versus 55.0 years [42.0; 61.0], $p<0.001$) and in men (51.6 versus 23.8% in women, $p=0.001$). Atherosclerotic plaques were detected in 46.3% of smokers versus 23.4% of non-smokers ($p=0.003$). Atherosclerotic plaques were more frequently detected in patients with type 2 diabetes mellitus (58.3 versus 26.0%, $p=0.036$), arterial hypertension (41.7 versus 5.0%, $p<0.001$), angina pectoris (73.1 versus 21.5%, $p<0.001$), past history of acute cerebrovascular event (83.3 versus 25.9%, $p=0.008$), and the presence of post-infarction cardiosclerosis (100.0 versus 26.6%, $p=0.03$). No atherosclerotic plaques were found in 48 non-climacteric women. Except for the level of rheumatoid factor, all parameters of rheumatoid arthritis activity did not demonstrate statistically significant differences between groups with and without atherosclerotic plaques. The intima-media thickness mainly correlated with age ($rs=0.633$, $p<0.001$) and was not associated with rheumatoid arthritis activity. After the use of age- and sex-specific ultrasound criteria, the proportion of patients with intima-media thickening increased from 34.9 to 58.0% ($p<0.001$). Prevalence rates of most cardiovascular risk factors were associated with age and gender.
Conclusion. The present study identified the differences between the incidence rates of traditional risk factors in patients with rheumatoid arthritis compared with the corresponding values in world studies and generated comparable results with REMARKA study confirming a significance of studying this question in the context of the Russian population. The results, obtained in this study, improve understanding of the structure of risk factors in patients with rheumatoid arthritis and may provide the basis for the algorithm of curation of patient with high cardiovascular risk.

Keywords:	rheumatoid arthritis, atherosclerosis, risk factors, intima-media thickness
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned
For citation:	Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Korolev M.A., Pospelova T.I Atherosclerotic Lesion of Carotid Arteries in Rheumatoid Arthritis and its Association with Cardiovascular Risk Factors. The Siberian Medical Journal. 2019;34(1):107–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-107-117

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Встречаемость заболевания в популяции составляет около 1%, при этом заболевают чаще женщины (в соотношении 3–4 к 1). Пик заболеваемости приходится на возраст 40–65 лет. Несмотря на четко сформулированные цели терапии, опирающиеся на принцип Treat to target — «Лечение до достижения цели», смертность среди больных РА остается выше, чем в популяции. Впервые это было продемонстрировано в работах S. Cobb и соавт. [1]. В дальнейших метаанализах подтверждено 1,5-кратное превышение показателей смертности, что сравнимо с аналогичными показателями при сахарном диабете 2-го типа. Основной причиной при этом являлись сердечно-со-

судистые катастрофы при форсированном течении атеросклероза (АС) на фоне хронического аутоиммунного процесса.

АС — хроническое воспалительное заболевание стенок артерий, вызванное чрезмерным накоплением липопротеинов, инфильтрацией моноцитами и их дифференцировкой в макрофаги в субэндотелиальном пространстве. Ранее считалось, что АС формируется пассивным накоплением липидов в стенке артерий, но в настоящее время не вызывает сомнения иммунная природа АС и участие в его патогенезе звеньев как врожденного, так и приобретенного иммунитета [2]. Поскольку АС сопровождается хроническим субклиническим воспалением, аутоиммунный процесс при РА может усугублять его течение и приводить к ускорению повреждения сосудов. В связи с отсутствием достаточно полного понимания взаимосвязи патологических путей этих заболеваний остаются актуальными исследования, посвященные их изучению.

В результате эпидемиологических исследований, проведенных в XX веке, была сформулирована концепция факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), связанных с прогрессией сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Их встречаемость в различных популяциях отличается. Проводится активный поиск и изучение вариантов и комбинаций факторов для оптимизации скрининга, профилактических и лечебных мероприятий. Полученные результаты затем используются для построения шкал, позволяющих выделять группы пациентов, нуждающихся в более тщательном наблюдении и превентивном лечении. При РА шкалы, разработанные для общей популяции, недостаточно адекватно оценивают ССР [3]. Это во многом связано с так называемыми «нетрадиционными» факторами риска, в которые входят активность воспалительного процесса, прием патогенетической терапии, особенности генетического профиля и образа жизни пациентов и прочее [4].

Цель исследования: проанализировать частоту встречаемости атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных РА и его ассоциацию с факторами ССР.

Материал и методы

На базе ревматологического отделения клиники НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук обследовано 212 больных РА, соответствующим критериям ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г. Дизайн исследования — наблюдательное одномоментное нерандомизированное ретроспективное исследование (по типу «случай — контроль»). Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 79 от 19.11.2015). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: наличие активного и латентного туберкулеза в анамнезе и на момент скрининга; вирусный гепатит В и С в стадии умеренной и высокой степени активности; текущее онкологическое заболевание; РА как исход ювенильного хронического артрита (ЮХА) с возрастом дебюта до 16 лет; обострение любого другого хронического заболевания, помимо РА.

В процессе исследования выполнялись общеклиническое обследование больных, включающее сбор анамнеза, осмотр, измерение роста, веса, офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, вычисление индекса Кетле (индекс массы тела — ИМТ), определение показателей общего анализа крови, липидного спектра, запись электрокардиограммы. Наличие дислипидемии определялось исходя из пограничных значений общего холестерина (ОХС) 240 мг/дл (6,21 ммоль/л) и более, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) и более, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) и менее, триглицеридов (ТГ) 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и более либо на основании достоверно документированных дислипидемии или проводимой липидснижающей терапии в анамнезе (рекомендации NCEP ATP-III). Активность РА оценивалась с использованием стандартного комплексного индекса DAS28, а стадии — на основании классификации Штейнброкера (1949). Уровень ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции производителя. Сопутствующие заболевания выявлялись при анализе медицинской документации, расспросе и осмотре пациента.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий на основе триплексного сканирования (В-режим с цветовым допплеровским картированием — ЦДК — и импульсно-волновой допплерографией) осуществлялось одним специалистом на аппарате Vivid 7 Dimension (GE). Применялся линейный датчик с частотой 7–12 МГц. Проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) по задней стенке общей сонной артерии (ОСА). Критерием атеросклеротических бляшек (АСБ) служило выявление локального утолщения КИМ более 1,5 мм. У лиц без АСБ проводилась оценка толщины КИМ. В расчетах использовано максимальное значение, измеренное в правой и левой ОСА. В связи с известным увеличением толщины КИМ с возрастом для выделения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском проанализировано не только стандартное рекомендованное пограничное значение 0,9 мм, но и соответствующие половозрастные нормы, разработанные на типичной популяции г. Новосибирска [5]. У мужчин в возрастных группах <35/35–44/45–54/55–64/65–74/>75 лет пограничное значение показателя толщины КИМ ОСА составило: 0,55/0,72/0,72/0,80/0,86/1,0 мм справа и 0,53/0,65/0,73/0,85/0,89/1,0 мм слева. У женщин в тех же возрастных группах пограничное значение распределения показателя толщины КИМ ОСА составило соответственно: 0,47/0,51/0,71/0,78/0,87/0,87/0,87 мм справа и 0,50/0,55/0,71/0,80/0,91/0,98 мм слева. Выявление толщины КИМ, равной или больше порогового значения, а также наличие АСБ в стенке сонной артерии расценивается как критерий наличия высокого кардиоваскулярного риска.

Математическую обработку данных проводили в среде программы SPSS Statistics (версия 20.0). Характер распределения признаков при проверке с помощью одновыборочного критерия Колмогорова — Смирнова в большинстве случаев не соответствовал нормальному, поэтому для статистической обработки полученных данных использовали непараметрические методы анализа. Полученные данные описывали с помощью медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью критериев Манна — Уитни для независимых выборок (для количественных переменных), критерия «хи-квадрат» Пирсона (для дискретных переменных). Корреляционные взаимосвязи между переменными анализировали на основании критерия Спирмена. Статистически значимыми считали различия на уровне $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста обследованных больных составила 58,0 лет [48,3; 65,0] при длительности заболевания 7,0 года [3,0; 15,0]. Соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе равнялось 5,8 к 1. Большинство больных были позитивными по РФ и АЦЦП (91,5 и 90,1% соответственно), с умеренной

и высокой активностью РА — DAS28 4,96 [3,86; 5,85]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты на момент включения в исследование получали ту или иную патогенетическую терапию, включающую в себя базисные противовоспалительные препараты и/или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Метотрексат принимали 128 (60,4%) больных, сульфасалазин — 23 (10,8%), комбинированную терапию метотрексатом и сульфасалазином — 8 (3,8%), лефлуномид — 12 (5,7%), плаквенил — 21 (9,9%), ГИБП — 33 (15,6%). Для большинства параметров клинической характеристики больных статистически значимых различий между мужчинами и женщинами получено не было. Исключением стали уровни РФ (652,0 U/мл [388,1; 1200,0] у мужчин против 178,0 U/мл [37,0; 550,0] у женщин, p<0,001) и АЦЦП (201,0 RU/мл [76,3; 349,3] у мужчин против 115,5 RU/мл [31,5; 221,3] у женщин, p=0,008).

Согласно литературным данным встречаемость большинства факторов, влияющих на ССР, зависит от пола и возраста [6, 7], что было подтверждено в нашем исследовании. Их влияние учитывается практически во всех современных рискометрах. При этом возрастной состав групп населения, на основании обследования которых построены эти рискометры, не включает молодых людей. Это является одной из причин недостаточного соответствия для больных РА общепопуляционных шкал, среди которых много молодых женщин, имеющих низкий ССР.

Среди пациентов исследованной группы курили 41 человек (19,3%), при этом мужчины были более привержены к курению, чем женщины (23 человека — 74,2% против 18 человек — 9,9%), p<0,001), Поскольку курение остается одним из основных факторов прогрессии не только РА, но и ССЗ, необходимо особенно тщательно проводить профилактические беседы с пациентами о вреде курения.

ИМТ был выше нормы (Me 26,42 кг/м^2 [22,96; 30,33]) и не зависел от пола, но имел довольно слабую, но статистически значимую связь с возрастом (rs=0,186, p=0,007). У молодых лиц (моложе 45 лет) ожирение встречалось у 5 (12,8%) женщин из 39, что сопоставимо с популяционным значением 16,2% [8]. Необходимо отметить, что в 5,7% случаев (преимущественно у более молодых лиц — Me возраста 46,5 года [30,5; 65,5]) у больных отмечался дефицит массы тела. Ожирение, особенно висцеральное ожирение с большим количеством гормонально активной жировой ткани, связано с сопутствующими факторами риска и ассоциировано с высоким ССР. С другой стороны, снижение ИМТ при РА, вероятно, связанное с неконтролируемым воспалением, коррелирует с высокой сердечно-сосудистой смертностью, несмотря на то, что в популяции низкая масса тела, наоборот, имеет протективный эффект. Системное воспаление приводит к деградации мышц и накоплению жировой ткани, в связи с чем ИМТ может недостаточно адекватно отражать ее действительное содержание [9].

Выявлена зависимость средней силы уровня офисного САД и ДАД от возраста (rs=0,363, p<0,001 и rs=0,154, p=0,025 соответственно). Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами нами не получено.

Среди показателей активности воспалительного процесса при РА значимую связь с возрастом имеют содержание тромбоцитов (rs=-0,171, p=0,013) и СОЭ (rs=0,153, p=0,026), а также степень функциональных нарушений по HAQ (rs=0,267, p<0,001).

Продемонстрировали свою ассоциацию с возрастом и такие биохимические показатели, как уровни глюкозы в плазме

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА

Table 1. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis

Параметры	Значение			
	Мужчины	p	Женщины	Вся группа
Число больных, n (%)	31 (14,6)	-	181 (85,4)	212
Возраст, лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	59,0 [50,0; 66,0]	0,55	58,0 [48,0; 65,0]	58,0 [48,3; 65,0]
Возраст дебюта, лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	48,0 [36,0; 57,0]	0,84	47,0 [33,0; 57,0]	47,0 [33,0; 57,0]
Длительность заболевания, лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [3,0; 14,0]	0,83	7,0 [3,0; 15,0]	7,0 [3,0; 15,0]
Число больных с внесуставными проявлениями, n (%)	9 (29,03)	0,38	71 (39,23)	80 (37,7)
Ревматоидные узелки, n (%)	5 (16,13)	0,92	34 (18,78)	39 (18,4)
Серопозитивные по РФ, n (%)	30 (96,77)	0,43	164 (90,61)	194 (91,5)
РФ, U/мл	652,0 [388,1; 1200,0]	<0,001	178,0 [37,0; 550,0]	237,0 [50,0; 747,8]
Позитивные по АЦЦП, n (%)	30 (96,77)	0,31	161 (88,95)	191 (90,1)
АЦЦП, RU/мл	201,0 [76,3; 349,3]	0,008	115,5 [31,5; 221,3]	127,0 [38,1; 248,5]
Эрозивный артрит, n (%)	25 (80,65)	0,42	159 (87,85)	184 (86.8)
Степень активности по DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,40 [3,60; 5,60]	0,16	5,01 [3,88; 5,89]	4,96 [3,86; 5,85]
Ремиссия (DAS28<2,6)	1 (3,23)	0,25	7 (3,87)	8 (3,77)
Низкая (2,6≤DAS28<3,2)	3 (9,68)		11 (6,08)	14 (6,60)
Умеренная (3,2≤DAS28≤5,1)	18 (58,06)		82 (45,30)	100 (47,17)
Высокая (DAS28>5,1)	9 (29,03)		81 (44,75)	90 (42,45)
Функциональный класс (HAQ), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,60 [0,75; 2,00]	0,50	1,25 [0,88; 1,95]	1,28 [0,88; 2,00]
Рентген-стадия, n (%)				
I	1 (3,23)	0,20	11 (6,08)	12 (5,7)
II	16 (51,61)		63 (34,81)	79 (37,3)
III	6 (19,35)		65 (35,91)	71 (33,5)
IV	8 (25,81)		42 (23,20)	50 (23,6)

Таблица 2. Распространенность основных традиционных и «нетрадиционных» факторов ССР при РА и их ассоциация с возрастом и полом

Table 2. Incidence of main traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis and their associations with age and gender

Параметры	Значение	Связь с возрастом	*p* (возраст)	Мужчины 1	Женщины 2	*p* 1–2
Курение, *n* (%)						
0	171 (80.7)	58,0 [48,0; 65,0]	0,69	8 (25,8)	163 (90,1)	<0,001
1	41 (19,3)	58,0 [50,0; 62,0]		23 (74,2)	18 (9,9)	
ИМТ, кг/м^2 *n*1=31 *n*2=180	26,42 [22,96; 30,33]	*rs*=0,186	0,007	25,8 [22,1; 27,4]	26,8 [23,1; 30,8]	0,15
Градации ИМТ						
Дефицит массы	12 (5,7)	46,5 [30,5; 65,5]		1 (3,2)	11 (6,1)	
Нормальная масса	72 (34,1)	52,5 [41,0; 64,5]	0,040	12 (38,7)	60 (33,3)	0,21
Избыточная масса	71 (33,7)	59,0 [53,0; 66,0]		14 (45,2)	57 (31,7)	
Ожирение	56 (26,5)	59,0 [53,0; 64,5]		4 (12,9)	52 (28,9)	
САД, мм рт. ст. *n*1=31 *n*2=181	123 [120; 140]	*rs*=0,363	<0,001	130 [115; 140]	120 [120; 135]	0,41
ДАД, мм рт. ст. *n*1=31 *n*2=181	80 [70; 90]	*rs*=0,154	0,025	80 [70; 90]	80 [70; 90]	0,55
Тромбоциты, *n* *n*1=31 *n*2=180	287 [236; 349]	*rs*=-0,171	0,013	292 [239; 332]	287 [235; 349]	0,92
СОЭ, мм/ч *n*1=31 *n*2=181	28,5 [17,0; 43,0]	*rs*=0,153	0,026	24,0 [12,0; 45,0]	30,0 [18,0; 42,0]	0,10
СРБ, мг/л *n*1=31 *n*2=180	11,0 [4,8; 34,0]	*rs*=0,005	0,94	10,9 [5,2; 35,1]	11,3 [4,7; 32,7]	0,84
РФ *n*1=29 *n*2=155	237,0 [50,0; 747,8]	*rs*=0,107	0,15	652,0 [388,1; 1200,0]	178,0 [37,0; 550,0]	<0,001
АЦЦП *n*1=30 *n*2=150	127,0 [38,1; 248,5]	*rs*=-0,010	0,89	201,0 [76,3; 349,3]	115,5 [31,5; 221,3]	0,008
DAS28 *n*1=31 *n*2=181	4,96 [3,86; 5,85]	*rs*=0,029	0,68	4,40 [3,60; 5,60]	5,01 [3,88; 5,89]	0,16
HAQ *n*1=31 *n*2=181	1,28 [0,88; 2,00]	*rs*=0,267	<0,001	1,60 [0,75; 2,00]	1,25 [0,88; 1,95]	0,50
Глюкоза, ммоль/л *n*1=18 *n*2=119	5,1 [4,7; 5,5]	*rs*=0,175	0,041	5,3 [4,6; 5,8]	5,1 [4,7; 5,5]	0,56
Мочевая кислота *n*1=28 *n*2=158	263,2 [212,2; 325,4]	*rs*=0,228	0,002	294,1 [260,2; 346,5]	251,0 [200,6; 308,0]	0,006
рСКФ по CKD-EPI *n*1=30 *n*2=181	81,0 [65,0;93,0]	*rs*=-0,560	0,002	87,5 [74,0; 96,0]	80,0 [65,0; 93,0]	0,12

крови (*rs*=0,175; *p*=0,041), мочевой кислоты (*rs*=0,228; *p*=0,002) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (*rs*=-0,560; *p*=0,002).

При анализе сопутствующих заболеваний выявлено, что артериальная гипертония встречалась у 132 (62,3%) больных, сахарный диабет 2-го типа — у 12 (5,7%), гипотиреоз — у 32 (15,1%), стенокардия напряжения — у 26 (12,3%), таблица 3. Приверженность к терапии артериальной гипертонии была довольно низкой. Так, лишь 65,9% пациентов с артериальной гипертонией принимали гипотензивные препараты. Помимо прочего, у 3 (1,4%) больных выявлен постинфарктный кардиосклероз, у 6 (2,8%) в анамнезе отмечалось острое нарушение мозгового кровообращения. Большинство женщин с РА в исследуемой группе находились в менопаузе (73,5%). Данные по частоте встречаемости заболеваний, ассоциированных с увеличением ССР, сопоставимы с результатами исследования РЕМАРКА (10), где встречаемость артериальной гипертонии достигала 62%, сахарного диабета 2-го типа — 7%, ишемической болезни сердца — 16%.

Таблица 3. Коморбидность у больных РА

Table 3. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis

Параметры	Значение		Различия по возрасту	
			Значение	*p*
Артериальная гипертония, *n* (%)	0 1	80 (37,7) 132 (62,3)	48,0 [36,5; 57,0] 62,0 [55,0; 67,0]	<0,001
Прием гипотензивных препаратов, *n* (%) *n*=132	0 1	45 (34,1) 87 (65,9)	-	-
Сахарный диабет 2-го типа, *n* (%)	0 1	200 (94,3) 12 (5,7)	58,0 [48,0; 65,0] 66,0 [59,5; 70,0]	0,009
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, *n* (%)	0 1	206 (97,2) 6 (2,8)	58,0 [48,0; 65,0] 68,5 [66,0; 70,0]	0,004
Стенокардия напряжения, *n* (%)	0 1	186 (87,7) 26 (12,3)	56,5 [45,0; 63,0] 66,5 [62,0; 75,0]	<0,001
Гипотиреоз, *n* (%)	0 1	180 (84,9) 32 (15,1)	57,5 [47,5; 64,0] 61,5 [51,5; 68,0]	0,045
Менопауза, *n* (%) *n*=181	0 1	48 (26,5) 133 (73,5)	37,0 [29,5; 42,0] 61,0 [56,0; 67,0]	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз, *n* (%) *n*=210	0 1	207 (98,6) 3 (1,4)	58,0 [48,0; 65,0] 70,0 [66,0; 76,0]	0,023

Таблица 4. Показатели липидного спектра у больных РА

Table 4. Parameters of lipid spectrum in patients with rheumatoid arthritis

Параметры	Значение
	РА
Уровень ОХС, ммоль/л *n*=209	5,02 [4,29; 5,78]
Гиперхолестеринемия, *n* (%) ОХС≥6,21 ммоль/л ОХС>5 ммоль/л	 40 (19,1) 106 (50,7)
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л *n*=208	3,09 [2,44; 3,80]
Увеличение уровня ХС ЛПНП, *n* (%) ХС ЛПНП≥4,1 ммоль/л ХС ЛПНП>3 ммоль/л	 38 (18,3) 115 (55,3)
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л *n*=207	1,45 [1,21; 1,70]
Увеличение уровня ХС ЛПВП, *n* (%) ХС ЛПВП<1,0 (для мужчин) ХС ЛПВП<1,2 (для женщин)	41 (19,8)
Уровень триглицеридов, ммоль/л *n*=206	1,06 [0,76; 1,46]
Гипертриглицеридемия, *n* (%) ТГ≥1,7 ммоль/л	36 (17,5)
Индекс атерогенности *n*=207	2,52 [1,85; 3,31]
Дислипидемия, n (%) *n*=212	90 (42,5)
Прием статинов, *n* (%) *n*=212	20 (9,5)

У больных РА выявлена достаточно слабая, но значимая корреляция с возрастом уровней ОХС (*rs*=0,198; *p*=0,004), ХС ЛПНП (*rs*=0,195; *p*=0,005), ТГ (*rs*=0,186; *p*=0,007), а дислипидемия отмечена у более пожилых пациентов (Ме возраста 61 год [55; 67] против 54 лет [40; 63], *p*<0,001). Показатели активности РА (DAS28, СОЭ, СРБ) отрицательно коррелировали только с уровнем ХС ЛПВП (*rs*=-0,238; -0,248; -0,304 соответственно), отражая негативное влияние воспалительного процесса на липидный профиль преимущественно через снижение фракции ЛПВП. Дислипидемия выявлялась у 90 больных (42,5%), таблица 4. При этом приверженность к терапии статинами была крайне низкой — лишь 20 человек получали их на регулярной основе. В остальных случаях, несмотря на указанные в выписных эпикризах рекомендации лечащих врачей, статины не принимались. Во многом это было связано со страхом перед побочными действиями препаратов и их возможными взаимодействиями с базисной противовоспалительной терапией. Несмотря на более благоприятные значения ОХС и ХС ЛПНП у мужчин (4,50 ммоль/л [4,22; 5,18] против 5,14 ммоль/л [4,36; 5,87], *p*=0,009 для ОХС; 2,82 ммоль/л [2,43; 3,16] против 3,18 ммоль/л [2,44; 3,87], *p*=0,033 для ХС ЛПНП), по индексу атерогенности (ИА) не достигнуто значимых различий (2,43 ммоль/л [1,98;3,35] у мужчин против 2,56 ммоль/л [1,83; 3,30] у женщин, *p*=0,86). Это связано с тем, что содержание у них ХС ЛПВП было значимо меньше (1,28 ммоль/л [1,09; 1,52] против 1,48 ммоль/л [1,26; 1,75], *p*=0,003).

Нарушение липидного обмена играет немаловажную роль в развитии ССЗ. Данные об уровне липидов крови у больных РА довольно противоречивы и остаются предметом дискуссий. Известная «парадоксальность», характеризующаяся обратной зависимостью уровней ОХС и ХС ЛПНП от активности РА, не продемонстрирована в данном исследовании. При сравнении полученных данных с аналогичными исследованиями можно отметить возможное влияние активности РА и особенности формирования исследуемой выборки пациентов. В исследовании РЕМАРКА уровень ОХС более 5 ммоль/л имели 66% больных, уровень ХС ЛПНП более 3 ммоль/л — 67%, уровень ХС ЛПВП

менее 1,0 ммоль/л для мужчин и менее 1,2 ммоль/л для женщин — 28% против 50,7; 55,3 и 19,8% в настоящей работе соответственно. Данные различия могут быть обусловлены более низкими показателями активности РА в нашей группе больных. При сравнении результатов работы с данными популяционного исследования в Новосибирской области по распространенности компонентов метаболического синдрома у лиц младше 45 лет [8] отмечено, что гипертриглицеридемия выявлена у 4 (10,3%) женщин, что сопоставимо с популяционными значениями (9,7%); увеличение ХС ЛПНП зарегистрировано у 14 (35,9%) женщин против 56% в популяции; уменьшение ХС ЛПВП — у 8 (20,5%) женщин против 25,9% в популяции. Согласно рекомендациям EULAR, факторы ССР должны оцениваться не реже 1 раза в 5 лет, однако часто этому уделяется недостаточно внимания. Так, по данным J.M. Weijers и др. [11], оценка показателей липидного спектра была выполнена лишь у 72% больных РА. В этом же исследовании было показано положительное взаимодействие врачей разных специальностей — после проведенного напоминания мероприятия, направленные на скрининг ССЗ, были выполнены уже у 88% пациентов.

АСБ встречались у 59 больных (27,8%), преимущественно у мужчин (51,6 против 23,8% у женщин, *p*=0,001) и в более старшем возрасте (66,0 года [59,0; 73,0] против 55,0 года [42,0; 61,0], *p*<0,001), таблица 5. Интересно, что и возраст дебюта у этих больных также различался и был больше у больных с АСБ (51 лет [40; 61] против 44 лет [30; 55]). Курение также было сильно ассоциировано с формированием АСБ. У курящих больных АСБ выявлялись в 46,3 против 23,4% в оппозитной группе (*p*=0,003).

Таблица 5. Межгрупповые различия у больных РА с АСБ и без таковых

Table 5. Intergroup differences in rheumatoid arthritis patients with and without atherosclerotic plaques

Параметры		АСБ		*p*
		0	1	
Возраст		55,0 [42,0; 61,0]	66,0 [59,0; 73,0]	<0,001
Пол	мужской	15 (48,4)	16 (51,6)	0,001
	женский	138 (76,2)	43 (23,8)	
Клиническая характеристика				
Возраст дебюта		44 [30; 55]	51 [40; 61]	0,001
Длительность заболевания		6 [2; 12]	10 [5; 20]	0,004
Курение	0	131 (76,6)	40 (23,4)	0,003
	1	22 (53,7)	19 (46,3)	
ИМТ		26,5 [22,9; 30,8]	26,0 [23,1; 30,0]	0,44
САД		120 [120; 130]	130 [120; 140]	0,011
ДАД		80 [70; 90]	80 [80; 80]	0,97
Тромбоциты		298 [245; 355]	283 [221; 332]	0,085
СОЭ		29 [17; 45]	28 [17; 41]	0,83
СРБ		11,8 [5,1; 38,6]	10,8 [4,0; 22,4]	0,17
вчСРБ		7,14 [2,53; 18,72]	9,04 [4,17; 14,34]	0.56
РФ		184 [35; 600]	403 [130; 800]	0,006
АЦЦП		125,3[34,5; 246]	134,5 [45,9; 251,2]	0,62
DAS28		5,01 [3,90; 5,87]	4,60 [3,81; 5,78]	0,53
Активность РА				
	ремиссия	7 (87,5)	1 (12,5)	0,27
	низкая	8 (57,1)	6 (42,9)	
	умеренная	69 (69,0)	31 (31,0)	
	высокая	69 (76,7)	21 (23,3)	
HAQ		1,25 [0,75; 1,90]	1,50 [1,00; 2,00]	0,12
Rg стадия				
	1	11 (91,7)	1 (8,3)	0,14
	2	60 (75,9)	19 (24,1)	
	3	51 (71,8)	20 (28,2)	
	4	31 (62,0)	19 (38,0)	
Эрозивный артрит	0	22 (78,6)	6 (21,4)	0,42
	1	131 (71,2)	53 (28,8)	
РФ позитивность	0	15 (83,3)	3 (16,7)	0,41
	1	138 (71,1)	56 (28,9)	
АЦЦП позитивность	0	16 (76,2)	5 (23,8)	0,67
	1	137 (71,7)	54 (28,3)	
Внесуставные проявления	0	91 (68,9)	41 (31,1)	0,18
	1	62 (77,5)	18 (22,5)	

Продолжение таблицы 5

Параметры		АСБ 0	АСБ 1	*p*
Ревматоидные узелки	0 1	123 (71,1) 30 (76,9)	50 (28,9) 9 (23,1)	0,46
Глюкоза		5,1 [4,8; 5,5]	5,1 [4,7; 5,5]	0,87
Мочевая кислота		254,5 [207,0; 300,8]	283,5 [220,0; 349,6]	0,063
рСКФ по CKDEPI		84,0 [68,0; 96,5]	68,0 [55,0; 86,0]	<0,001
Сахарный диабет	0 1	148 (74,0) 5 (41,7)	52 (26,0) 7 (58,3)	0,036
Артериальная гипертония	0 1	76 (95,0) 77 (58,3)	4 (5,0) 55 (41,7)	<0,001
Сердечная недостаточность	0 1	146 (78,5) 7 (26,9)	40 (21,5) 19 (73,1)	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз	0 1	152 (73,4) 0 (0,0)	55 (26,6) 3 (100,0)	0,03
Острые нарушения мозгового кровообращения	0 1	152 (74,1) 1 (16,7)	53 (25,9) 5 (83,3)	0,008
Менопауза	0 1	48 (100,0) 90 (67,7)	0 (0,0) 43 (32,3)	<0,001
Гипотиреоз	0 1	133 (73,9) 20 (62,5)	47 (26,1) 12 (37,5)	0,19
Липидный профиль				
ОХС		5,01 [4,24; 5,69]	5,18 [4,36; 6,02]	0,41
ХС ЛПНП		3,11 [2,37; 3,79]	3,05 [2,67; 4,01]	0,56
ХС ЛПВП		1,45 [1,21; 1,73]	1,46 [1,20; 1,66]	0,78
ТГ		1,01 [0,76; 1,46]	1,09 [0,82; 1,47]	0,32
ИА		2,42 [1,85; 3,20]	2,61 [1,84; 3,36]	0,52
ДЛП	0 1	96 (78,7) 57 (63,3)	26 (21,3) 33 (36,7)	0,014
Статины	0 1	148 (77,1) 5 (25,0)	44 (22,9) 15 (75,0)	<0,001

АСБ чаще обнаруживались у больных сахарным диабетом 2-го типа (58,3 против 26,0%, *p*=0,036), артериальной гипертонией (41,7 против 5,0%, *p*<0,001), стенокардией напряжения (73,1 против 21,5%, *p*<0,001), с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (83,3 против 25,9%, *p*=0,008) и с наличием постинфарктного кардиосклероза (100,0 против 26,6%, *p*=0,03). Среди 48 женщин, не вступивших в менопаузу, АСБ не обнаруживались ни в одном из наблюдений. За исключением уровня РФ другие показатели активности РА не продемонстрировали значимых различий между группами с АСБ и без таковой.

Литературные данные о распространенности АСБ у больных РА достаточно разнородны. Так, в японской популяции описано 43% пациентов с АСБ [6], а в итальянской популяции — 16% [12]. Однако в метаанализе исследований, проведенных на той же итальянской популяции, выявлена встречаемость АСБ на уровне 32,7% [13]. В нашем исследовании больных, которые имели АСБ, было 27,8%. В исследовании РЕМАРКА частота атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных РА составила 59%, однако в эту группу входили лица не только с АСБ, но и с утолщением КИМ. В нашем исследовании подобная выборка составила 62,7%.

Особенность группы пациентов с РА заключается в достаточно большом количестве пациентов молодого возраста, а для лиц моложе 30 лет не разработаны методы прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Несмотря на то что абсолютное количество сердечно-сосудистых событий в этой возрастной группе невелико, такие факторы риска, как возраст, уровень ХС, артериального давления (АД), курение при долгосрочном наблюдении ожидаемо являются для них сильными и независимыми факторами риска смерти от ишемической болезни сердца. Данный эффект объясняется способностью указанных факторов провоцировать развитие субклинического атеросклероза в молодом возрасте. Хотя две шкалы (Фрамингемская и ATP-III) смогли достаточно точно оценить риски среди молодых мужчин, им не удалось выделить людей с высоким риском сердечно-сосудистых событий у лиц моложе 30 лет, несмотря на присутствие у них значимых факторов риска [7]. В структуре шкалы SCORE для лиц молодого возраста, у которых абсолютный риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет очень низкий, разработана шкала относительного риска. Ее использование мотивировано тем, что коррекция факторов риска позволяет снизить относительный риск и предотвратить повышение абсолютного риска с возрастом. Так, например, в ATP-III рекомендуется определение уровня ХС-ЛПНП у лиц 20–40 лет каждые 5 лет.

В связи с недостаточной информативностью рискометров в группе молодых лиц проводятся попытки привлечения инструментальных методов диагностики. Широко распростра-

ненным неинвазивным методом, хорошо отражающим наличие субклинического атеросклероза, является ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, оценивающее толщину КИМ и наличие АСБ. Поскольку увеличение толщины КИМ достоверно коррелирует с увеличением риска сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта и инсульта, что было доказано в исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study), и с уровнем СРБ [14], его можно использовать в качестве суррогатного маркера высокого ССР. Во многих исследованиях сообщается о большем количестве АСБ и толщине КИМ у пациентов с РА по сравнению с контролем, причем отмечается корреляция с длительностью заболевания [13]. Такое поражение сосудистого русла может быть объяснено как течением основного заболевания, так и тем, что традиционные факторы риска при РА или более распространены, или оказывают более неблагоприятное влияние [15].

Актуальной остается разработка норм толщины КИМ для соответствующего пола и возраста, так как использование общепринятой единой границы 0,9 мм может недостаточно адекватно оценивать ССР в различных группах пациентов. Поскольку в нашем исследовании была подтверждена значимая корреляция величины толщины КИМ с возрастом (*rs*=0,633, *p*<0,001), кроме выявления АСБ применены половозрастные нормы, разработанные в НИИ терапии и профилактической медицины в процессе популяционного исследования жителей Новосибирска [5]. Использование половозрастных критериев значительно повышало число больных с утолщением КИМ (с 34,9 до 58,0%), таблица 6.

Помимо возраста, отмечены менее значимые корреляции с уровнем офисного САД (*rs*=0,348, *p*<0,001), ДАД (*rs*=0,209, *p*=0,01), глюкозы крови (*rs*=0,275, *p*=0,007), ОХС(*rs*=0,283, *p*<0,001), ХС-ЛПНП (*rs*=0,251, *p*=0,002), ТГ(*rs*=0,220, *p*=0,007). Различия между мужчинами и женщинами не достигли статистической значимости (*p*=0,07).

Таблица 6. Толщина КИМ у больных РА

Table 6. The intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis

Параметры	Значение
	РА
Толщина КИМ, мм *n*1=153 *n*2=32	0,8 [0,7; 1,05]
Группы пациентов (1)	
Нормальная толщина КИМ, n (%)	79 (37,3)
Утолщение КИМ, n (%)	74 (34,9)
АСБ без стенозирования просвета, n (%)	20 (9,4)
АСБ со стенозированием просвета, n (%)	39 (18,4)
Группы пациентов (2)	
Нормальная толщина КИМ, n (%)	30 (14,2)
Утолщение КИМ, n (%)	123 (58,0)
АСБ без стенозирования просвета, n (%)	20 (9,4)
АСБ со стенозированием просвета, n (%)	39 (18,4)

Примечание: группы пациентов (1) — деление пациентов на основании стандартного пограничного значения величины толщины КИМ 0,9 мм; группы пациентов (2) — деление пациентов на основании половозрастных критериев толщины КИМ.
Note: Patient groups: (1) assignment of patients was based on standard cut off value of the intima-media thickness of 0.9 mm; (2) assignment of patients was based on gender- and age-adjusted criteria of the intima-media thickness.

Заключение

Проведенное исследование выявило отличия в распространенности традиционных факторов риска у больных РА по сравнению с мировыми исследованиями и сопоставимые результаты с исследованием РЕМАРКА, что подтверждает важность изучения этого вопроса на примере российской популяции.

В результате проведенного исследования выявлена взаимосвязь атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий с такими традиционными факторами риска, как возраст, пол, курение, повышение артериального давления, нарушения липидного спектра. Каждый пятый больной РА являлся курящим, что говорит о необходимости коррекции этого фактора риска. Необходима дополнительная работа по преодолению низкой комплаентности в приеме статинов и гипотензивных препаратов, поскольку, несмотря на письменные рекомендации, приверженность к лечению остается на низком уровне.

С учетом наличия пациентов молодого возраста в структуре больных РА может быть оправдано и нуждается в дальнейшем изучении применение соответствующих половозрастных норм в определении поражения брахиоцефальных артерий.

Полученные в данном исследовании результаты улучшают понимание структуры факторов риска у больных РА и могут лечь в основу алгоритма курации больных с высоким ССР.

Выражение признательности

Выражается благодарность научным руководителям Коненкову Владимиру Иосифовичу и Поспеловой Татьяне Ивановне за помощь в разработке концепции исследования, создание благоприятных условий для его проведения и возможность обсуждения полученных данных.

Литература

1. Cobb S., Anderson F., Bauer W. Length of Life and Cause of Death in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med*. 1953;249(14):553–556. http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM195310012491402.
2. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32(9):2045–2051.
3. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., et al; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2018;77(1):48–54.
4. Amaya-Amaya J., Sarmiento-Monroy J.C., Mantilla R.-D., Pineda-Tamayo R., Rojas-Villarraga A., Anaya J.-M. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol. Res.* 2013;56(2–3):267–286. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s12026-013-8398-7.
5. Малютина С.К., Рябиков А.Н., Палехина Ю.Ю., Шахматов С.Г., Рябиков М.Н., Гусева В.П. Поло- и возрастоспецифические референсные критерии толщины интимы-медии сонных артерий в типичной российской популяции. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;(55):107b.
6. Taverner D., Vallvé J.-C., Ferré R., Paredes S., Masana L., Castro A. Variables associated with subclinical atherosclerosis in a cohort of rheumatoid arthritis patients: Sex-specific associations and differential effects of disease activity and age. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193690. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494666.
7. Berry J.D., Lloyd-Jones D.M., Garside D.B., Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am. Heart J*. 2007;154(1):80–86.

8. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Травникова Н.Ю., Денисова Д.В. Распространенность компонентов метаболического синдрома у молодых лиц. *Атеросклероз*. 2015;11(4):56–61.
9. Giles J.T., Allison M., Blumenthal R.S., Post W., Gelber A.C., Petri M., et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010, Nov;62(11):3173–3182. Available from http://doi.wiley.com/10.1002/art.27629.
10. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г., Маркелова Е.И., Горбунова Ю.Н. и др. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):449-455. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-449-455.
11. Weijers J.M., Rongen-van Dartel S.A.A., Hoevenaars D.M.G.M.F., Rubens M., Hulscher M.E.J.L., van Riel P.L.C.M. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: Results of a successful collaboration between primary and second arycare. *Ann. Rheum. Dis*. 2018, Apr;77(4):480–483. Available from: http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-212392.
12. Ruscitti P., Margiotta D.P.E., Macaluso F., Iacono D., D'Onofrio F., Emmi G., et al. Subclinical atherosclerosis and history of cardiovascular events in Italian patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8180. Available from: http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201710200-00038.
13. Ambrosino P., Lupoli R., di Minno A., Tasso M., Peluso R., di Minno M.N. D. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015;113:916–930.
14. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Piñeiro A., Garcia-Porrua C., Testa A., Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2005;32(7):1219–1223.
15. Primdahl J., Clausen J., Hørslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(11):1771–1776. Available from: http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-203682.

References

1. Cobb S., Anderson F., Bauer W. Length of Life and Cause of Death in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1953;249(14):553–556. http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM195310012491402.
2. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32(9):2045–2051.
3. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., et al. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2018;77(1): 48–54.
4. Amaya-Amaya J., Sarmiento-Monroy J.C., Mantilla R.-D., Pineda-Tamayo R., Rojas-Villarraga A., Anaya J.-M. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol. Res.* 2013;56(2–3):267–286. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s12026-013-8398-7.
5. Malyutina S.K., Ryabikov A.N., Palekhina Y.Y., Shakhmatov S.G., Ryabikov M.N., Guseva V.P. Sex- and age-specific reference criteria for the intima-media thickness of carotid arteries in a typical Russian population. *Ultrasond Funct. Diagnostics*. 2015;(55):107b (In Russ.).
6. Taverner D., Vallvé J.-C., Ferré R., Paredes S., Masana L., Castro A. Variables associated with subclinical atherosclerosis in a cohort of rheumatoid arthritis patients: Sex-specific associations and differential effects of disease activity and age. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193690. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494666.
7. Berry J.D., Lloyd-Jones D.M., Garside D.B., Greenland P. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men. *Am. Heart J*. 2007;154(1):80–86.
8. Voevoda M.I., Kovalkova N.A., RaginoYu.I., TravnikovaN.Yu., Denisova D.V. Prevalence of metabolic syndrome components in young individuals. *Atherosclerosis*. 2015;11(4):56–61 (In Russ.).
9. Giles J.T., Allison M., Blumenthal R.S., Post W., Gelber A.C., Petri M., et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum.* 2010 Nov;62(11):3173–3182. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/art.27629.
10. Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G., Markelova E.I., Gorbunova Y.N., et al. Progression of carotid artery atherosclerosis during treatment to target in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4): 449-455. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-449-455 (In Russ.).
11. Weijers J.M., Rongen-van Dartel S.A.A., Hoevenaars D.M.G.M.F., Rubens M., Hulscher M.E.J.L., van Riel P.L.C.M. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2018 Apr;77(4):480–483. Available from: http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-212392.
12. Ruscitti P., Margiotta D.P.E., Macaluso F., Iacono D., D'Onofrio F., Emmi G., et al. Subclinical atherosclerosis and history of cardiovascular events in Italian patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8180. Available from: http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201710200-00038.
13. Ambrosino P., Lupoli R., di Minno A., Tasso M., Peluso R., di Minno M.N.D. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015;113:916–930.
14. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Piñeiro A., Garcia-Porrua C., Testa A., Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2005;32(7):1219–1223.
15. Primdahl J., Clausen J., Hørslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(11):1771–1776. http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-203682.

Сведения об авторах

Омельченко Виталий Олегович*, врач-ревматолог, врач-терапевт, младший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук.
E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.

Летягина Елена Алексеевна, канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-терапевт, заведующая ревматологическим отделением клиники, старший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук.
E-mail: elena_letyagina@list.ru.

Королев Максим Александрович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, врач-ревматолог.
E-mail: kormax@bk.ru.

Поспелова Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Феднрации, врач-гематолог, руководитель Городского гематологического центра.
E-mail: post_gem@mail.ru.

Information about the authors

Vitaly O.Omelchenko*, M.D., Rheumatologist, Therapeutist, Research Fellow at the Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.
E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.

Elena A. Letyagina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Therapeutist, Head of the Rheumatology Department of the RICEL Clinic; Senior Researcher at the Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.
E-mail: elena_letyagina@list.ru.

Maxim A. Korolev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Head of the Laboratory of Connective Tissue Disease,Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.
E-mail: kormax@bk.ru.

Tatiana I. Pospelova, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Hematologist, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Head of the Hematology Center.
E-mail: post_gem@mail.ru.

Поступила 30.11.2018, принята к печати 08.02.2019
Received November 30, 2018, accepted for publication February 08, 2019