

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Омельченко Виталий Олегович

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ
МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Поспелова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

академик РАН

Коненков Владимир Иосифович

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	13
1.1 Особенности развития и прогрессирования атеросклероза при ревматоидном артрите.	13
1.2 Концепция факторов сердечно-сосудистого риска.	16
1.2.1 Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска.	18
1.2.2 «Нетрадиционные» факторы сердечно-сосудистого риска.	20
1.3 Роль некоторых SNPs промоторных участков генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия, матриксных металлопротеиназ и эндотелиальной NO-синтазы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом.	26
1.4 Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска.	34
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	39
2.1 Клиническая характеристика больных.	40
2.2 Показатели активности воспалительного процесса.	44
2.3 Стратификация сердечно-сосудистого риска.	47
2.4 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов.	51
2.5 Методы статистического анализа.	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	54
3.1 Анализ факторов, ассоциированных с риском развития сердечно- сосудистых осложнений при ревматоидном артрите.	54
3.1.1 Встречаемость традиционных и «нетрадиционных» факторов сердечно-сосудистого риска.	54
3.1.2 Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий и состояние сердца.	74

3.1.3 Шкалы сердечно-сосудистого риска.	81
3.2 Иммуногенетические особенности ревматоидного артрита.	86
3.2.1 Полиморфизмы генов цитокинов, матриксных металлопротеиназ, эндотелиальной NO-синтазы и фактора роста сосудистого эндотелия.	86
3.2.2 Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови.	104
3.3 Комплексный анализ с выделением значимых факторов, ассоциированных с увеличением сердечно-сосудистого риска.	114
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	132
ВЫВОДЫ.	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	139
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	155
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Опросник качества жизни Health Assessment Questionnaire (HAQ)	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Ревматоидный артрит (РА) (M05 и M06 по МКБ X) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Этиология РА по-прежнему остается неизвестной, что характерно и для многих других аутоиммунных заболеваний. В качестве рабочей гипотезы выдвигается положение, что РА развивается у генетически предрасположенных лиц с участием факторов окружающей среды [23]. Распространенность РА в популяции составляет около 1 %. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–65 лет. Половые различия выражаются в преобладании больных женского пола в соотношении 3,7 : 1 [3]. Основная цель терапии сформулирована в 2010 году в принятой концепции «лечение до достижения цели» («Treat to target», T2T) [148] и включает достижение клинической ремиссии, определяемой как отсутствие признаков и симптомов активности воспалительного заболевания. Несмотря на столь четко сформулированную цель и последующие значительные успехи в достижении контроля над течением заболевания, смертность среди этих больных, как правило, остается выше общепопуляционной [102]. Лишь в недавних исследованиях отмечено её снижение в определенных популяциях [52].

История изучения проблемы высокой частоты встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при РА берет свое начало с середины XX века, когда Cobb S. и др. было показано [45], что в группе больных РА отмечаются более высокие показатели смертности. В метаанализе клинических исследований, проведенных с 1970 по 2005 год, включающем 24 исследования (111,758 пациента и 22,927 кардиоваскулярных события), выявлено 1,5-кратное превышение коэффициента летальности от всех случаев у больных РА по сравнению с общей популяцией [129], при этом основная роль принадлежит сердечно-сосудистым катастрофам [6]. Зачастую ревматические заболевания учитываются только как сопутствующая патология, не связанная с причиной смерти, что влечет за собой

искажение их реального вклада в структуру смертности [1]. Сердечно-сосудистый риск (ССР) у больных РА такой же, как у более пожилых людей без РА [73] и сравним с таковым при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) [54], а течение ишемической болезни сердца (ИБС) не сопровождается типичной клинической картиной, что закономерно выражается в двукратном преобладании случаев внезапной сердечной смерти по сравнению с популяцией [83]. В структуре хронической сердечной недостаточности (ХСН) превалирует диастолический тип с сохраненной фракцией выброса, а её течение характеризуется худшим прогнозом [25]. Важно отметить преобладание относительного риска формирования сердечно-сосудистых событий, и особенно ишемического инсульта, у молодых пациентов и у лиц, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что объяснимо низким общепопуляционным уровнем абсолютного количества кардиоваскулярных катастроф в данной возрастной группе [112, 138]. У пожилых пациентов, наоборот, важную роль играет большое число коморбидных состояний [8]. У больных РА выявлены преимущественно воспалительные поражения сосудов и «ранимые» бляшки при меньшем количестве документированных ССЗ и выраженности стенозов [53].

Попытка объяснить наблюдаемые выше факты основана на том, что патологический процесс при РА не ограничен лишь синовиальной тканью. Его влияние распространяется и на другие органы и системы, в том числе, сердечно-сосудистую систему, при этом воспаление в сосудистой стенке очень похоже на воспалительный процесс при РА [110]. Хроническое аутоиммунное воспаление, зародившись в синовиальной оболочке, начинает оказывать системное действие путем высвобождения в кровоток провоспалительных молекул (TNF α , IL1). В результате формируются проатерогенный фон и эндотелиальная дисфункция, которая выражается в дисбалансе вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов (NO, эндотелин, ангиотензин II и другие). Постепенно, за счет течения воспалительного процесса в сосудистой стенке, локального накопления липидов, иммунных комплексов и клеток утолщается комплекс интима-медиа (КИМ), снижается эластичность сосуда,

образуется атеросклеротическая бляшка (АСБ), провоцирующая соответствующие осложнения (острые или хронические) в кровоснабжаемой области. Сформированная АСБ имеет клеточный состав аналогичный воспаленной синовиальной оболочке при РА [65]. Это может свидетельствовать об особом влиянии форсированного течения атеросклероза на высокие показатели смертности при РА. Таким образом, изучение факторов сердечнососудистого риска имеет важное значение при РА, в том числе, для профилактики осложнений, что послужило целью настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Больные ревматоидным артритом имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, рискометры, основанные на учете традиционных факторов риска и разработанные для общей популяции, недостаточно адекватно оценивают сердечно-сосудистый риск у больных ревматоидным артритом. Внедрение принципов персонализированной медицины обуславливает необходимость выявления константных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с поражением сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования

На основе комплексного анализа клинико-иммунологических признаков выделить факторы высокого сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите.
2. Определить частоту встречаемости атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите.
3. Проанализировать распределение некоторых полиморфизмов в промоторных участках генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия,

эндотелиальной NO-синтазы, матриксных металлопротеиназ и их ассоциацию с традиционными и «нетрадиционными» факторами сердечно-сосудистого риска, характером атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите.

4. Определить наиболее значимые факторы, в том числе, константные генетические маркеры, ассоциированные с увеличением сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите.

Научная новизна исследования

Впервые проведен анализ распространенности традиционных и «нетрадиционных» факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных РА – жителей Новосибирской области. Мужчины с РА демонстрировали большую приверженность к курению по сравнению с женщинами (74,2 % против 9,9 %, $p < 0,001$). При РА избыточная масса тела и ожирение встречались у 60,2 % больных, артериальная гипертензия (АГ) – у 62,3 %, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) – у 5,7 %, стенокардия напряжения (СН) – у 12,3 %, гипотиреоз – у 15,1 %, постинфарктный кардиосклероз – у 1,4 %. Доля женщин с наступившей менопаузой составила 73,5 %. Выявлено значимое влияние возраста на основные факторы, связанные с увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР): ожирение, АГ, СД 2 типа, уровень глюкозы крови, мочевой кислоты, снижение функции почек, гипотиреоз, а также на показатель степени функциональных нарушений при РА, определяемый согласно стандартному опроснику Health Assessment Questionnaire (HAQ). Продемонстрирована роль воспалительной активности в нарушении липидного профиля, что выражалось преимущественно в виде снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Больные РА реже принимали статины даже при наличии показаний. Исходя из определения показателей свертывающей системы крови показано наличие гиперкоагуляционного синдрома при РА. Так, гиперфибриногенемия встречалась в 58 % случаев, увеличение уровня РФМК – в 90,5 %, увеличение уровня D-димеров – в 68,0 % (против 33,3 %, 69,4 %, 7,5 %, в контрольной группе,

соответственно).

Описана частота атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) у больных РА – жителей Новосибирской области. Встречаемость АСБ не отличалась статистически значимо у больных РА и остеоартритом (ОА) (27,8 % против 27,3 %, соответственно), несмотря на преобладание молодых лиц в группе РА. При этом, после исключения из расчета молодых больных РА обращала на себя внимание увеличение частоты АСБ (34,3 % против 27,3 %), что, однако, носило лишь характер тенденции и не достигало статистической значимости ($p > 0,05$).

Продемонстрированы некоторые иммуногенетические особенности, характерные для РА. Анализ полиморфизма гена *IL1* в позиции -31 показал статистически значимое преобладание гомозиготного варианта *CC* в группе больных РА (20,28 % против 13,31 %; OR 1,657; 95 % ДИ 1,052–2,609) с соответствующим уменьшением встречаемости варианта *TT* (28,30 % против 40,23 %; ОШ 0,587; 95 % ДИ 0,406–0,846) по сравнению со здоровыми. Статистически значимо различалась частота встречаемости гетерозигот *CT* гена *VEGF* в позиции $+936$. Для *IL10 A-1082G* выявлены отличающиеся от литературных данных снижение частоты встречаемости варианта *AA* и увеличение встречаемости *GG* у пациентов с РА по сравнению со здоровыми (16,04 % против 26,31 %; ОШ 0,535; 95 % ДИ 0,328–0,872 и 37,73 % против 21,58 %; ОШ 2,203; 95 % ДИ 1,414–3,432, соответственно). Для *IL6* выявлено статистически значимое снижение встречаемости гетерозиготного варианта *GC* в группе пациентов с РА по сравнению с ОА (41,51 % против 57,78 %; ОШ 0,519; 95 % ДИ 0,270–0,995). Выявлено статистическое значимое уменьшение концентрации MMP-2 в сыворотке крови больных РА – носителей генотипа *MMP2 -1306TT* по сравнению с носителями *MMP2 -1306CT* и *MMP2 -1306CC* (187,6 нг/мл [158,9; 196,3] против 217,0 нг/мл [179,7; 252,2]; $p = 0,039$).

В результате проведенного комплексного анализа клинико-лабораторных, инструментальных, иммуногенетических параметров продемонстрировано, что на формирование АСБ влияли как традиционные факторы риска (артериальная

гипертония, курение, возраст), так и «нетрадиционные» (позитивность по ревматоидному фактору, наличие мутантного аллеля *A* в точке *TNFA C-863A*, более низкие значения индекса массы тела). Оптимальные показатели чувствительности и специфичности модели, построенной на методе логистической регрессии, были 79,7 % и 87,5 %, соответственно, при значении точки отсечения 0,378.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты показали необходимость тщательного выявления и коррекции как традиционных, так и «нетрадиционных» факторов риска при РА. Обосновано применение ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у больных РА. Выделены константные иммуногенетические маркеры, позволяющие улучшить раннюю диагностику ССЗ. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего анализа и создания соответствующих рискометров.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология исследования основана на изучении результатов исследований, посвященных комплексному анализу факторов сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите и молекулярно-генетических маркеров.

Диссертационное исследование является нерандомизированным контролируемым одномоментным исследованием. В исследовании приняли участие 257 человек, из них 212 больных ревматоидным артритом и 45 – остеоартритом. Все больные перед включением в исследование подписывали добровольное информированное согласие. На первом этапе проводилось общеклиническое обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение параметров коагулограммы и липидного спектра, выполнялось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сердца, определение полиморфизмов в промоторных участках генов, выбранных на основании анализа литературы и пилотных исследований.

Полученные данные оценивались с помощью методов статистического анализа, в том числе с использованием многофакторного анализа, что позволило получить обоснованные результаты.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение традиционных методов исследования брахиоцефальных артерий подтверждает недостаточную информативность используемых в реальной клинической практике способов оценки сердечно-сосудистого риска.
2. Полиморфизмы регуляторных областей генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия, матриксных металлопротеиназ ассоциированы с особенностями клинической картины ревматоидного артрита и поражением сердечно-сосудистой системы.
3. Основными факторами, влияющими на формирование атеросклеротических бляшек в каротидных артериях при ревматоидном артрите, являются возраст, артериальная гипертензия, величина индекса массы тела, курение, позитивность по ревматоидному фактору, носительство мутантного аллеля *TNF -863A*.

Степень достоверности

Избранные статистические методы адекватны поставленным задачам. Анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS 20.0. Поскольку большинство изучаемых параметров отличались от нормального распределения применялись непараметрические методы анализа данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 1-м Всероссийском съезде молодых терапевтов (Москва, 2017); 3-м Академическом саммите по ревматологии (Новосибирск, 2018); 4-м Евразийском конгрессе по ревматологии (Москва, 2018); Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям»

(Московская область, 2019).

Диссертация апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, практику работы ревматологического и консультативного отделений клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 156 источниками, из которых 135 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 42 таблиц и 5 рисунков.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в планировании и разработке дизайна исследования, лично осуществлял отбор пациентов, обработку первичной медицинской документации, определял уровни цитокинов в сыворотке крови, создавал и наполнял базу данных, выполнял статистический анализ материала, производил интерпретацию полученных результатов и подготовку публикаций по теме диссертации.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Особенности развития и прогрессирования атеросклероза при ревматоидном артрите

Основной обсуждаемой причиной увеличения смертности у больных РА является форсированное течение атеросклероза на фоне хронического аутоиммунного процесса. Атеросклероз (АС) – хроническое воспалительное заболевание стенки артерий, вызванное чрезмерным накоплением липопротеинов, инфильтрацией моноцитами и их дифференцировкой в макрофаги в субэндотелиальном пространстве. В пространстве под интимой сосуда формируются и накапливаются насыщенные липидами макрофаги, или «пенистые» клетки, которые продуцируют провоспалительные медиаторы, поддерживающие сосудистое воспаление. На ранней стадии апоптоз «пенистых» клеток предотвращает дальнейшее прогрессирование заболевания, а на этапе развернутого патологического процесса приводит к формированию липидного некротического ядра, дополнительно стимулирующего воспаление и атерогенез [156]. Ранее считалось, что АС формируется путем пассивного накопления 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 [92]. Иммунная система при этом может функционировать двунаправленно: с одной стороны, Th1 CD4⁺ лимфоциты способствуют развитию атеросклероза, с другой – регуляторные Т-клетки могут ограничивать его прогрессирование путем секреции противовоспалительных факторов, таких как трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) и IL10. Таким образом, на процесс повреждения влияет баланс между подтипами Т-клеток, проявляющийся в продукции соответствующих цитокинов [105], которые делятся

на про- и противовоспалительные. Их соотношение во многом определяет уровень воспалительной реакции. На конечный эффект конкретного провоспалительного цитокина при этом влияет содержание как соответствующих антагонистов, так и противовоспалительных цитокинов. При этом собственно уровень продукции медиаторов воспаления может значительно отличаться при наличии генетических полиморфизмов в регуляторных областях генов.

В развитии РА, типичного представителя аутоиммунного заболевания, функционируют схожие пути патогенеза, такие как инфильтрация макрофагами и Т-хелперами 1 типа. Помимо них не менее важную роль играют дендритные, тучные клетки, Т-хелперы-17, В-клетки, плазматические клетки и др. Для РА характерна выработка аутоантител к собственным антигенам организма. Иницирующим звеном служит цитруллинирование белков. В-клетки, продуцирующие антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), обнаруживаются как в синовии, так и в циркулирующем пуле. Нарботка АЦЦП к виментину, фибронектину, фибриногену, гистонам и коллагену II типа и др. и дальнейшее накопление и расширение многообразия АЦЦП приводят к активации макрофагов (через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами и/или связывание с Fc-фрагментом) и остеокластов. Другой характерный маркер РА – антитела к IgG, или ревматоидный фактор (РФ) – более тесно участвует в активации макрофагов и индукции синтеза цитокинов [133]. При этом наблюдается существенное преобладание провоспалительных цитокинов (TNF α , IL1, IL6 и др.) над противовоспалительными (IL4, IL10, растворимый антагонист IL1, растворимые рецепторы к TNF α и др.). Под воздействием выделяющихся медиаторов происходит активация эндотелия и привлечение иммунных клеток в формирующийся очаг воспаления. Фибробласты, Т- и В-клетки активируют дифференцировку остеокластов путем продукции RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), что приводит к формированию эрозии костной ткани [141]. Огромное значение дисбаланса иммунных медиаторов с преобладанием провоспалительных медиаторов в прогрессии РА подтверждено положительным опытом

использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Их использование высокоэффективно в контроле над заболеванием и снижает смертность от ССЗ.

Основным процессом в инициации атеросклероза в общем, и атеросклероза при РА в частности, является эндотелиальная дисфункция [154]. Правильная работа эндотелия зависит от баланса вазоконстрикторных (ангиотензин-II, тромбоксан A₂, эндотелин 1 и др.) и вазодилатирующих факторов (простациклин, оксид азота II и др.). На различных моделях было показано, что этот баланс при РА в различной степени нарушается [96, 149]. Под воздействием механического и/или химического стресса нормальное функционирование эндотелия нарушается, что приводит к увеличению его проницаемости для воспалительных клеток, таких как моноциты, а также к гиперэкспрессии молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) и провоспалительных цитокинов. Воспалительный процесс в стенке артерии провоцируется и поддерживается в ответ на патологическое накопление окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в интиме сосуда. В результате дифференцировки под воздействием цитокинов и макрофагального колониестимулирующего фактора образуются макрофаги [70], которые поглощают окисленные липопротеины с помощью «scavenger»-рецепторов и превращаются в «пенистые» клетки. Окисленные ЛПНП также провоцируют выработку провоспалительных цитокинов путем стимуляции Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), что поддерживает текущее воспаление. Накопление продуктов апоптоза «пенистых» клеток, липидных остатков, инфильтрация иммунными и эндотелиальными клетками приводит к формированию атеросклеротической бляшки, которая со временем сужает просвет сосуда.

Накопление холестерина (ХС) в стенке артерий обусловлено несколькими причинами. Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови приводит к его поступлению в субэндотелиальное пространство и поглощению макрофагами. Обратным действием в норме обладает ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), который

предотвращает накопление ХС в макрофагах и служит обратным транспортером ХС из периферических тканей в печень. При РА, а также при других ревматических заболеваниях, таких, как системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, отмечается повреждение ХС ЛПВП и холестеринавого равновесия, играющего важную роль в формировании атерогенных макрофагов [106].

Клинические проявления АС могут носить хронический или острый характер. Хронические проявления связаны с постепенной прогрессирующей обструкцией кровеносного сосуда экстенсивным ростом бляшки и характеризуются хронической ишемией кровоснабжаемого участка. Острые проявления АС, или сердечно-сосудистые катастрофы, формируются при разрыве АСБ с последующим тромбозом и обструкцией соответствующего сосуда. Значительную роль в эрозировании и дестабилизации атеросклеротической бляшки играет хроническое воспаление. Разрыв покрышки АСБ может быть вызван как потерей гладкомышечных клеток, так и деградацией коллагена катепсинами, матриксными металлопротеиназами, активатором плазминогена, выделяющимися большим количеством «пенистых» клеток [97].

Таким образом, течение атеросклеротического процесса на фоне РА имеет свои особенности, что обязывает проводить более тщательную раннюю диагностику и профилактику. В связи с отсутствием достаточно полного понимания взаимосвязи патологических путей этих заболеваний остаются актуальными исследования, посвященные их изучению.

1.2 Концепция факторов сердечно-сосудистого риска

Сердечно-сосудистые заболевания обуславливают около половины всех случаев смерти в Российской Федерации. При этом на долю трех ведущих заболеваний – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, цереброваскулярных осложнений, приходится порядка 80 % летальных исходов [2]. В развитии АС, основой причины развития указанных заболеваний, могут

играть роль широкий спектр причин, влияющих на различные патогенетические механизмы формирования патологического процесса. В результате проведенных в XX веке эпидемиологических исследований была сформулирована концепция факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), связанных с прогрессией ССЗ. Их встречаемость в различных популяциях отличается, в связи с чем, проводятся активный поиск и изучение их вариантов и комбинаций для оптимизации скрининга, профилактических и лечебных мероприятий. Полученные результаты затем используются для построения шкал, позволяющих выделять группы пациентов, нуждающихся в более тщательном наблюдении и профилактическом лечении. При РА шкалы, разработанные для общей популяции, недостаточно адекватно оценивают ССР, что обуславливает необходимость разработки специализированных рискометров.

Принято делить причины высокого ССР при РА на 2 основные категории:

- классические (традиционные) факторы риска (ТФР);
- дополнительные факторы риска, именуемые в зарубежной литературе «нетрадиционными» факторами риска («nontraditional risk factors»), которые связаны напрямую или косвенно с течением воспалительной артропатии.

Полное их противопоставление друг другу было бы чрезмерным упрощением, так как изолированная оценка практически невозможна. При коррекции традиционных факторов риска смертность в популяции снижается, а у больных РА лечению сопутствующей кардиологической патологии зачастую уделяется недостаточно внимания [60], вероятно, ввиду заострения внимания на лечении лишь основного заболевания и закономерного стремления к снижению лекарственной нагрузки, так как возникновение гепато- и нефротоксичных проявлений при лечении сопутствующей сосудистой патологии может потребовать отмены базисной противовоспалительной терапии (БПВТ). Также немаловажную роль играет недооценка риска сердечно-сосудистых осложнений самим пациентом.

В целом, проводить оценку вклада «нетрадиционных» факторов риска (ФР) представляется возможным лишь после максимальной коррекции

модифицируемых ТФР.

1.2.1 Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска

Курение – один из наиболее важных и распространенных факторов ССЗ, встречается у больных РА в 1,5 раза чаще, чем в популяции. Оно приводит к увеличению экспрессии генов, ответственных за воспаление при РА [34], и ассоциировано с серо- и АЦЦП-позитивным РА и повышенным ССР, что подтверждено данными метаанализа [139]. Вероятным механизмом реализации негативного эффекта курения является цитруллинирование белков в легких при вдыхании табачного дыма и последующая активация иммунного ответа. Немаловажно, что при исследовании биопсийного материала в легких и синовиальной оболочке обнаруживаются общие цитруллинированные пептиды [133].

Согласно исследованию COMORA (Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis), артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 40 % больных РА [117]. По другим данным, АГ при РА встречается не чаще, чем в популяции [147], но зачастую она остается недиагностированной и недостаточно скорректированной, что позволяет сделать вывод о необходимости жесткого контроля за артериальным давлением. Дополнительные сложности также связаны с тем, что АГ могут провоцировать лекарственная терапия РА (НПВС, лефлуномид, глюкокортикоиды), низкая двигательная активность, ожирение и др.

Дислипидемия при РА характеризуется наличием так называемого «липидного парадокса», заключающегося в снижении уровня липидов, ассоциированных в популяции с высоким риском ССЗ. Уменьшение уровня общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП отмечается уже за 3–5 лет до постановки диагноза РА. Схожие изменения липидного спектра наблюдаются при выраженном воспалительном процессе. Одним из вероятных объяснений данного эффекта может быть то, что липидный обмен и иммунная регуляция могут

контролироваться одними факторами, действующими на ядерные гормональные рецепторы [55]. Дополнительное повреждающее действие оказывают факторы воспаления, влияющие на ЛПВП, в результате чего они начинают проявлять прооксидантные и проатерогенные свойства. При РА также отмечается повышение уровня липопротеина (а), связанного с повышенным риском ССЗ. Несвоевременный скрининг дислипидемии приводит к недостаточному использованию гиполипидемической терапии даже для пациентов с явно атерогенным профилем. Прием статинов с целью первичной профилактики значительно больше уменьшает риск ССЗ, чем в том случае, когда сердечно-сосудистое событие уже произошло [51], а отмена статинов приводит к увеличению риска развития острого инфаркта миокарда и увеличению смертности, что позволяет сделать вывод о необходимости тщательного контроля за показателями липидов крови и их своевременной коррекции.

Ожирение, и особенно висцеральное ожирение с большим количеством гормонально-активной жировой ткани, связано с сопутствующими ТФР и ассоциировано с высоким ССР. С другой стороны, снижение индекса массы тела 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, индекс массы тела (ИМТ) недостаточно адекватно отражает реальную ситуацию и не коррелирует напрямую со степенью выраженности именно абдоминального ожирения [18].

У пациентов с РА чаще наблюдаются различные компоненты метаболического синдрома. Нарушение обмена глюкозы может быть вызвано низкой двигательной активностью, приемом глюкокортикостероидов (ГКС), ожирением. При РА распространены дисфункция β -клеток поджелудочной железы и ассоциированное с ростом АСБ увеличение резистентности к инсулину [127]. В результате метаанализа выявлена склонность к диабету у пациентов с РА с отношением шансов равным 1,74 [147]. Кроме того, в нарушении обмена

веществ принимают участие такие адипокины, как адипонектин, лептин, резистин и висфатин.

Гипергомоцистеинемия является общепризнанным маркером высокого ССР. Повышение уровня гомоцистеина влечет за собой изменения в гемостазиограмме и ассоциировано с сердечно-сосудистыми осложнениями, а соответствующее лечение приводило к уменьшению ССР [118].

Наличие семейного анамнеза свидетельствует о наличии определенных генетических детерминант, предрасполагающих к развитию ССЗ, что будет упомянуто ниже.

Несмотря на доказанное влияние ТФР, невозможно объяснить высокую кардиоваскулярную смертность только их накоплением [72]. Понимание этого привело к дальнейшему поиску причин с прицелом на особенности течения заболевания.

1.2.2 «Нетрадиционные» факторы сердечно-сосудистого риска

Данные факторы были условно разделены на следующие группы: генетические, РА-ассоциированные и другие [109].

Опубликовано достаточно много работ, в том числе в рамках диссертационных исследований, рассматривающих ассоциацию между течением ревматической и сосудистой патологиями, а интерес исследователей к определению значимых генетических детерминант не угасает. Важной проблемой исследований этой направленности является высокая стоимость и необходимость набора большого количества пациентов для получения статистически значимых результатов.

По результатам полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS) – важного метода поиска генетических детерминант – выявлено уже более 100 ассоциированных с предрасположенностью к РА генетических локусов, которые включают как определенные гены главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR), так и гены, не относящиеся к

этой системе [150]. Недостатком метода является то, что он выявляет лишь маркеры, связанные с определенными локусами, а не полновесно участвующие в патогенезе заболевания гены, которые находятся в данной области. Тем не менее, применение этого метода сужает круг поиска и позволяет использовать выявленные маркеры в качестве суррогатных.

Определенные ассоциированные с РА полиморфизмы HLA-DRB1 SE также связаны с уровнем СРБ, риском развития острого инфаркта миокарда [121], наличием атеросклеротических бляшек, характеристикой ответа на ингибиторы TNF α [28].

Не-HLA-генов, ассоциированных с предрасположенностью к РА выявлено более 100, при этом среди них выделяют гены, влияющих на течение заболевания и на увеличение ССР, такие как *endothelin-1*, *MTHFR*, *TRAF1/C5*, *STAT4*, фактор XIIIa, *PAI-1*, *TNFR-II*, *LT-A*, *LGALS2*, *TGF- β* , *GSTT1*, *ACPI*, *NF- $\kappa\beta$ 1*, *VEGF A*, *IL6-174*, *TNFA* и др. [40]. Полиморфизм гена остеопротегерина (*OPG*, *TNFRSF11B*, *rs2073618*) ассоциирован с коронарным кальцинозом. У больных РА отмечалось повышение концентрации остеопротегерина, что также было ассоциировано атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА), скоростью оседания эритроцитов [17]. По данным Норфолкского регистра есть достаточно сильная взаимосвязь полиморфизма гена *CXCL12* (*rs1746048*) с поражением коронарного сосудистого русла, утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и увеличением уровня *CXCL12* в плазме [27]. Увеличению сердечно-сосудистого риска могут способствовать мутации генов, участвующих в регуляции фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы, цистатионинсинтазы), влекущие формирование гипергомоцистеинемии [99], и обмена липидов (APOE) [30].

Рассматривается не только частота полиморфизмов, но и их функциональная значимость, выражаемая в уровне экспрессии соответствующих продуктов, что изучается с позиций анализа транскриптома, протеома и метаболома. Особое внимание уделяется комплексному анализу определяемых показателей с анализом связей между ними. С помощью интегративного анализа выявлено 28 метаболических путей, ассоциированных с РА [85]. Исследования

генов-кандидатов, играющих роль как при РА, так и в развитии ССЗ включают изучение однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) генов МНС и интерферона [15], а также других генов, играющих роль в предрасположенности к РА и ССЗ и регуляции иммунного ответа.

На фоне активно обсуждаемых в мировой литературе результатов генетических исследований, в отечественной литературе отмечается дефицит работ этой направленности. При анализе генетических маркеров следует помнить о популяционной специфичности, поэтому являются актуальными проведение исследований генома в различных странах.

Несмотря на то, что распространенность некоторых традиционных факторов риска повышена при РА, само его наличие служит независимым фактором ССР [60]. Серопозитивный вариант РА ассоциирован не только с более неблагоприятным течением заболевания, но и с увеличением показателей смертности. Образование иммунных комплексов, содержащих цитруллинированные антигены, и последующее связывание с РФ может приводить к активации комплемента [133].

Базисная противовоспалительная терапия. Метотрексат оказывает благоприятный эффект в виде сокращения сердечно-сосудистых событий и летальности [98], вероятно, за счет антиатерогенного действия путем стимуляции обратного транспорта холестерина и уменьшения образования пенных клеток через активацию рецепторов аденозина A_{2A} [31]. Влияние приема метотрексата на сердечно-сосудистые события продолжает изучаться в исследовании CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) [124]. Параллельный прием фолиевой кислоты дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых событий. Кроме того, снижение ССР показано для лефлуномида, и сульфасалазина [38].

Нестероидные противовоспалительные средства. Данная группа препаратов широко применяется для купирования болевого синдрома (как острого, так и хронического). Механизм их действия основан на подавлении активности ЦОГ-2, которая необходима для синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Негативное влияние данной группы препаратов обусловлено подавлением ЦОГ-2

зависимого простаглицлина, а для ЦОГ-2 селективных НПВС эффект усиливается отсутствием антитромбоцитарного ЦОГ-1-зависимого действия препарата. Супрессия ЦОГ-2 приводит к вазоконстрикции, активации тромбоцитов, усилению атерогенеза, нарушению работы почек и повышению АД [111]. В результате проведенного метаанализа было показано нежелательное влияние на сердечно-сосудистую систему, в равной мере, как неселективных НПВС, так и коксибов, при этом наименьшее влияние на ССР оказывают напроксен и пироксикам, а диклофенак вызывает его увеличение [60]. С другой стороны, при атеросклеротическом поражении наблюдается гиперэкспрессия ЦОГ-2, и её ингибирование могло бы быть полезным [106]. Очевидно, требуются дополнительные исследования для окончательного решения вопроса о влиянии НПВС на уровень ССР.

Применение глюкокортикоидов повышает риск ССЗ и ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистой смертности, что остается достоверным даже после коррекции по основным традиционным факторам риска [78]. С одной стороны, ГКС вызывают состояния, провоцирующие развитие ССЗ (инсулинорезистентность, гипертензию, дислипидемию, ожирение). С другой – уменьшают негативное влияние хронического воспаления через его супрессию. В исследовании Maradit – Kremers и др. [37] было выявлено, что при приеме ГКС пациентами с ИБС в анамнезе риск смерти от ССЗ ниже (ОШ 2,42, 95 % ДИ 1,37–4,26), чем у аналогичных пациентов, не принимающих ГКС (ОШ 3,07, 95 % ДИ 1,91–4,95). Важно учитывать используемую для лечения дозировку: ССР выше среди пациентов, принимающих длительное время большие дозы ГКС, по сравнению с теми, кто использует низкие дозы [68]. Таким образом, при имеющейся необходимости рекомендовано использование ГКС в низкой дозе в течение короткого времени.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Терапия ингибиторами $TNF\alpha$ уменьшает до общепопуляционного риск острого коронарного синдрома при наличии хорошего ответа на лечение. При отсутствии ответа, либо его недостаточной выраженности, риск ОКС остается в 2 раза выше

по сравнению с общепопуляционным [125]. При лечении другим ГИБП, тоцилизумабом, одним из сопутствующих проявлений является повышение уровня липидов, корректируемое одновременным приемом статинов. Хотя индекс атерогенности в преимущественной доле проведенных исследований не изменялся, окончательное мнение о вкладе терапии тоцилизумабом в течение атеросклероза не сформировано [6]. Терапия ритуксимабом оказывает положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию и уровни липидов крови [57].

Большая длительность заболевания ассоциирована с увеличением смертности [140]. По предварительным данным исследования РЕМАРКА, уже при раннем РА отмечается высокий или очень высокий ССР, который может уменьшаться при достижении ремиссии заболевания и приеме статинов [39].

Независимым фактором высокого ССР является высокая активность заболевания, выражаемая в уровне СРБ, СОЭ, количестве припухших суставов, наличии ревматоидных узелков, васкулита [37]. Наличие внесуставных проявлений (ВСП) сопровождается большей толщиной КИМ и трехкратным увеличением риска ССЗ [62]. Формирование ВСП обусловлено тем, что процесс, изначально начинающийся в синовиальной ткани, приобретает системный характер. Таким образом, ускоренное формирование атеросклероза можно отнести к внесуставным проявлениям РА. В разрезе оценки активности воспалительного процесса необходимо отметить разницу между СРБ и высокочувствительным СРБ (вчСРБ). У пациентов с низкой активностью РА может быть повышен уровень СРБ, при этом данное повышение является независимым маркером будущих кардиоваскулярных событий [47]. При том, что СРБ широко используется для описания активности ревматической патологии, более подходящим для исследования низкоинтенсивного воспаления в сосудах является определение вчСРБ. Данный маркер может быть использован для оценки ССР, но его применение в качестве дополнительного скринингового маркера оставляет большие вопросы, поскольку обнаружена значительная корреляция уровня вчСРБ с уже имеющимися во Фрамингемской шкале факторами [75].

Между тем, данные исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) свидетельствуют о достоверном уменьшении частоты ОИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти при приеме розувастатина пациентами с уровнем ХС-ЛПНП менее 130 мг/дл и вЧСРБ более 2 мг/л (ОШ 0,53; 95 % ДИ: 0,40–0,69; $p < 0,00001$). Что интересно, терапия статинами снижает частоту кардиоваскулярных событий на 40 % у пациентов с повышением вЧСРБ более 2 мг/л даже при наличии нормальных значений ХС-ЛПНП. В США рекомендовано измерение уровня вЧСРБ на этапе первичной профилактики лишь в случае неясности решения о назначении статинов (рекомендация уровня IIb) [16].

Хроническое аутоиммунное воспаление при РА сопровождается, кроме всего прочего, изменениями в системе гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции, что также предрасполагает к формированию кардиоваскулярной патологии. Состояние гиперкоагуляции при этом тесно связано с уровнем воспалительных факторов, индексами активности и активацией NF- κ B [77]. Показатели гемостаза нормализуются совместно с уменьшением активности заболевания и снижением концентрации маркеров воспаления на фоне терапии тоцилизумабом [123].

У пациентов с РА отмечается увеличение в периферической крови популяции CD4+CD28[–] Т-клеток [61], которые могут повреждать эндотелий. Схожие изменения имеются у пациентов с атеросклеротическими бляшками с нестабильной стенокардией [101]. TNF α снижает выработку CD28 в CD4+ Т-клетках, при этом лечение анти-TNF α приводит к снижению количества данных клеток [100].

При РА отмечается усиление неоангиогенеза в синовиальной ткани, что приводит к формированию паннуса – богато васкуляризированной грануляционной ткани, инфильтрированной иммуноактивными клетками. Определенный вклад в форсирование образования новых сосудов могут вносить эндотелиальные прогениторные клетки и фактор роста сосудистого эндотелия. При этом число прогениторных эндотелиальных клеток в периферической крови снижено, что приводит к снижению адаптации в ответ на ишемию и провоцирует

более тяжелое течение сердечно-сосудистого события. Причина дисбаланса в перераспределении прогениторных эндотелиальных клеток, вероятно, заключается в нарушении «хоминга» [58].

К другим причинам, ассоциированным с повышением ССР, относят работу на дому (что связано с меньшей двигательной активностью), низкий уровень образования, гипотиреоз [109].

Низкая физическая активность может быть упомянута как в свете традиционных, так и РА-ассоциированных факторах риска. Опубликовано описание исследования CARDIA [56], в результате которого планируется оценить предполагаемое положительное влияние физических упражнений и обучающих занятий на уровень ССР, маркеры воспаления и активность РА.

Таким образом, распространенность и взаимодействие традиционных и «нетрадиционных» факторов риска при РА отличаются от таковых в общей популяции. Выявление их взаимосвязей чрезвычайно важно для создания алгоритма выявления лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, требующих профилактического лечения. Поскольку в развитии воспаления одну из главных ролей играют цитокины и другие про- и противовоспалительные факторы, продукция которых может быть детерминирована генетически, необходимо производить поиск соответствующих константных генетических маркеров, достаточно сильно ассоциированных с высоким сердечно-сосудистым риском.

1.3 Роль некоторых SNPs промоторных участков генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия, матриксных металлопротеиназ и эндотелиальной NO-синтазы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом

Ревматоидный артрит характеризуется образованием синовиальной гиперплазии и формированием костной деструкции. Сопутствующий воспалительный процесс при этом проявляется дисбалансом в продукции про- и

противовоспалительных факторов. Одну из ведущих ролей в этом процессе играют макрофаги, дифференцирующиеся из циркулирующих в крови моноцитов, которые проникают в синовиальную оболочку. Макрофаги классифицируются на 2 группы – M1 и M2, характеризующие разнонаправленные функциональные состояния клеток [10]. Макрофаги группы M1 проявляют провоспалительную активность и секретируют TNF- α , IL-6, IL-1b и другие факторы под воздействием интерферона γ , липополисахарида, либо гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Макрофаги группы M2 продуцируют трансформирующий фактор роста β , IL-10 под воздействием IL-4, глюкокортикоидов, IL-10 и макрофагального колониестимулирующего фактора [142]. Поскольку в развитии как РА, так и атеросклероза важную роль играет воспаление, необходимо обратить внимание на факторы, влияющие на его инициацию и регуляцию. Около 20 лет назад было показано, что как гены цитокинов, так и гены их рецепторов обладают аллельным полиморфизмом. С учетом того, что гены цитокинов и их рецепторов высококонсервативны, мутации внутри кодирующей части приводят либо к отсутствию продукции, либо к изменению функции соответствующего продукта, и встречаются редко. Чаще же мутации обнаруживаются в интронных регионах и не меняют аминокислотную последовательность, но могут влиять на транскрипцию, созревание и транспортировку мРНК. Так как большинство генов цитокинов являются индуцибельными, уровень их экспрессии зависит от действия транскрипционных факторов на промоторные участки, для которых выявлено больше всего аллельных вариантов. Таким образом, носители аллельных вариантов могут демонстрировать различные уровни экспрессии одного и того же продукта в одинаковых условиях [5]. В конце прошлого столетия также были открыты однонуклеотидные полиморфизмы (Single nucleotide polymorphisms, SNPs), характеризующиеся заменой одного нуклеотида в ДНК. Встречаемость SNPs высокая и достигает 1 на 300 нуклеотидов, и в большинстве случаев они не оказывают влияния на организм. Однако для определенного набора SNPs была показана ассоциация с продукцией соответствующих генов, а также большая

частота встречаемости при некоторых заболеваниях. Так, SNPs в промоторных участках генов цитокинов играют роль в регуляции функции лимфоцитов и некоторые из них уже изучены для жителей Западной Сибири [12].

Фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor, TNF- α) впервые описан Carswell et al. в 1975 году [20]. Литера « α » присвоена ему в связи с наличием высокой гомологии последовательности и схожими противоопухолевой активностью и цитолитическим действием на клетки с ранее описанным цитотоксическим фактором Т-клеток, который был назван TNF β [131]. Единственная копия гена расположена на 6-й хромосоме человека [76] внутри главного комплекса гистосовместимости [93]. TNF- α – провоспалительный цитокин, синтезируется в виде мембрансвязанного предшественника и выделяется при воздействии TNF-конвертазы (The Tumor necrosis factor-Alpha Converting Enzyme, TACE) [144]. При РА TNF- α синтезируется синовиальными макрофагами и стимулирует резорбцию кости. При этом в синовиальной ткани, полученной во время артроскопии, определяется увеличение экспрессии не только TNF- α , но и MMP-1, MMP-3, MMP-13, TIMP-1, VEGF [22]. Обращает на себя внимание расположение TNF- α -продуцирующих клеток, которые находятся в основном в периваскулярной области синовии в месте контакта паннуса и хрящевой ткани [63], откуда и начинается деструктивный процесс. Одним из первых SNP был описан *TNFA G-308A* (rs1800629). В первых исследованиях не было выявлено различий в уровне мРНК в клетках периферической крови доноров, различающихся по аллелям *G-308A* [19]. Однако в дальнейшем обнаружено, что при наличии аллеля А транскрипционная активность промотора выше [91]. В метаанализе 2016 года показана возможная связь *TNFA G-308A* с риском острого инфаркта миокарда [26], а в работе Luis Rodríguez – Rodríguez [146] показано влияние данного полиморфизма на частоту сердечно-сосудистых событий и степень выраженности атеросклероза у пациентов с определенным эпитопом, ассоциированным с РА. Для полиморфных точек *TNFA C-863A* (rs1800630) и *TNFA G-238A* (rs361525) однозначных данных по влиянию на уровень экспрессии получено не было. При анализе встречаемости *TNFA G-308A* и *IL6 G-174C* не

получено достоверных различий у долгожителей по сравнению с контролем [29]. На популяции пациентов из Англии и Китая не выявлено ассоциации *TNFA C-863A* с риском возникновения патологии коронарных артерий [145].

Один из основных медиаторов хронического и острого воспаления – IL-1 – представлен двумя формами (IL-1 α и IL-1 β). У человека основной формой является IL-1 β . Его продукция осуществляется широким кругом клеточных линий, таких как Т- и В-лимфоциты, макрофаги и моноциты периферической крови, купферовские клетки, эндотелиоциты и др. Синтез IL-1 инициирует воздействие различных индукторов и не осуществляется, если клетка находится в состоянии покоя. Одно из главных воздействий IL-1 заключается в стимуляции пролиферации антигенчувствительных Т- и В-лимфоцитов. Одновременно он увеличивает синтез ростовых факторов – IL-2 и IL-4 – и рецепторов к ним. При РА в синовиальной ткани основными продуцентами IL-1 являются макрофаги. Выработка IL-1 приводит к деструктивным изменениям за счет стимуляции простагландина E2, образования матриксных металлопротеиназ. Существуют данные о возможной ассоциации полиморфизма *IL1B T-31C* (rs1143627) с особенностями течения РА [36].

Действие IL-6, одного из самых активных провоспалительных цитокинов, во многом аналогично действию IL-1 и TNF- α . Он обладает плеiotропным эффектом, влияя на воспалительный процесс, иммунный ответ и гемопоэз. Его эффекты опосредованы связыванием с рецептором IL-6, который обнаружен в различных органах и тканях и может обладать как высокой, так и низкой аффинностью. Выработка IL-6 начинается на ранней стадии воздействия провоцирующего агента, что важно для быстрой реакции организма на повреждение тканей или поступление чужеродных патогенов. Биологическое действие зависит от клеток, на которые воздействует IL-6. Действие на гепатоциты влечет выработку белков острой фазы, таких, как СРБ, сывороточный амилоид А, фибриноген, гепсидин, снижение продукции альбумина. Под влиянием IL6 В-клетки увеличивают наработку антител, а Т-клетки начинают дифференцироваться в цитотоксические и Th-17-клетки. IL-6 способствует

костной резорбции и прогрессированию остеопороза через стимуляцию RANKL, дифференцировку и активизацию остеокластов. Кроме того, IL-6 увеличивает продукцию VEGF, что стимулирует ангиогенез, способствует развитию воспалительного процесса и формированию местного отека [137]. Широко обсуждается влияние высокого уровня IL-6 на увеличение ССР [130], при этом для него известна ассоциация определенных полиморфизмов, а именно *IL6 G-174C* (rs1800795), с предрасположенностью к ССЗ [87] и частотой неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом [66].

Кроме провоспалительных цитокинов на течение воспалительного процесса оказывают свое воздействие и противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, TGF- β . Недостаточное их количество при РА на фоне увеличения продукции провоспалительных цитокинов приводит к неэффективной супрессии воспаления [66, 87].

Один из важнейших иммунорегуляторных цитокинов – IL-10 – является продуктом Т-регуляторных, Th2 клеток, активированных макрофагов. Обладает противовоспалительной активностью за счет ингибирования таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 и IL-12. Снижает активность антигенпрезентирующих клеток за счет негативной регуляции главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II) и экспрессии В7 [134]. Участвует в регуляции иммунного ответа после элиминации микробных агентов и противодействует возникновению гиперчувствительности и аутоиммунных процессов [88]. Ген, кодирующий IL-10, расположен на хромосоме 1. Его активность регулируется транскрипционными факторами Sp1 и Sp3. Наиболее изучены три SNPs: –1082 (G/A), –19 (C/T) и –592 (C/A) [50], при этом отмечено неравновесное сцепление для точек –819 и –592 – среди европеоидов обнаружено только три гаплотипа (GCC, ACC и ATA), которые были ассоциированы с изменением продукции IL10 [21]. Для *IL10 A-1082G* (rs1800896) показано, что аллель G ассоциирован с увеличением продукции соответствующего белка *in vitro* [86], а аллель A в полиморфной позиции *IL10 A-592C* (rs1800872) – с вариабельностью продукции IL10 [67, 88].

Интерлейкин-4 (IL-4) (ранее BCGF-I, B-cell growth factor) продуцируется активированными Т-клетками. Выступает в качестве костимулятора для В-клеток, некоторых субпопуляций Т-клеток. Его действие на макрофаги выражается в усилении экспрессии молекул МНС-II и Fc-рецептора для IgG. Ген IL-4 расположен на участке 5q31.1. Наличие замены в точке *IL4 C-590T* (rs2243250) приводит к увеличению активности промотора и выработке белкового продукта [84]. Показана ассоциация указанного полиморфизма с течением РА и предрасположенностью к нему [122].

В развитии АСБ и паннуса при РА важную роль играет неоангиогенез. Фактор роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF) является одним из ключевых звеньев для «созревания» сосудов. Он управляет пролиферацией эндотелиальных клеток, образованием «трубок», прикреплением и отделением перицитов во время неоангиогенеза [42]. При воспалении моноциты/макрофаги выделяют ангиогенные факторы (в том числе VEGF) и, взаимодействуя с гладкомышечными клетками сосудов, нарушают синтез внеклеточного матрикса [115]. Между тем, отмечаются различия в продукции VEGF у разных индивидуумов в ответ на схожие стимулы, что может быть связано с функционально-значимыми полиморфизмами гена. Показано влияние на уровень транскрипционной активности таких SNPs, как *VEGFA C-2578A* (rs699947) и *VEGFA C+936T* (rs3025039). Аллель А в позиции –2578 [153] и аллель Т в позиции +936 [14] ассоциированы с низким уровнем экспрессии. Проведен ряд работ, показывающих перспективность выявления высокоспецифичных полиморфизмов промоторных участков генов цитокинов и гена *VEGF* в оценке предрасположенности к РА [152] и коронарным осложнениям атеросклероза [13].

Кроме указанных выше цитокинов, в общем патогенетическом пути атеросклеротического процесса и воспаления при РА большую роль играют и матриксные металлопротеиназы (MMPs). MMPs – семейство цинк-зависимых эндопептидаз, ответственных за расщепление белков, чаще белков внеклеточного матрикса [103]. У человека обнаружено 24 гена, кодирующих 23 MMPs. В норме в

покое их продукция клетками иммунной системы находится на низком уровне. Подавляющее большинство MMPs продуцируются в виде неактивных ферментов, что предотвращает спонтанное повреждение окружающего матрикса, а активация MMPs осуществляется соответствующими протеазами. Экспрессию, секрецию и активацию MMPs усиливают воспалительные цитокины и хемокины. Даже после перехода в активное состояние MMPs могут быть ингибированы соответствующими TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases), которые активно экспрессируются нестимулированными моноцитами периферической крови, В- и Т-клетками [89]. Как и для указанных выше цитокинов, SNPs в промоторных регионах могут влиять на транскрипционную активность MMPs.

Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP2 (желатиназа А) активна в отношении коллагена IV типа, основного компонента базальных мембран. Основные исследования были направлены на её участие в инвазии клеток при опухолевых процессах, артрите и атерогенезе, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. «Отключение» MMP2 у мышей может как уменьшать образование интимы в сосуде, так и защищать от образования аневризм, что характеризует двойкие возможности металлопротеиназы в зависимости от окружения. Для MMP2 показано, что SNP *MMP2 C-1306T* (rs2438650) приводит к повреждению Sp1-связывающего сайта и снижению транскрипционной активности [119]. В АСБ содержание MMP-2 выше, чем в неповрежденном сосуде, при этом, её уровень больше в стабильной бляшке. Также количество MMP2 в крови увеличивается после инфаркта миокарда [107] и достаточно давно описано участие MMP-2 в течении процесса ишемии – реперфузии [103].

Матриксная металлопротеиназа-3 (MMP-3) (стромелизин-1) обладает широким кругом биологической активности. Секреция производится преимущественно клетками соединительной ткани. Полиморфизм *MMP3 5A-1171 6A* (rs3025058), заключающийся в инсерции аденозина, приводит к снижению экспрессии соответствующего продукта до 2-х раз [155]. Аллель, связанный с высокой экспрессией, ассоциирован с меньшим количеством ИБС, но большим

числом инфарктов. Уровень MMP3 в крови является предиктором неблагоприятного исхода после ОИМ. В целом, в связи с корреляцией с уровнем СРБ, содержание MMP-3 в крови может отражать общее провоспалительное состояние [32]. Также, исследована связь каротидного атеросклероза с полиморфизмом 5A/6A [9]

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) (желатиназа В) участвует в деградации коллагена IV типа, наряду с MMP2. В противовес MMP2 данная металлопротеиназа наиболее часто экспрессируется лейкоцитами и их предшественниками. Самые высокие уровни MMP9 зарегистрированы в области накопления пенистых клеток и «плечах» АСБ. Полиморфизм *MMP9 C-1562T* (rs3918242) связан с предрасположенностью к патологии коронарных сосудов и с тяжестью их поражения. Также была показана ассоциация жесткости артериальной стенки с указанным полиморфизмом, а у пациентов с гипертонической болезнью с аллелем Т повышен риск сердечно-сосудистых событий. В целом, носители аллеля Т демонстрируют увеличение экспрессии MMP9 [32].

С одной стороны, MMPs препятствуют утолщению интимы на ранней стадии формирования АСБ, а с другой, способствуют разрушению внеклеточного матрикса, что приводит к разрыву бляшки [107].

Эндотелиальная дисфункция, сопровождающая хроническое воспаление, наблюдается уже на ранних стадиях развития РА и способствует развитию атеросклеротических поражений сосудов. Важным биологическим медиатором, участвующим в регуляции иммунного ответа и вазодилатации, является оксид азота (NO). Один из путей его образования опосредован эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) [69]. При наличии сосудистого воспаления уровень экспрессии гена NOS3, кодирующий eNOS, снижается, что регулируется, в том числе, и генетическими факторами. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм гена NOS3 в позиции С –786Т (rs2070744) ассоциирован с активностью синтеза фермента, причем NOS3-786С вариант связывают с понижением уровня экспрессии [108].

Взаимодействие генетических механизмов и факторов окружающей среды чрезвычайно сложно. Не ожидается, что выявление одиночных полиморфизмов (даже таких, которые находятся в регулирующих участках генов про- и противовоспалительных продуктов) существенно повлияет на осуществление прогноза развития заболеваний, как это характерно для менделевских мутаций. Тем не менее, учитывая высокую частоту встречаемости SNPs в популяции, в том числе при РА, можно предполагать, что их выявление позволит повысить точность использования рискометров, основанных на общепринятых факторах риска.

1.4 Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска

На ранней стадии атеросклероза, которая является субклинической и характеризуется наличием изменений стенки сосуда при отсутствии клинических проявлений, уже можно говорить о предрасположенности к ССЗ. Поэтому для осуществления ранней профилактики и предотвращения осложнений была разработана концепция рискометров, позволяющая оценить уровень ССР на основе имеющихся данных о распространенности факторов, предрасполагающих к сердечно-сосудистым осложнениям. В чем заключается необходимость подсчета ССР? Конечной целью является формирование группы пациентов, нуждающихся в адекватных профилактических мероприятиях.

Для России, как и для популяции стран Европейского региона, применяется шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), которая основана на результатах когортных исследований, проведенных в 12 европейских странах, включая Россию, с участием 205 178 пациентов, из которых 7 934 умерли от ССЗ в течение периода наблюдения. В России с 1975 по 1977 год набрано и включено в общий анализ 3 325 мужчин. Важно отметить, что женщины из России не включались в исследование [59]. Данная шкала, в противовес другим, оценивает не суммарный риск развития кардиоваскулярных событий, а риск фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем существуют

сложности её сравнения с другими рискометрами.

Фрамингемская шкала ориентирована на лиц с 30 до 75 лет и рассчитывает общий кардиоваскулярный риск. В нее включены следующие факторы: возраст, уровень артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП, курение, наличие диабета.

Шкала Рейнольдса разработана и валидизирована на основании данных 10-летнего наблюдения 24 558 женщин [35] и 10 724 мужчин [49] старше 45 лет из США. В процессе исследования фиксировалось наступление острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта, необходимость выполнения ангиопластики, шунтирования коронарных артерий или летальный исход, связанный с патологией сердца. В данной шкале используются традиционные факторы риска, высокочувствительный С-реактивный белок, наличие семейного анамнеза преждевременного атеросклероза и гликированный гемоглобин (для пациентов с СД). Сравнительные исследования говорят о лучшей калибровке и адекватности деления по группам риска шкалы Рейнольдса по сравнению с фрамингемской шкалой. Кроме того, использование шкалы Рейнольдса позволило избежать завышения риска, определенного с помощью шкалы ACC/ANA [16]. В 2015 году опубликовано исследование [114], в котором у пациентов с ранним РА произведено сравнение четырех алгоритмов расчета кардиоваскулярного риска (SCORE, фрамингемской шкалы, шкалы Рейнольдса и QriskII), показавшее недостаточную адекватность оценки риска у данной группы пациентов.

Особенность группы пациентов с РА заключается в достаточно большом количестве пациентов молодого возраста, а для лиц моложе 30 лет отсутствуют разработанные 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, АД, курение при долгосрочном наблюдении ожидаемо являются для них сильными и независимыми факторами риска смерти от ИБС. Данный эффект объясняется способностью указанных факторов провоцировать развитие субклинического атеросклероза в молодом возрасте. Несмотря на то, что две шкалы

(фрамингемская и АТР-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 [64]. 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. Её использование мотивировано тем, что коррекция ФР позволяет снизить относительный риск и предотвратить повышение абсолютного риска с возрастом. Так, например, в АТР-III рекомендуется определение уровня ХС ЛПНП у лиц 20–40 лет каждые 5 лет.

В связи с вышеуказанным, проводятся попытки улучшения прогностической способности существующих рискометров. Для оценки риска наступления сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА EULAR в 2016 году рекомендовала шкалу SCORE с коэффициентом 1,5 [60]. В QRISK-2 для пациентов с РА введен поправочный коэффициент 1,4. Первый же РА-специфичный калькулятор ССР был основан на «расширенной шкале ССР для РА» (Expanded cardiovascular Risk Score for RA – ERS-RA). Ведется разработка индивидуальных шкал риска, учитывающих большой вклад «нетрадиционных» факторов риска (ATACC-RA consortium – A TransAtlantic Cardiovascular Risk Calculator for Rheumatoid Arthritis). В 2017 году опубликована работа, обсуждающая результаты данной шкалы. Было показано, что 2 разработанные модели, включающие характеристики РА, не продемонстрировали улучшения показателей относительно стандартных шкал, используемых для общей популяции [43]. Этому может быть несколько объяснений. Необходим учет географических и социоэкономических особенностей – в некоторых странах не всегда удается вовремя диагностировать РА, проводить лечение по принципу T2T, в том числе, в плане применения биологических агентов. Важно принимать во внимание различия в профилактических мероприятиях в популяции в целом – оптимальное лечение и коррекция факторов риска приводит к снижению ССР в соответствующих когортах, которые демонстрируют риск ниже общепопуляционного для соответствующей страны. В конце концов, возможны

упущения в фиксации сердечно-сосудистых заболеваний, приводящие к занижению показателей заболеваемости. Таким образом, остается открытым вопрос разработки специальных рискометров, позволяющих адекватно оценивать ССР у пациентов с РА, поскольку попытки адаптации калькуляторов ССР не приводят к улучшению прогноза у данной группы пациентов [128].

Одним из путей решения данной проблемы является простая и доступная диагностика состояния сосудистого русла с помощью инструментальных исследований, которая может быть использована и для разработки шкал риска, облегчения решения о начале профилактических мер.

Широко распространенным неинвазивным методом, хорошо отражающим наличие субклинического атеросклероза, является ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА), оценивающее толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие атеросклеротических бляшек. В целом, 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 [74]. Во многих исследованиях сообщается о большем количестве бляшек и толщине КИМ у пациентов с РА по сравнению с контролем, причем отмечается корреляция с длительностью заболевания [136]. 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 [120]. Кроме того, необходима разработка норм толщины КИМ для соответствующего пола и возраста, так как использование общепринятой единой границы 0,9 мм недостаточно адекватно оценивает ССР в различных группах пациентов [132].

Определение уровня коронарного кальция проводится с помощью электронно-лучевой или мультиспиральной компьютерной томографии. Отмечается, что выраженность кальциноза больше у пациентов с длительным течением заболевания [82]. Недостаток технологии заключается в отсутствии возможности оценки стабильности бляшки и влияния воспаления. Между тем,

чувствительность данного метода ниже, чем методики УЗИ БЦА [41].

Использование коронароангиографии (КАГ) позволяет оценить степень стенозирования, но также не учитывает роль воспаления и не используется для исследования состояния микроциркуляторного русла. С помощью КАГ выявлено преобладание многососудистого поражения у пациентов с РА в сравнении с контролем [48].

Исследования с использованием сцинтиграфии миокарда показали дефекты перфузии у пациентов с РА и их корреляцию с содержанием мозгового натрийуретического пептида и других маркеров. Для адекватной оценки полученных результатов необходимо сравнение с группой контроля [104].

Хорошим предсказательным потенциалом обладает одновременное определение маркеров воспаления (СРБ) и активности симпатической нервной системы (вариабельность сердечного ритма). У пациентов с РА наблюдается снижение вариабельности сердечного ритма, ассоциированное с высокой воспалительной активностью [143], коронарным атеросклерозом [71].

Продемонстрированы отличия в функционировании сердца по данным доплерэхокардиографии [24]. Получены данные об увеличении диастолической право- и левожелудочковой дисфункции и артериальной жесткости по сравнению с контролем, при этом артериальная жесткость значимо, но слабо коррелировала с длительностью болезни. Возможными причинами, обуславливающими увеличение жесткости артериальной стенки являются воспалительный фон при РА и эффекты проводимой терапии.

Таким образом, развитие как самого РА, так и сердечно-сосудистой патологии происходит на основе интегральных взаимодействий генетических особенностей организма и факторов внешней среды. Из этого закономерно вытекает необходимость разработки алгоритмов оценки кардиоваскулярного риска для каждой конкретной популяции. В рамках этого возможны как валидация уже существующих рискометров и их адаптация для российской популяции, так и поиск новых значимых маркеров высокого ССР (в том числе генетических), которые могут отличаться в разных популяционных группах.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 79 от 19.11.2015).

Дизайн исследования: нерандомизированное контролируемое одномоментное исследование (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Набор больных РА и ОА проводился с 2015 по 2017 год. Пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиале ФИЦ ИЦиГ СО РАН.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше;
- пациенты с диагнозом ревматоидного артрита, установленного в соответствии с критериями ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г.;
- пациенты с остеоартритом коленного сустава, установленным на основании рентгенологических критериев, не имеющие другой артропатии.

Критерии исключения:

- 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 ЮХА с возрастом дебюта до 16 лет;
- обострение любого другого хронического заболевания помимо ревматоидного артрита.

После подписания больным добровольного информированного согласия и проверки соответствия критериям включения проводился общий осмотр со сбором анамнеза жизни, медицинского анамнеза, истории приема лекарственных препаратов, выполнялись лабораторные, инструментальные исследования согласно протокола исследования. На основании выполненного обследования определяли активность заболевания, рассчитывали значения отдельных кардиоваскулярных шкал риска. Полученные данные были занесены в базу данных и сгруппированы в таблицы для проведения статистического анализа.

2.1 Клиническая характеристика больных

Объектом исследования были 212 больных РА и 45 – ОА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН).

Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Параметр	Значение			
	мужчины 1	P 1-2	женщины 2	вся группа
Число больных, n (%)	31 (14,6)	—	181 (85,4)	212
Возраст, лет,	59,0 [50,0; 66,0]	0,55	58,0 [48,0; 65,0]	58,0 [48,3; 65,0]
Возраст дебюта, лет	48,0 [36,0; 57,0]	0,84	47,0 [33,0; 57,0]	47,0 [33,0; 57,0]
Длительность заболевания, лет	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)
Число больных с ревматоидными узелками, 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)
Уровень 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)
Уровень 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)
Уровень активности по DAS28	4,40 [3,60; 5,60]	0,16	5,01 [3,88; 5,89]	4,96 [3,86; 5,85]

Параметр	Значение			
	мужчины 1	Р 1-2	женщины 2	вся группа
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),	1,60 [0,75; 2,00]	0,50	1,25 [0,88; 1,95]	1,28 [0,88; 2,00]
Рентген-стадия, n (%)		0,20		
I	1 (3,23)		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)

Медиана возраста больных РА составила 58 лет [48,3; 65,0]. Большинство больных были женского пола, при этом мужчины не исключались из анализа, так как мужской пол является независимым фактором риска ССЗ.

Дебют заболевания приходился на возраст 47,0 лет [33,0; 57,0]. Группы мужчин и женщин не отличались по возрасту ($p = 0,55$), длительности ($p = 0,83$) и уровню активности заболевания ($p = 0,16$), возрасту дебюта РА ($p = 0,84$), степени функциональных нарушений ($p = 0,50$), рентгенологических изменений ($\chi^2 = 4,63$; $p = 0,20$), встречаемости РФ ($\chi^2 = 0,62$; $p = 0,43$), АЦЦП ($\chi^2 = 1,05$; $p = 0,31$), эрозивного артрита ($\chi^2 = 0,65$; $p = 0,42$), внесуставных проявлений ($\chi^2 = 0,78$; $p = 0,38$), в том числе, РУ ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,92$). Большинство больных были позитивны по РФ и АЦЦП, причем у мужчин данные показатели были значимо выше (652,0 U/мл [388,1; 1200,0] против 178,0 U/мл [37,0; 550,0], $p < 0,001$ и 201,0 RU/мл [76,3; 349,3] против 115,5 RU/мл [31,5; 221,3], $p = 0,008$, соответственно). Среди женщин было больше пациентов с высокой активностью заболевания,

однако данное отличие было недостоверным ($p = 0,25$).

Все пациенты на момент включения в исследование получали ту или иную противоревматическую терапию, включающую в себя базисную противовоспалительную терапию и/или терапию генноинженерными препаратами (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 %), преднизолон – 61 (28,8 %), ГИБП – 33 (15,6 %).

Для оценки значимости воспалительного процесса в качестве группы сравнения в работе привлечены пациенты с остеоартритом, как имеющие воспалительный процесс низких градаций, в противовес РА, где воспалительный процесс носит явно выраженный характер.

Клиническая характеристика больных ОА приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных остеоартритом

Параметр	Значение			
	мужчины 1	Р 1-2	женщины 2	вся группа
Число больных, n (%)	4 (8,9)	—	41 (91,1)	45
Возраст, лет	51,5 [48,5; 57,5]	0,03	62,0 [55,0; 66,0]	60,0 [54,0; 66,0]
Возраст дебюта, лет	50 [45,5; 57,5]	0,55	50 [47,0; 61,0]	50,0 [47,0; 60,0]
Длительность заболевания, лет	0,5 [0,1; 4,0]	0,006	7,0 [4,0; 10,0]	6,0 [4,0; 10,0]
Рентген-стадия, n (%)				
I	2 (50)	0,06	4 (9,8)	6 (13,3)
II	2 (50)		27 (65,9)	29 (64,5)
III	0		10 (24,4)	10 (22,2)

Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами с ОА отмечено не было ни по возрасту дебюта ($p = 0,55$), ни по степени рентгенологических нарушений ($\chi^2 = 5,55$; $p = 0,06$). При этом пациенты значительно различались по возрасту ($p = 0,03$) и длительности заболевания ($p = 0,006$).

2.2 Показатели активности воспалительного процесса

Общий осмотр включал в себя базовые клинические исследования: измерение роста, веса, частоты сердечных сокращений, артериального давления, перкуссия, аускультация легких и сердца, пальпация живота.

Исследование статуса суставного синдрома заключалось в подсчете числа болезненных и припухших суставов из 28 (ЧБС28 и ЧПС28) наиболее часто поражаемых при РА: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые суставы, проксимальные межфаланговые суставы кистей, коленные суставы. Также проводилось выявление ревматоидных узелков (РУ). Оценка уровня боли, общего состояния здоровья (ОСЗ) проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы в миллиметрах (ВАШ в мм). Уровень боли по ВАШ классифицировался от 0 (полное отсутствие боли) до 100 (максимально воображаемая боль). ОСЗ оценивалась в двух вариантах – на основе мнения врача (ОСЗВ) и пациента (ОСЗП). Для ОСЗ значение «0» характеризовало отличное самочувствие, а «100» – максимально плохое самочувствие. Утренняя скованность указывалась в минутах. Затем проводилась оценка активности РА с использованием стандартных индексов (DAS28, HAQ).

Интегральный показатель активности РА DAS28 рассчитывался по формуле:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(ЧБС28)} + 0,28 \times \sqrt{(ЧПС28)} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times ОСЗП$$

Подсчет индекса проводился с использованием свободно распространяемого мобильного приложения. Уровень активности определялся по следующим градациям: высокая активность – $> 5,1$ балла; умеренная активность – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$ баллов; низкая – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ баллов, ремиссия – $< 2,6$ баллов.

Для оценки качества жизни пациентом самостоятельно заполнялся опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ) (приложение А). Каждый вопрос

включает 4 варианта ответа, где больший балл соответствует большей степени функциональных нарушений. После заполнения проводился подсчет среднего арифметического значений по каждому вопросу. Функциональные нарушения расценивались как минимальные при значении индекса от 0 до 1 включительно, умеренные – от 1 до 2 включительно, выраженные – от 2 до 3.

Общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе ВС-5300 согласно инструкции производителя.

Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе BeckmanCoulter AU480 по рекомендованным производителем протоколам. Проводилось определение липидного профиля (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекса атерогенности), глюкозы, СРБ, мочевой кислоты, креатинина (с вычислением расчетной скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI), мочевины, общего белка и альбуминов, АЛТ, АСТ. ОХС определялся колориметрическим ферментативным тестом. Эфиры холестерина пробы проходят ряд ферментативных воздействий с образованием хромофора. Затем интенсивность окраски измеряется при 540/600 нм и рассчитывается концентрация ОХС. ХС ЛПВП определяется колориметрическим фотометрическим тестом. Антитела к человеческому β -липопротеину связываются с липопротеинами, отличными от фракции ЛПВП (ЛПНП, ЛПОНП, хиломикроны) – не-ЛПВП. Затем ХС ЛПВП определялся количественно в ферментативно-хромогенной смеси после расщепления холестеринэстеразой и холестериноксидазой. ХС ЛПНП также определяется колориметрическим фотометрическим тестом. На первом этапе происходит расщепление ХС не-ЛПВП соответствующими ферментами, далее удаляется защита ЛПНП и происходит его определение в присутствии холестериноксидазы и пероксидазы. Триглицериды определяются колориметрическим фотометрическим тестом в результате ряда ферментативных превращений с участием микробных липаз, глицеролкиназы, глицеролфосфатоксидазы, пероксидазы. Измерение концентрации ТГ рассчитывается на основе содержания хромофора и происходит на длине волны

660/800 нм. Индекс атерогенности является расчетной величиной и равен отношению ХС не-ЛПВП к ХС ЛПВП.

Определение параметров коагулограммы (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), уровней фибриногена, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димеров) выполнялось на анализаторе ACL ELITE PRO. Определение АПТВ – тест для оценки эффективности внутреннего пути свертывания крови. Норма АПТВ – 25–35 сек. Фибриноген в плазме крови определялся клоттинговым методом по Клауссу. Гиперфибриногенемия ассоциирована с тяжестью воспалительных, иммунных нарушений, является фактором повышенного риска развития артериальных тромбозов и инфарктов органов. Норма фибриногена составляет 2,0–4,0 г/л. Гиперфибриногенемия верифицировалась при увеличении уровня фибриногена более 4 г/л. РФМК определялись с помощью о-фенантролинового теста. Норма РФМК составляет 3–4 мг/дл. За увеличение уровня РФМК принимались значения более 4 мг/дл. Норма D-димеров составляет 200–443 нг/мл и повышение их уровня регистрировалось при превышении 443 нг/мл.

Определение уровня РФ, АЦЦП, цитокинов, матриксных металлопротеиназ выполнялось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), в том числе, с применением методов амплификации сигнала, согласно инструкции производителя. Для MMP-2 использовались наборы производства R&D (США), для TNF- α , IL-1b, IL-6, VEGF-A, MMP-9 – eBioscience (Австрия). Для определения уровня цитокинов свежевыделенная сыворотка крови распределялась по аликвотам, замораживалась, хранилась в низкотемпературном холодильнике (-70°C) и размораживалась непосредственно перед определением.

Рентгенологическое описание повреждения суставов кистей при РА проводилось на основании классификации Steinbrocker (1949). Различают 4 рентгенологические стадии РА. Для первой стадии характерны околосуставной остеопороз, утолщение и уплотнение мягких тканей вокруг сустава. Переход ко второй стадии характеризуется формированием кистовидных просветлений костной ткани, сужением суставных щелей, но без формирования эрозий

(2А стадия). При появлении первой эрозии можно говорить о стадии 2Б. 3 стадия характеризуется большим числом эрозий (более 5) в типичных для РА суставах. Далее, при образовании полного, либо частичного анкилоза межзапястного, одного из запястно-пястных суставов (кроме 1-го), наступает 4 стадия.

Описание рентгенологических изменений при остеоартрите проводились на основании классификации Келлгрена для коленного сустава.

Выявление внесуставных проявлений РА проводилось в процессе стационарного лечения с помощью соответствующих методов исследования.

Также анализу была подвергнута проводимая базисная противовоспалительная терапия и терапия сопутствующих заболеваний, прежде всего гипертонической болезни и дислипидемии.

2.3 Стратификация сердечно-сосудистого риска

Всем пациентам проведена оценка частоты встречаемости традиционных и «нетрадиционных» факторов риска

Анализировались факт курения, процентное соотношение курящих мужчин и женщин.

Отклонения в массе тела классифицировались на основании индекса массы тела (ИМТ).

Наличие дислипидемии определялось, исходя из следующих пограничных значений: уровень общего холестерина 240 мг/дл (6,21 ммоль/л) и более, ХС ЛПНП 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) и более, ХС ЛПВП 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) и менее, и ТГ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и более, либо достоверно документированные дислипидемия или проводимая липидснижающая терапия в анамнезе (рекомендации NCEP АТР-III).

Артериальная гипертензия диагностирована на основании 2-х зафиксированных амбулаторных измерений, в которых систолическое АД было не менее 140 мм рт. ст., а диастолическое АД не менее 90 мм рт. ст., либо при ранее установленном диагнозе АГ, либо при приеме гипотензивной терапии.

Учитывались наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе: стенокардии напряжения, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности тяжелой степени, отек легких, реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе.

Подвергалась анализу встречаемость других сопутствующих заболеваний и состояний: сахарного диабета 2 типа, патологии щитовидной железы, менопаузы и др.

В качестве суррогатного маркера атеросклероза использовался метод определения толщины КИМ (ТКИМ) с помощью триплексного сканирования (В-режиме с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографией) БЦА. Исследование выполнялось на УЗ-аппарате Vivid 7 Dimension, производитель GE (General Electric). Применялся линейный датчик с частотой 7–12 МГц. Проводилось измерение ТКИМ по задней стенке общей сонной артерии (ОСА). При выявлении атеросклеротической бляшки, определяемой как локальное утолщение КИМ более 1,5 мм, измерение ТКИМ не проводилось. В случае меньших значений ТКИМ измерялась по стандартной методике с точностью до 0,1 мм. В расчетах использовано максимальное значение, измеренное в правой и левой ОСА. В связи с известным увеличением ТКИМ с возрастом для выделения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском проанализировано не только стандартное рекомендованное пограничное значение 0,9 мм, но и соответствующие поло-возрастные нормы, разработанные на типичной популяции г. Новосибирска [132]. У мужчин в возрастных группах < 35/35–44/45–54/55–64/65–74/ > 75 лет пограничное значение показателя ТКИМ 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 ТКИМ 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 величины ТКИМ равной или больше порогового значения, а также наличие атеросклеротической бляшки в стенке сонной артерии расценивается как критерий наличия высокого кардиоваскулярного риска.

Ультразвуковое исследование сердца выполнено одним специалистом на аналогичном УЗ-аппарате по стандартной методике.

Проводилась оценка так называемого суммарного кардиоваскулярного риска – вероятности развития связанного с атеросклерозом кардиоваскулярного события в течение определенного периода времени [4]. В исследовании проводился подсчет по 2 основным шкалам кардиоваскулярного риска – SCORE (с дополнительной шкалой относительного риска для молодых пациентов), в том числе, модифицированная шкала SCORE (mSCORE) с коэффициентом 1,5 для пациентов с РА, фрамингемская шкала.

Согласно Национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, разработанным Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, оценка ССР и выделение групп кардиоваскулярного риска проводится по следующей методике, критерии для которой указаны в таблице 3. Очень высокий риск присваивается пациентам с диагностированными ССЗ атеросклеротического генеза, СД II и I типа при наличии микроальбуминурии, при хронической болезни почек (ХБП) градации С3а и более. Высокий риск – пациентам с очень высокими уровнями отдельных ФР. При отсутствии указанных состояний оценка ССР проводится с помощью шкалы SCORE. Шкала SCORE применяется для лиц 40–60 лет и оценивает вероятность наступления фатального исхода ССР в течение ближайших 10 лет.

Таблица 3 – Критерии для стратификации сердечно-сосудистого риска

Уровень сердечно-сосудистого риска	Критерии
Очень высокий риск	Диагностированное ССЗ атеросклеротического генеза
	Сахарный диабет II или I типа при наличии микроальбумурии
	ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²)
	Риск SCORE > 10 %
Высокий риск	Значительно повышенные уровни отдельных ФР
	Риск SCORE > 5 % и < 10 %
Умеренный риск	Риск SCORE > 1 % и < 5 %
Низкий риск	Риск SCORE < 1 %

Для лиц молодого возраста, у которых абсолютный риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет очень низкий, разработана шкала относительного риска, приведенная в таблице 4. Данная шкала свидетельствует о том, что коррекция ФР позволяет снизить относительный риск и повлиять на повышение абсолютного риска с возрастом.

Таблица 4 – Шкала относительного сердечно-сосудистого риска для лиц моложе 40 лет

Факторы риска		Некурящие					Курящие				
Систолическое АД, мм рт. ст.	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
ОХС, ммоль/л		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

Также был проведен расчет кардиоваскулярного риска по фрамингемской шкале, отражающей риск возникновения как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Фрамингемская шкала применяется у лиц

30–74 лет без ИБС в анамнезе, а также при отсутствии СД и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, проявляющегося перемежающейся хромотой. Расчет производился с использованием он-лайн калькулятора ([URL: https://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score#next-steps](https://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score#next-steps)) на основе возраста, пола, курения, общего холестерина, ХС ЛПВП, САД, данных о наличии гипотензивной терапии [116].

Расчет значений по каждой из шкал проводился для пациентов без сахарного диабета, диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

2.4 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов

Геномную ДНК выделяли из ядродержащих клеток периферической крови при помощи набора реагентов производства ООО «Лаборатория Медиген» (г. Новосибирск). Выявление полиморфизмов осуществлялось двумя основными методами – анализом длин фрагментов продуктов амплификации и ПЦР «в реальном времени» (RT-PCR). В качестве сравнения использованы общедоступные литературные данные о распространенности указанных полиморфизмов в популяции Западной Сибири [11].

Исследовались следующие 14 полиморфизмов, находящихся в промоторных регионах 5 генов цитокинов, 3 генов матриксных металлопротеиназ, 1 гена фактора роста сосудистого эндотелия и 1 гена эндотелиальной NO-синтазы.

Рестриктным анализом определялись следующие полиморфизмы: *TNFA* G-308A (rs1800629), *TNFA* C-863A (rs1800630), *TNFA* G-238A (rs361525), *IL6* G-174C (rs1800795), *VEGFA* C-2578A (rs699947), *MMP3* 5A-1171 6A (rs 3025058), *MMP9* C-1562T (rs3918242). Амплификация соответствующих участков ДНК и их рестрикция выполнялась согласно инструкции производителя. Для контроля длин фрагментов ДНК использовалась плаزمида pUC19, расщепленная рестриктазой MspI ("СиБЭнзим", Новосибирск). Разделение продуктов амплификации выполнялось в 2 % агарозном геле.

Остальные полиморфизмы выявлялись с использованием метода RT-PCR: *IL1B T-31C* (rs1143627), *IL4 C-590T* (rs2243250), *IL10 C-592A* (rs1800872), *IL10 A-1082G* (rs1800896) – наборы Литех с красителем Sybr Green, *VEGFA C+936T* (rs3025039), *MMP2 C-1306T* (rs2438650) – наборы Синтол с красителем TagMan, *NOS3 C-786T* – RT литех и синтол.

2.5 Методы статистического анализа

Для оценки исследуемых параметров была разработана и реализована база данных на основе программного обеспечения Microsoft Access 2010. Математическая обработка полученных данных проводилась 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, в связи с чем для статистической обработки полученных данных использовались следующие непараметрические методы оценки:

- описание данных представлено в виде медианы, 25-го и 75-го квартильных интервалов;
- статистическая значимость межгрупповых отличий оценивалась с помощью критериев Манна – Уитни для независимых выборок (для количественных переменных), Мак Немара (для номинальных переменных);
- корреляционный анализ Спирмена;
- линейный регрессионный анализ и логистическая регрессия.

Различия принимались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Обработка результатов генотипирования включала расчет частот аллелей и генотипов для полиморфных позиций *TNFA C-863A*, *TNFA G-308A*, *TNFA G-238A*, *IL1 T-31C*, *IL4 C-590T*, *IL6 G-174C*, *IL10 A-1082G*, *IL10 C-592A*, *VEGF C-2578A*, *VEGF C+936T*, *NOS T-786C*, *MMP2 C-1306T*, *MMP3 5A-1171 6A*, *MMP9 C-1562T* в соответствующих группах. Вычисление частоты встречаемости генотипов

производилось по формуле:

$$f = n / N,$$

где f – частота встречаемости генотипа в группе обследуемых, n – количество наблюдаемых генотипов в этой группе;

N – общая численность группы.

Частоты генотипов анализировались на соответствие закону Харди – Вайнберга с использованием он-лайн калькулятора (URL: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>), основанного на расчете критерия хи-квадрат. Вычисление значения уровня значимости (p_value) различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов осуществлялось также с помощью он-лайн калькулятора (URL: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/pValue1/>). Число степеней свободы рассчитывалось, исходя из разности числа генотипов и аллелей и соответствовало «1» ($df = 3 - 2 = 1$). Для определения достоверности различий частот генотипов между различными группами применялось вычисление отношения шансов (OR, odds ratio) с расчетом 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ факторов, ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите

Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения остаются одной из основных причин смертности в популяции. Больные РА демонстрируют превышение общепопуляционных показателей летальности, что ассоциируют с общностью патогенетических путей воспалительного процесса и атеросклероза, а также с особенностями распространенности традиционных и так называемых «нетрадиционных» факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). Залогом снижения смертности является раннее выявление больных группы высокого риска и их тщательное динамическое наблюдение и лечение. При этом расчет ССР представляет определенные трудности по причине необходимости учета большое количество факторов, которые могут как коррелировать между собой, так и быть независимыми. Облегчает задачу наличие предшествующих работ по данной проблеме, которые выделили наиболее значимые факторы. В исследовании Crowson и др. [79] показано, что лишь 70 % сердечно-сосудистых событий связаны с анализируемыми факторами риска, из которых около 30 % обусловлены особенностями течения РА. Данный факт обуславливает необходимость тщательного выявления распространенности традиционных и «нетрадиционных» факторов риска, степени выраженности атеросклеротического поражения сосудов, а также поиска новых потенциальных (в том числе, генетических) маркеров с последующим их комплексным анализом.

3.1.1 Встречаемость традиционных и «нетрадиционных» факторов сердечно-сосудистого риска

Проанализирована частота встречаемости традиционных и «нетрадиционных» факторов, имеющих отношение к сердечно-сосудистому

рisku. В качестве группы контроля обследованы больные ОА, как примером суставной патологии с низкоинтенсивным воспалением.

В таблицах 5 и 6 приведены данные по частоте встречаемости основных факторов риска и их ассоциации с возрастом и полом. Больные РА и ОА не различались по половому составу ($\chi^2 = 0,61$; $p = 0,44$). Поскольку РА чаще встречается именно в молодом возрасте, это отразилось на возрастном составе групп. Так, у больных РА минимальный возраст составил 18 лет, а при ОА – 45 лет, при этом лиц моложе 45 лет в группе РА было 43, что составило 20,3 %. Мужчины с РА не отличались статистически значимо по возрасту от мужчин из контрольной группы ($p = 0,21$), в то время как женщины с РА были моложе, чем с ОА (58,0 лет [48,0; 65,0] против 62,0 года [55,0; 66,0], соответственно, $p = 0,020$). Тем не менее, достоверных различий групп РА и ОА по возрасту не получено ($p = 0,06$), хотя для этого имелись объективные предпосылки. При дальнейшей обработке результатов дополнительно будет проанализировано влияние возраста на исследуемые параметры. Частота курения значимо не отличалась при РА и ОА ($p = 0,55$) и не зависела от возраста. Однако, мужчины с РА демонстрировали большую приверженность к курению по сравнению с женщинами (23 человека (74,2 %) против 18 (9,9 %), $p < 0,001$). При РА индекс массы тела (ИМТ) был ниже, чем при ОА (26,42 кг/м² [22,96; 30,33] против 30,06 кг/м² [27,62; 33,02], $p < 0,001$). Зависимость ИМТ от возраста отмечена лишь при РА ($r_s = 0,186$; $p = 0,007$). Дефицит массы тела встречался только у больных РА (5,7 %). В остальной же группе РА отмечалось довольно равномерное распределение по ИМТ, в то время как при ОА преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением. У больных моложе 45 лет ожирение встречалось у 5 женщин с РА (12,8 %) из 39, что сопоставимо с популяционным значением 16,2 %.

Таблица 5 – Распространенность основных традиционных и «нетрадиционных» факторов риска при ревматоидном артрите и их ассоциация с возрастом и полом

Параметр	Значение	Связь с возрастом	p (возраст)	Мужчины 1	Женщины 2	p 1–2
Возраст, лет N = 212	58,0 [48,3; 65,0]	—	—	59,0 [50,0; 66,0]	58,0 [48,0; 65,0]	0,55
Курение, n (%)						
Некурящие	171 (80,7)	58,0 [48,0; 65,0]	0,69	8 (25,8)	163 (90,1)	< 0,001
Курящие	41 (19,3)	58,0 [50,0; 62,0]		23 (74,2)	18 (9,9)	
ИМТ, кг/м ² N1 = 31 N2 = 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]	0,040	1 (3,2)	11 (6,1)	0,21
Нормальная масса	72 (34,1)	52,5 [41,0; 64,5]		12 (38,7)	60 (33,3)	
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. N1 = 31 N2 = 181	123 [120; 140]	rs = 0,363	< 0,001	130 [115; 140]	120 [120; 135]	0,41
ДАД, мм рт. ст. N1 = 31 N2 = 181	80 [70; 90]	rs = 0,154	0,025	80 [70; 90]	80 [70; 90]	0,55
Тромбоциты, п N1 = 31 N2 = 180	287 [236; 349]	rs = -0,171	0,013	292 [239; 332]	287 [235; 349]	0,92
СОЭ, мм/ч N1 = 31 N2 = 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 N1 = 31 N2 = 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, У/мл N1 = 29 N2 = 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, RU/мл N1 = 30 N2 = 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 N1 = 31 N2 = 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

Параметр	Значение	Связь с возрастом	р (возраст)	Мужчины 1	Женщины 2	р 1–2
HAQ N1 = 31 N2 = 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 N1 = 18 N2 = 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 N1 = 28 N2 = 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 СКД-EPI N1 = 30 N2 = 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

Уровень офисного САД при РА был ниже, чем при ОА (123 мм рт. ст. [120; 140] против 130 мм рт. ст. [120; 140], $p = 0,006$), а уровень офисного ДАД не отличался ($p = 0,20$). Значения мочевой кислоты и глюкозы при РА были ниже (263,2 мкмоль/л [212,2; 325,4] против 308,2 мкмоль/л [251,9; 342,9], $p = 0,004$ и 5,1 ммоль/л [4,7; 5,5] против 5,6 ммоль/л [5,1; 6,0], $p < 0,001$, соответственно), а расчетная скорость клубочковой фильтрации – выше (81,0 мл/мин [65,0; 93,0] против 67,0 мл/мин [58,3; 74,0], $p < 0,001$).

Таблица 6 – Распространенность основных традиционных и «нетрадиционных» факторов риска при остеоартрите и их ассоциация с возрастом и полом

Параметр	Значение	Связь с возрастом	р (возраст)	Мужчины 1	Женщины 2	р 1–2
Возраст, лет N = 45	60,0 [54,0; 66,0]	—	—	51,5 [48,5; 57,5]	62,0 [55,0; 66,0]	0,03
Курение, n (%)						
Некурящие	38 (84,4)	61,0 [55,0; 66,0]	0,23	2 (50,0)	36 (87,8)	0,21
Курящие	7 (15,6)	59,0 [48,0; 65,0]		2 (50,0)	5 (12,2)	
ИМТ, кг/м ² N1 = 4 N2 = 41	30,06 [27,62; 33,02]	rs = –0,036	0,81	31,5 [28,2; 32,4]	30,0 [27,6; 33,2]	0,95

Параметр	Значение	Связь с возрастом	р (возраст)	Мужчины 1	Женщины 2	р 1–2
Градации ИМТ						
Дефицит массы	0 (0,0)	–		0 (0,0)	0 (0,0)	
Нормальная масса	4 (8,9)	59,5 [52,5; 71,0]		0 (0,0)	4 (9,8)	0,57
Избыточная масса	18 (40,0)	62,5 [58,0; 69,0]	0,47	1 (25,0)	17 (41,5)	
Ожирение	23 (51,1)	58,0 [53,0; 65,0]		3 (75,0)	20 (48,8)	
САД, мм рт. ст. N1 = 4 N2 = 41	130 [120; 140]	rs = 0,257	0,088	125 [120; 135]	130 [120; 140]	0,45
ДАД, мм рт. ст. N1 = 4 N2 = 41	80 [80; 90]	rs = 0,245	0,11	75 [65; 80]	80 [80; 90]	0,056
Тромбоциты, п N1 = 4 N2 = 41	234 [201; 269]	rs = –0,379	0,010	236 [216; 255]	234 [202; 268]	1,00
СОЭ, мм/ч N1 = 4 N2 = 41	14,0 [9,5; 22,5]	rs = 0,179	0,24	10,5 [6,5; 12,5]	15,0 [10,0; 23,0]	0,11
СРБ, мг/л N1 = 4 N2 = 39	2,7 [1,4; 4,8]	rs = –0,055	0,73	3,7 [1,6; 6,8]	2,7 [1,4; 4,7]	0,73
Глюкоза, ммоль/л N1 = 4 N2 = 35	5,6 [5,1; 6,0]	rs = 0,232	0,16	5,7 [5,2; 6,3]	5,6 [5,1; 5,8]	0,81
Мочевая кислота N1 = 4 N2 = 40	308,2 [251,9; 342,9]	rs = –0,20	0,20	398,9 [367,4; 460,9]	300,6 [250,6; 330,0]	0,001
рСКФ по CKD-EPI N1 = 4 N2 = 40	67,0 [58,3; 74,0]	rs = –0,483	0,001	69,0 [62,5; 74,5]	66,5 [58,5; 74,0]	0,74

Ревматоидный артрит является типичным представителем воспалительной артропатии, поэтому для этих больных ожидаемо получено значимое, по сравнению с больными ОА, увеличение уровней СОЭ (28,5 мм/ч [17,0; 43,0] против 14,0 мм/ч [9,5; 22,5], $p < 0,001$), СРБ (11,0 мг/л [4,8; 34,0] против 2,7 мг/л [1,4; 4,8], $p < 0,001$), тромбоцитов (287 [236; 349] против 234 [201; 269], $p < 0,001$), отражающих активность заболевания. Больные РА с наличием эрозивного артрита были значимо старше (59,0 лет [50,0; 65,0] против 50,0 лет [42,0; 61,5], $p = 0,029$),

чем лица без эрозивного повреждения суставов, что может быть связано с различиями по длительности заболевания (8,0 лет [4,0; 16,5] против 1,5 лет [0,5; 3,0]; $p < 0,001$). Больные, серопозитивные по РФ, АЦЦП-позитивные, с внесуставными проявлениями имели больший стаж РА, но не различались по возрасту. Интересно отметить, что, несмотря на то, что больные с ревматоидными узелками (РУ) были значимо моложе лиц без РУ (53,0 лет [37,0; 61,0] против 59,0 лет [50,0; 65,0], $p = 0,021$), стаж заболевания у них был больше (9,0 лет [5,0; 20,0] против 7,0 лет [2,0; 13,0], $p = 0,012$). Степень выраженности функциональных нарушений также была связана с возрастом ($r_s = 0,267$; $p < 0,001$). При этом длительность течения РА не оказывала существенного дополнительного влияния, поскольку после коррекции на стаж заболевания сохранялась зависимость между показателем HAQ, DAS28 и возрастом. В группе с ОА значимые корреляции обнаружены только между возрастом и СКФ ($r_s = -0,483$, $p = 0,001$), а также между СКФ и уровнем САД ($r_s = -0,320$, $p = 0,03$).

В таблице 7 приведены данные по встречаемости сопутствующих заболеваний при РА и ОА. У больных РА реже встречались АГ (ОШ 0,36; 95 % ДИ 0,16–0,80), СД 2 типа (ОШ 0,33; 95 % ДИ 0,12–0,88), что, преимущественно, обусловлено преобладанием в группе с ОА более возрастных пациентов. Этим же объясняется высокая частота встречаемости менопаузы у женщин с ОА. Приверженность к гипотензивной терапии была сопоставима в разных группах. Важно отметить, что, несмотря на особенность возрастного состава групп, частота встречаемости стенокардии напряжения не различалась (26 (12,3 %) при РА против 7 (15,6 %) при ОА, $p = 0,55$), хотя и выявлялась преимущественно в старшей возрастной категории – в возрасте 65 лет [53; 75] против 59 лет [54; 65] для ОА и 67 лет [62; 75] против 57 лет [45; 63] для РА. В отношении других сопутствующих заболеваний (в подавляющем большинстве случаев только для больных РА) также получены данные за их тесную связь с возрастом. Такие осложнения, как ОНМК встречались только при РА.

Таблица 7 – Встречаемость сопутствующих заболеваний при ревматоидном артрите и остеоартрите и их ассоциация с возрастом

Параметр		Значение				Р 1–2
		РА		ОА		
		1	Различия по возрасту	2	Различия по возрасту	
АГ, n (%) N1 = 212 N2 = 45	0 1 —	80 (37,7) 132 (62,3) —	48,0 [36,5; 57,0] 62,0 [55,0; 67,0] p < 0,001	8 (17,8) 37 (82,2) —	53,0 [49,0; 60,5] 62,0 [55,0; 66,0] p = 0,044	0,01 Xi2 = 6,57
Терапия АГ, n (%) N1 = 132 N2 = 37	0 1	45 (34,1) 87 (65,9)	—	9 (24,3) 28 (75,7)	—	0,26 Xi2 = 1,27
СД 2 типа, n (%) N1 = 212 N2 = 45	0 1 —	200 (94,3) 12 (5,7) —	58,0 [48,0; 65,0] 66,0 [59,5; 70,0] p = 0,009	38 (84,4) 7 (15,6) —	59,0 [53,0; 65,0] 64,0 [54,0; 73,0] p = 0,26	0,021 Xi2 = 5,31
ОНМК в анамнезе, n (%) N1 = 212 N2 = 45	0 1 —	206 (97,2) 6 (2,8) —	58,0 [48,0; 65,0] 68,5 [66,0; 70,0] p = 0,004	45 (100,0) 0 (0) —	60,0 [54,0; 66,0] — —	0,55 Xi2 = 0,36
Стенокардия, n (%) N1 = 212 N2 = 45	0 1 —	186 (87,7) 26 (12,3) —	56,5 [45,0; 63,0] 66,5 [62,0; 75,0] p < 0,001	38 (84,4) 7 (15,6) —	59,0 [54,0; 65,0] 65,0 [53,0; 75,0] p = 0,19	0,55 Xi2 = 0,36
Гипотиреоз, n (%) N1 = 212 N2 = 45	0 1 —	180 (84,9) 32 (15,1) —	57,5 [47,5; 64,0] 61,5 [51,5; 68,0] p = 0,045	36 (80,0) 9 (20,0) —	58,5 [53,5; 66,0] 65,0 [63,0; 65,0] p = 0,086	0,41 Xi2 = 0,67
Менопауза , n (%) N1 = 181 N2 = 41	0 1 —	48 (26,5) 133 (73,5) —	37,0 [29,5; 42,0] 61,0 [56,0; 67,0] p < 0,001	1 (2,4) 40 (97,6) —	51 62,5 [55,0; 66,0] p = 0,24	0,001 Xi2 = 11,27
ПИКС, n (%) N1 = 210 N2 = 42	0 1 —	207 (98,6) 3 (1,4) —	58,0 [48,0; 65,0] 70,0 [66,0; 76,0] p = 0,023	41 (97,8) 1 (2,2) —	59,0 [54,0; 65,0] 66 p = 0,38	0,65 Xi2 = 0,20

Таким образом, выявлено значимое влияние возраста на основные факторы, связанные с увеличением ССР (ожирение, АГ, СД, глюкоза крови, мочевого кислоты, снижение скорости клубочковой фильтрации, гипотиреоз), а также на некоторые показатели клинической характеристики РА (НАQ). Выявлены половые различия, которые могут быть значимы, и нуждаются в дальнейшей

комплексной проверке.

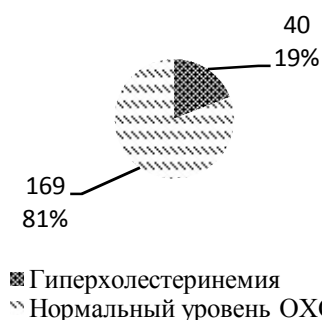
Одним из важных факторов, повышающих сердечно-сосудистый риск (ССР), является увеличение проатерогенной фракции липидов крови. У больных РА известно наличие такого явления, как «липидный парадокс», характеризующегося тем, что снижение содержания ОХС и ХС ЛПНП ассоциировано с увеличением ССР. В данном исследовании больные РА демонстрировали более низкие значения ОХС, ХС ЛПНП, уровня ТГ по сравнению с больными ОА. Число пациентов, получающих статины, также было меньше (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели липидного спектра у больных ревматоидным артритом и остеоартритом

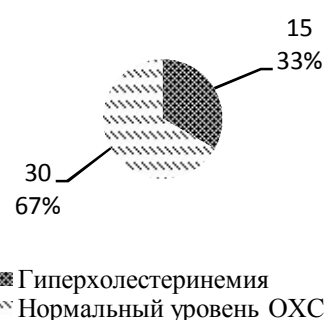
Параметр	Значение		Р 1–2
	РА	ОА	
	1	2	
Уровень ОХС, ммоль/л N1 = 209 N2 = 45	5,02 [4,29; 5,78]	5,89 [5,21; 6,54]	< 0,001
Гиперхолестеринемия, n (%)			
ОХС $\geq$ 6,21 ммоль/л	40 (19,1)	15 (33,3)	0,036
ОХС > 5 ммоль/л	106 (50,7)	37 (82,2)	< 0,001
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л N1 = 208 N2 = 45	3,09 [2,44; 3,80]	3,85 [3,19; 4,24]	0,001
Увеличение уровня ХС ЛПНП, n (%)			
ХС ЛПНП $\geq$ 4,1 ммоль/л	38 (18,3)	13 (28,9)	0,11
ХС ЛПНП > 3 ммоль/л	115 (55,3)	36 (80,0)	0,003
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л N1 = 207 N2 = 44	1,45 [1,21; 1,70]	1,52 [1,32; 1,79]	0,213

Параметр	Значение		p 1–2
	РА	ОА	
	1	2	
Снижение уровня ХС ЛПВП, n (%) ХС ЛПВП < 1,0 (для мужчин) ХС ЛПВП < 1,2 (для женщин)	41 (19,8)	6 (13,6)	0,34
Уровень триглицеридов, ммоль/л N1 = 206 N2 = 44	1,06 [0,76; 1,46]	1,37 [1,05; 1,77]	0,001
Гипертриглицеридемия, n (%) ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л	36 (17,5)	14 (31,8)	0,031
Индекс атерогенности N1 = 207 N2 = 44	2,52 [1,85; 3,31]	2,76 [2,05; 3,45]	0,089
Дислипидемия, n (%) N1 = 212 N2 = 45	90 (42,5)	31 (68,9)	0,001 $\chi^2 = 10,41$
Прием статинов, n (%) N1 = 212 N2 = 45	20 (9,4)	12 (26,7)	0,001 $\chi^2 = 10,11$

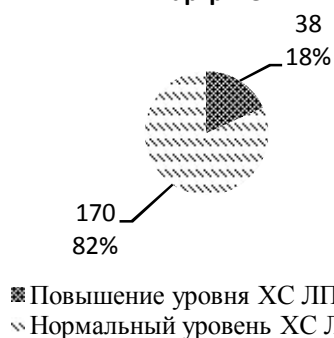
**Частота встречаемости
гиперхолестеринемии при
ревматоидном артрите**



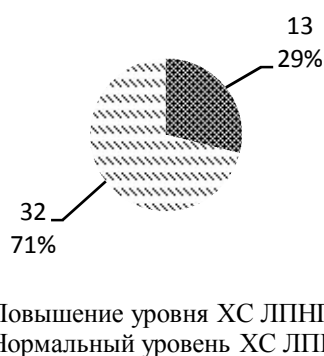
**Частота встречаемости
гиперхолестеринемии при
остеоартрите**



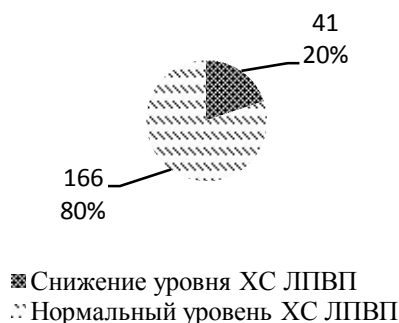
**Частота встречаемости повышенного
уровня ХС ЛПНП при ревматоидном
артрите**



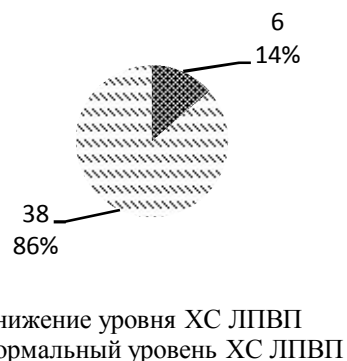
**Частота встречаемости повышенного
уровня ХС ЛПНП при остеоартрите**



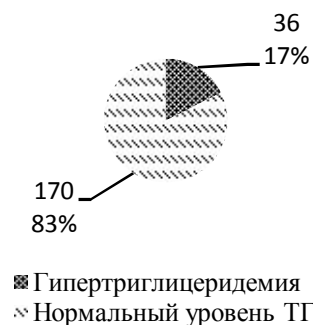
**Частота встречаемости пониженного
уровня ХС ЛПВП при ревматоидном
артрите**



**Частота встречаемости пониженного
уровня ХС ЛПВП при остеоартрите**



**Частота встречаемости
гипертриглицеридемии при
ревматоидном артрите**



**Частота встречаемости
гипертриглицеридемии при
остеоартрите**

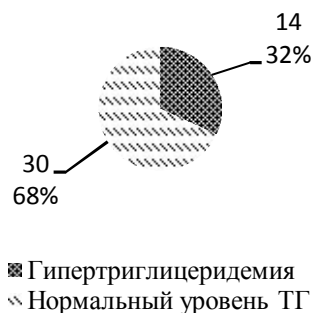


Рисунок 2 – Частота встречаемости нарушений отдельных показателей липидного профиля у больных ревматоидным артритом и остеоартритом

У больных РА реже встречалась гиперхолестеринемия (19,1 % против 33,3 %, $p = 0,036$) и гипертриглицеридемия (17,5 % против 31,8 %, $p = 0,031$) (рисунок 2, таблица 8). Различия в частоте встречаемости повышенного уровня ХС ЛПНП достигали статистической значимости лишь при применении в качестве критерия рекомендованного уровня ХС ЛПНП не более 3 ммоль/л (55,3 % против 80,0 %, $p = 0,003$). Больные РА и ОА не различались по уровню ХС ЛПВП и частоте встречаемости его пониженного уровня в крови.

Дислипидемия (ДЛП) реже встречалась при РА, чем при ОА (42,5 % против 68,9 %, $p = 0,001$). Пациенты с ДЛП относились преимущественно к старшей возрастной группе (61 год [55; 67] при РА и 63 года [54; 66] при ОА; $p = 0,69$). Различий по показателям липидного спектра у больных РА и ОА с ДЛП получено не было (таблица 9). При отсутствии ДЛП статины не принимал ни один из пациентов.

Таблица 9 – Липидный профиль больных ревматоидным артритом и остеоартритом с дислипидемией в зависимости от приема статинов

Параметр	Прием статинов	Значение		Р 1–2
		РА	ОА	
		1	2	
ОХС, ммоль/л N1 = 90 N2 = 31	0	6,40 [5,12; 7,06]	6,53 [5,89; 7,03]	0,54
	1	5,06 [4,29; 5,48]	5,05 [4,61; 6,36]	0,39
	—	$p = 0,002$	$p = 0,025$	—
ХС ЛПНП, ммоль/л N1 = 90 N2 = 31	0	4,15 [3,16; 4,61]	4,10 [3,64; 4,40]	0,84
	1	2,94 [2,51; 3,20]	2,98 [2,45; 4,14]	0,77
	—	$p = 0,001$	$p = 0,064$	—
ХС ЛПВП, ммоль/л N1 = 90 N2 = 31	0	1,38 [1,09; 1,65]	1,59 [1,16; 1,86]	0,14
	1	1,51 [1,26; 1,67]	1,59 [1,21; 1,99]	0,45
	—	$p = 0,21$	$p = 0,57$	—
ТГ, ммоль/л N1 = 90 N2 = 31	0	1,59 [1,13; 2,03]	1,71 [1,15; 2,39]	0,91
	1	1,04 [0,85; 1,41]	1,37 [0,99; 2,74]	0,18
	—	$p = 0,002$	$p = 0,73$	—

Параметр	Прием статинов	Значение		Р 1–2
		РА	ОА	
		1	2	
Индекс атерогенности N1 = 90 N2 = 31	0	3,4 [2,9; 3,9]	3,2 [2,5; 4,1]	0,48
	1	1,9 [1,7; 3,2]	2,0 [1,7; 3,7]	0,77
	—	p < 0,001	p = 0,065	—

Больные РА, принимающие статины, показали значимо более низкие уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и, соответственно, ИА. Аналогично, больные ОА демонстрировали значимо низкие уровни ОХС, а для ХС ЛПНП, ТГ статистическая значимость не достигнута, по-видимому, за счет ограниченного объема выборки. Уровни ХС ЛПВП не различались. Важно отметить тот факт, что из 90 больных РА с ДЛП лишь 20 (22,2 %) получали статины, а из 31 больных ОА – 12 (38,7 %) (p = 0,073). Данные различия были обусловлены, в основном, низкой комплаентностью пациентов, так как в анализируемой медицинской документации присутствовали рекомендации по приему статинов, а значимых объективных факторов, ограничивающих прием статинов, не было.

При РА корреляционный анализ показал наличие значимых связей показателей липидного спектра между собой (Таблица 10).

Таблица 10 – Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного спектра

Параметр	Коэффициент корреляции					
	РА			ОА		
	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
ОХС	0,899***	0,292***	0,428***	0,899***	0,087	0,100
ХС ЛПНП	—	0,111	0,415***	—	–0,074	0,117
ХС ЛПВП	—	—	–0,217**	—	–	–0,514***

Параметр	Коэффициент корреляции					
	РА			ОА		
	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Мужской пол						
ОХС	0,694***	0,083	0,400*	—	—	—
ХС ЛПНП	—	–0,087	0,276	—	—	—
ХС ЛПВП	—	—	–0,298	—	—	—
Женский пол						
ОХС	0,925***	0,273***	0,433***	0,899***	0,180	0,056
ХС ЛПНП	—	0,102	0,432***	—	0,019	0,064
ХС ЛПВП	—	—	–0,233**	—	—	–0,456**
Примечания: ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.						

Как при РА, так и при ОА наблюдается тесная связь ОХС с ХС ЛПНП и связь меньшей силы с ХС ЛПВП и ТГ (значимая только при РА). Обращает на себя внимание отсутствие корреляции ОХС с ХС ЛПВП у мужчин с РА. Это в некоторой степени может объяснить более значимое снижение уровня ХС ЛПВП у мужчин по сравнению с лицами женского пола. Кроме того, у женщин для ХС ЛПНП выявлена связь умеренной силы с ТГ в группе с РА и отрицательная корреляционная связь ХС ЛПВП с уровнем ТГ в обеих группах.

У больных РА отмечена достаточно слабая, но значимая корреляция с возрастом уровней ОХС ($r_s = 0,198$; $p = 0,004$), ХС ЛПНП ($r_s = 0,195$; $p = 0,005$), ТГ ($r_s = 0,186$; $p = 0,007$). Также, наличие дислипидемии у лиц с РА было сильно ассоциировано с возрастом (61 год [55; 67] против 54 лет [40; 63], $p < 0,001$). Интересно, что у больных ОА такой закономерности не выявлено. У мужчин с РА показатели липидного спектра носили, на первый взгляд, более благоприятный

характер, чем у лиц женского пола (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). Однако, при этом у них отмечалось существенное снижение ХС ЛПВП (1,28 ммоль/л [1,09; 1,52] против 1,48 ммоль/л [1,26; 1,75], $p = 0,003$), что приводило к отсутствию протективного эффекта и статистически значимого различия по ИА (2,43 [1,98; 3,35] у мужчин, против 2,56 [1,83; 3,30] у женщин, $p = 0,86$). Воспалительный процесс отрицательно влиял на совокупные значения липидного спектра. При этом, известная «парадоксальность», характеризующаяся обратной зависимостью уровней ОХС и ХС ЛПНП от активности РА не продемонстрирована в данном исследовании. Так, показатели активности РА (DAS28, СОЭ, СРБ) отрицательно коррелировали только с уровнем ХС ЛПВП ($r_s = -0,238; -0,248; -0,304$, соответственно), отражая негативное влияние воспалительного процесса на липидный профиль преимущественно через снижение фракции ЛПВП (Таблица 11).

Таблица 11 – Коэффициенты корреляции между показателями липидного профиля и параметрами клинической характеристики больных ревматоидным артритом

Параметр	Коэффициент корреляции				
	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ИА
Возраст	0,198**	0,195**	-0,023	0,186**	0,161*
ИМТ	0,235***	0,265***	-0,125	0,364***	0,332***
САД	0,108	0,071	-0,091	0,173*	0,177*
ДАД	0,178**	0,165*	-0,065	0,137*	0,227***
Тромбоциты	0,011	0,073	-0,128	0,031	0,138*
СОЭ	0,018	0,084	-0,248***	0,102	0,191**
СРБ	-0,065	0,049	-0,304***	0,135	0,178*
pСКФ	-0,276***	-0,278***	-0,065	-0,220**	-0,184**
Глюкоза	0,057	0,041	-0,071	-0,021	0,125

Параметр	Коэффициент корреляции				
	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ИА
Мочевая кислота	0,207**	0,226**	–0,245***	0,380***	0,394***
Длительность заболевания	0,093	0,095	0,095	0,014	0,016
DAS28	–0,171	–0,043	–0,238***	–0,007	0,068
HAQ	0,059	0,141*	–0,261***	0,183**	0,273***
РФ	–0,065	–0,007	–0,17*	0,012	0,087
АЦЦП	–0,146	–0,158*	–0,111	0,003	–0,016
Примечания: * – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,05$; ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.					

Это подтверждается отсутствием подобных влияний в группе ОА, где главным фактором, влияющим на ХС ЛПВП был ИМТ (таблица 12). Согласно литературным данным, уменьшение концентрации ХС ЛПВП является характерным для РА и может также наблюдаться при других воспалительных и инфекционных заболеваниях [44]. Снижение концентрации частиц ЛПВП ведет к нарушению транспорта ХС из тканей. Предполагаемым механизмом является замещение Апо-А1 в частицах ЛПВП острофазовыми белками, что приводит к нарушению функционального статуса антиатерогенных частиц. В свою очередь, индекс атерогенности при РА коррелировал за счет ассоциации с ХС ЛПВП, что обнаруживается после исключения влияния этой переменной при анализе частных корреляций – исключение переменной ХС ЛПВП приводит к исчезновению связи ИА с уровнем СОЭ и СРБ.

Таблица 12 – Коэффициенты корреляции между показателями липидного профиля и параметрами клинической характеристики группы больных остеоартритом

Параметр	Коэффициент корреляции				
	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ИА
Возраст	0,01	0,009	0,230	–0,069	–0,197
ИМТ	–0,352*	–0,240	–0,485***	0,102	0,108
САД	–0,112	–0,195	–0,003	0,059	–0,148
ДАД	–0,378**	–0,400**	–0,123	0,183	–0,206
Тромбоциты	0,213	0,170	0,078	0,089	0,124
СОЭ	–0,104	–0,064	0,090	0,052	–0,143
СРБ	–0,123	–0,013	–0,088	–0,201	–0,091
рСКФ	0,063	0,114	–0,073	0,248	0,166
Глюкоза	–0,122	–0,102	–0,335	0,402*	0,243
Мочевая кислота	0,014	0,075	–0,320*	0,196	0,168
Длительность заболевания	–0,199	–0,081	–0,018	–0,113	–0,134
Примечания: * – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,05$; ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.					

Вторым параметром липидного спектра, значимо взаимодействующим, главным образом, с такими традиционными факторами риска, как возраст, САД, ДАД, мочевой кислотой, рСКФ, сниженной способностью к физическим нагрузкам (НАQ) является уровень ТГ. Это важно учитывать, так как имеется предположение, что риск сердечно-сосудистых осложнений может определяться не столько ОХС и ХС ЛПНП, сколько гипертриглицеридемией [39]. Таким образом, выявлены нарушения липидного спектра, связанные с воспалительной активностью РА. Описанные изменения были преимущественно обусловлены снижением фракции ХС ЛПВП. Обследованные больные имели низкую

комплаентность в приеме статинов, преодоление которой требует индивидуального подхода.

Помимо прочего, у больных РА выявлены нарушения показателей коагулограммы в виде статистически значимого повышения уровня фибриногена (4,17 г/л [3,52; 4,85] против 3,77 г/л [3,43; 4,03]; $p = 0,001$), РФМК (16,0 мг/дл [9,0; 22,0] против 5,8 мг/дл [3,5; 12,0]; $p < 0,001$), D-димеров (714,0 нг/мл [353,3; 2 206,5] против 263,5 нг/мл [228,5; 360,5]; $p < 0,001$), что отражено в таблице 13. Данные изменения свидетельствуют о наличии гиперкоагуляционного синдрома.

Таблица 13 – Показатели коагулограммы у больных ревматоидным артритом и остеоартритом

Параметр	Значение		Р 1–2
	РА 1	ОА 2	
Уровень АПТВ, сек N1 = 197 N2 = 34	28,0 [25,5; 30,1]	27,8 [24,4; 30,3]	0,421
Уровень фибриногена, г/л N1 = 193 N2 = 36	4,17 [3,52; 4,85]	3,77 [3,43; 4,03]	0,001
Гиперфибриногенемия, n (%) Фибриноген > 4 г/л	112 (58,0)	12 (33,3)	0,006
Уровень РФМК, мг/дл N1 = 190 N2 = 36	16,0 [9,0; 22,0]	5,8 [3,5; 12,0]	< 0,001
Увеличение уровня РФМК, n (%) РФМК > 3,5 мг/дл	172 (90,5)	25 (69,4)	0,001
Уровень D-димеров, нг/мл N1 = 206 N2 = 40	714,0 [353,3; 2206,5]	263,5 [228,5; 360,5]	< 0,001
Увеличение уровня D-димеров D-димеры > 443 нг/мл	140 (68,0)	3 (7,5)	< 0,001



Рисунок 3 – Частота встречаемости нарушений показателей коагулограммы у больных ревматоидным артритом и остеоартритом

При РА, в отличие от ОА, имеется взаимосвязь средней силы между уровнем D-димеров и РФМК. Оба эти теста направлены на оценку активации процессов свертывания и фибринолиза, однако определение РФМК является субъективным, а D-димеров-стандартизованным автоматическим тестом. Уровень

АПТВ не коррелировал ни с одним из исследуемых параметров коагулограммы (Таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционные взаимосвязи показателей коагулограммы между собой

Параметр	Коэффициент корреляции					
	РА			ОА		
	Фибриноген	РФМК	АПТВ	Фибриноген	РФМК	АПТВ
D-димеры	0,395***	0,441***	–0,059	0,357***	0,087	–0,105
Фибриноген	—	0,704***	0,082	—	0,512**	0,064
РФМК	—	—	0,033	—	—	–0,061
Примечания: ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.						

При РА отмечена статистически значимая связь средней силы маркеров воспалительной активности (СОЭ, СРБ, тромбоцитов) со всеми параметрами коагулограммы, за исключением АПТВ (Таблица 15).

Таблица 15 – Корреляционные связи параметров коагулограммы с параметрами клинической характеристики больных ревматоидным артритом

Параметр	Коэффициент корреляции			
	D-димеры	Фибриноген	РФМК	АПТВ
Возраст	0,070	0,008	0,057	–0,211**
ИМТ	–0,007	0,094	0,026	–0,079
САД	–0,018	0,030	0,077	–0,070
ДАД	–0,032	0,074	–0,015	0,037
Тромбоциты	0,230***	0,296***	0,293***	0,140
СОЭ	0,475***	0,618***	0,509***	0,033
СРБ	0,538***	0,606***	0,589***	0,092
pСКФ	0,019	0,032	0,033	0,068

Параметр	Коэффициент корреляции			
	Д-димеры	Фибриноген	РФМК	АПТВ
Глюкоза	0,045	0,226**	0,121	–0,084
Мочевая кислота	0,04	0,057	–0,051	–0,083
Длительность заболевания	0,053	–0,080	0,013	0,023
Примечания: ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.				

При ОА отмечалась другая картина (таблица 16). Уровень D-димеров положительно коррелировал с возрастом и отрицательно – с показателем функции почек (pСКФ), причем после коррекции по возрасту, указанная взаимосвязь сохранилась ($r_s = -0,418$; $p = 0,009$). Показатели воспалительной активности (СОЭ и СРБ) были связаны с уровнем фибриногена связью умеренной силы. Других значимых корреляционных взаимодействий получено не было.

Таблица 16 – Корреляционные связи параметров коагулограммы с параметрами клинической характеристики больных остеоартритом

Параметр	Коэффициент корреляции			
	Д-димеры	Фибриноген	РФМК	АПТВ
Возраст	0,491***	0,094	–0,163	0,131
ИМТ	0,059	0,284	0,069	0,147
САД	0,150	0,024	0,016	–0,211
ДАД	0,133	–0,102	–0,110	–0,309
Тромбоциты	–0,175	0,139	0,062	–0,008
СОЭ	0,306	0,337*	0,329	–0,169
СРБ	0,376*	0,419*	0,230	0,173
pСКФ	–0,569***	–0,067	0,126	0,195
Глюкоза	0,211	–0,261	–0,026	–0,076

Параметр	Коэффициент корреляции			
	D-димеры	Фибриноген	РФМК	АПТВ
Мочевая кислота	–0,141	0,081	0,078	0,186
Длительность заболевания	0,310	0,255	0,250	–0,101
Примечания: * – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,05$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.				

Таким образом, проанализированные показатели свертывающей системы крови свидетельствуют о наличии гиперкоагуляционного синдрома при РА, что может играть роль в увеличении ССР.

3.1.2 Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий и состояние сердца

Одним из наиболее простых и доступных в клинической практике методов визуализации, позволяющих судить о наличии атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы, является ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА). В данном разделе проанализирован характер поражения БЦА и сердца, выявленный при проведении ультразвуковой диагностики.

Согласно таблице 17, частота встречаемости АСБ достоверно не отличалась у больных РА и ОА (27,8 % против 27,3 %, соответственно), несмотря на различия в возрастном составе пациентов.

Таблица 17 – Распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите и остеоартрите

Параметр	Значение		Р 1–2
	РА 1	ОА 2	
АСБ, n (%) N1 = 212 N2 = 44	59 (27,8)	12 (27,3)	0,94 Xi2 = 0,01
ТКИМ, мм N1 = 153 N2 = 32	0,8 [0,7; 1,05]	1,0 [0,9; 1,2]	0,002
Группы пациентов (1) Нормальная ТКИМ Утолщение КИМ АСБ без стенозирования просвета АСБ со стенозированием просвета	79 (37,3) 74 (34,9) 20 (9,4) 39 (18,4)	7 (15,9) 25 (56,8) 5 (11,4) 7 (15,9)	0,021 Xi2 = 9,74
Группы пациентов (2) Нормальная ТКИМ Утолщение КИМ АСБ без стенозирования просвета АСБ со стенозированием просвета	30 (14,2) 123 (58,0) 20 (9,4) 39 (18,4)	5 (11,4) 27 (61,4) 5 (11,4) 7 (15,9)	0,91 Xi2 = 0,54
Примечания: 1. Группы пациентов (1) – деление пациентов на основании стандартного пограничного значения величины ТКИМ 0,9 мм; 2. Группы пациентов (2) – деление пациентов на основании половозрастных критериев ТКИМ.			

У пациентов без АСБ были отмечены более низкие значения ТКИМ в группе с РА по сравнению с ОА ($p = 0,002$).

Атеросклеротическое поражение БЦА сильно коррелирует с возрастом и полом, что известно из предшествующих работ и подтверждено в данном исследовании (таблица 18).

Таблица 18 – Распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных ревматоидным артритом и остеоартритом в зависимости от пола и возраста

Параметр		Диагноз					
		РА			ОА		
		АСБ		Р	АСБ		Р
		отсутствует	имеется		отсутствует	имеется	
Пол	мужской	15 (48,4)	16 (51,6)	0,001	3 (75,0)	1 (25,0)	0,92
	женский	138 (76,2)	43 (23,8)	$\chi^2 = 10,23$	29 (72,7)	12 (27,3)	$\chi^2 = 0,01$
Возраст		55,0 [42,0; 61,0]	66,0 [59,0; 73,0]	< 0,001	59,0 [53,5; 66,0]	63,5 [55,5; 65,5]	0,55

Больные РА с АСБ были значимо старше (66 лет [59; 73] против 55 лет [42; 61], $p < 0,001$). Так, среди 43 пациентов с РА моложе 45 лет только у одного мужчины в возрасте 41 года выявлена АСБ. После исключения пациентов моложе 45 лет в группе РА отмечается большая частота АСБ (34,9 % против 27,3 %), что, однако, было статистически незначимо, вероятно, за счет небольшого количества обследуемых. Для больных ОА с АСБ и без таковой статистически значимых отличий по возрасту и полу получено не было.

Толщина КИМ была положительно ассоциирована только с возрастом. Зависимость от пола не достигла статистической значимости для РА, а для ОА такой зависимости в принципе получено не было (Таблица 19).

Таблица 19 – Значение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных ревматоидным артритом и остеоартритом в зависимости от пола и её корреляция с возрастом

Параметр		Диагноз			
		РА		ОА	
		ТКИМ	Р	ТКИМ	Р
Пол	мужской	1,0 [0,8; 1,1]	0,07	1,1 [0,9; 1,4]	0,50
	женский	0,8 [0,7; 1,0]		1,0 [0,9; 1,2]	
Возраст		rs=0,633	< 0,001	rs = 0,552	0,001

При делении пациентов на группы по степени поражения БЦА было использовано две классификации. В одной применено стандартное пограничное значение величины ТКИМ 0,9 мм (группы пациентов (1), в другой использованы поло-возрастные нормы, полученные в результате проведенного популяционного исследование в г. Новосибирске [132] (группы пациентов (2). В первом случае выявлены достоверные межгрупповые различия по частоте встречаемости различной степени поражения БЦА за счет преобладания среди пациентов с РА тех, кто имел ТКИМ менее 0,9 мм. При использовании поло-возрастных критериев эти различия нивелировались и статистической значимости обнаружено не было (Таблица 18).

Статистически значимых различий между больными РА и ОА по параметрам, полученным при УЗДГ сердца, не получено (Таблица 20).

При РА ФВ не коррелировала ни с одним из других клинических параметров группы. Величина Е/А была связана только с возрастом (и $rs = -0,335$; $p < 0,001$). Связь ИММЛЖ(рост) и ИММЛЖ(площадь) с возрастом оказалась более сильной и достоверной, чем при ОА ($rs = 0,495$; $p < 0,001$ и $rs = 0,451$; $p < 0,001$, соответственно). Помимо этого, ИММЛЖ коррелировал с такими параметрами, как ХС ЛПНП ($rs = 0,240$; $p = 0,001$ и $rs = 0,146$; $p = 0,038$, соответственно), ХС ЛПВП ($rs = -0,182$; $p = 0,01$ и $rs = -0,153$; $p = 0,03$, соответственно), ТГ ($rs = 0,360$; $p < 0,001$ и $rs = 0,221$; $p = 0,002$, соответственно),

ИМТ ($r_s = 0,535$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,254$; $p < 0,001$, соответственно), САД ($r_s = 0,369$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,294$; $p < 0,001$, соответственно), ДАД ($r_s = 0,289$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,208$; $p < 0,001$, соответственно), НАQ ($r_s = 0,232$; $p = 0,001$ и $r_s = 0,196$; $p = 0,005$, соответственно), pСКФ ($r_s = -0,258$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,195$; $p = 0,005$, соответственно), мочевой кислотой ($r_s = 0,297$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,248$; $p = 0,001$, соответственно). После исключения влияния возраста сохранились связи уровней мочевой кислоты, НАQ, САД, ДАД, ИМТ, ТГ, ЛПВП и ЛПНП с ИММЛЖ(рост) и мочевой кислоты, ЛПВП с ИММЛЖ(площадь). Величина ДКА коррелировала с возрастом ($r_s = 0,276$; $p < 0,001$), ИМТ ($r_s = 0,181$; $p = 0,01$), САД ($r_s = 0,222$; $p = 0,001$), ДАД ($r_s = 0,261$; $p < 0,001$), РФ ($r_s = 0,175$; $p = 0,02$), НАQ ($r_s = 0,153$; $p = 0,028$), уровнем мочевой кислоты ($r_s = 0,251$; $p = 0,001$). После коррекции на возраст сохранилась связь лишь с РФ и уровнем мочевой кислоты.

Таблица 20 – Показатели ультразвуковой доплерографии сердца у больных ревматоидным артритом и остеоартритом

Параметр	Значение				Р 1–2
	РА		ОА		
	1	—	2	—	
Размер левого предсердия, см N1 = 208 N2 = 41	3,5 [3,3; 3,9]	Мин.: 2,3 Макс.: 5,3	3,7 [3,5; 3,9]	Мин.: 1,7 Макс.: 4,5	0,14
Фракция выброса, % N1 = 208 N2 = 41	73,0 [70,0; 78,0]	Мин.: 47 Макс.: 87	73,0 [70,0; 78,5]	Мин.: 62 Макс.: 85	0,56
Ударный объем, мл N1 = 208 N2 = 41	81,0 [70,0; 94,8]	Мин.: 31 Макс.: 145	83,0 [73,0; 97,0]	Мин.: 49 Макс.: 140	0,30
Отношение Е/А N1 = 147 N2 = 35	0,97 [0,71; 1,00]	Мин.: 0,34 Макс.: 4,75	1,00 [0,72; 1,00]	Мин.: 0,56 Макс.: 1,25	0,94

Параметр	Значение				Р 1–2
	РА		ОА		
	1	—	2	—	
Толщина межжелудочковой перегородки, см N1 = 207 N2 = 41	0,9 [0,9; 1,1]	Мин.: 0,6 Макс.: 1,7	1,0 [0,9; 1,0]	Мин.: 0,6 Макс.: 1,4	0,85
Масса миокарда левого желудочка, гр N1 = 207 N2 = 41	163,6 [139,8; 196,1]	Мин.: 70,3 Макс.: 350,4	167,8 [142,0; 187,8]	Мин.: 104,8 Макс.: 314,1	0,87
Индекс массы миокарда левого желудочка (на основании роста), N1 = 206 N2 = 41	44,8 [36,2; 55,5]	Мин.: 16,5 Макс.:123,8	44,9 [38,5; 53,2]	Мин.: 30,3 Макс.: 86,8	0,86
Индекс массы миокарда левого желудочка (на основании площади поверхности тела) N1 = 206 N2 = 41	93,1 [78,6; 111,8]	Мин.: 38,2 Макс.: 195,2	90,1 [79,6; 101,3]	Мин.: 58,5 Макс.: 155,1	0,26
Легочная гипертензия, n (%) N1 = 208 N2 = 42	40 (19,2)	—	12 (28,6)	—	0,17
Митральная недостаточность, n (%) N1 = 205 N2 = 41	100 (48,8)	—	20 (48,8)	—	1,00

Параметр	Значение				Р 1–2
	РА		ОА		
	1	—	2	—	
Степень митральной недостаточности, n (%)					
0	105 (51,2)	—	21 (51,2)	—	—
1	86 (42,0)		19 (46,3)		
2	12 (5,8)		1 (2,4)		
3	2 (1,0)		0 (0)		
Аортальная недостаточность, n (%) N1 = 205 N2 = 41	29 (14,1)	—	10 (24,4)	—	0,10
Степень аортальной недостаточности, n (%)					
0	176 (85,9)	—	31 (75,6)	—	—
1	16 (7,8)		7 (17,1)		
2	13 (6,3)		3 (7,3)		

В отличие от больных ОА, в группе с РА размер ЛП сильно коррелировал с возрастом ($r_s = 0,423$; $p < 0,001$) и другими возраст-ассоциированными параметрами (ИМТ, САД, ДАД, рСКФ, мочевой кислотой, ТГ). Независимо от возраста наблюдалась корреляционная связь размера ЛП с уровнем ХС ЛПВП ($r_s = -0,152$; $p = 0,03$).

У больных ОА показатель ФВ коррелировал только с уровнем СРБ ($r_s = -0,314$; $p = 0,046$). Значение Е/А значимо ассоциировалось с возрастом ($r_s = -0,521$; $p = 0,001$), при этом длительность заболевания не влияла на этот показатель. ИММЛЖ, рассчитанный как по росту, так и на площадь поверхности тела, коррелировал с возрастом ($r_s = 0,343$; $p = 0,028$ и $r_s = 0,318$; $p = 0,043$, соответственно), и, как следствие этого, с уровнем рСКФ. Для ДКА не получено статистически значимых взаимосвязей. Размер ЛП значимо коррелировал с ИМТ ($r_s = 0,485$; $p = 0,001$) и ХС ЛПВП ($r_s = -0,370$; $p = 0,02$), при этом после

исключения ИМТ связь с ХС ЛПВП нивелировалась.

Таким образом, проанализирована распространенность атеросклеротического поражения БЦА у больных РА, подтверждены его поло-возрастные особенности. Полученные данные далее будут использованы для комплексного анализа, в котором наличие АСБ по УЗДГ БЦА будет приниматься в качестве суррогатного маркера высокого ССР.

3.1.3 Шкалы сердечно-сосудистого риска

Стратегия профилактики и лечения ССЗ и мероприятия по снижению смертности от них основаны на концепции выделения групп высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. В идеале подобные шкалы должны быть разработаны для каждой конкретной популяции, если для этого существуют предпосылки в виде особенностей проживания, что актуально для РФ. Но даже при наличии рискометров, хорошо выделяющих группы ССР в общей популяции, их использование у больных РА недостаточно адекватно [114]. Это связано с такими причинами, как преобладание лиц женского пола в группе с РА, изменение показателей липидного спектра под влиянием аутоиммунного воспаления и др. [44]. В связи с этим, не теряют своей актуальности исследования, изучающие распространенность факторов ССР у больных РА, проживающих на различных территориях.

В данной работе были проанализированы две шкалы сердечно-сосудистого риска (ССР) – шкала SCORE и фрамингемская шкала. Показатели ССР по шкале SCORE рассчитывались для пациентов 40–65 лет и при отсутствии сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Указанным критериям соответствовали 121 человек с РА и 25 – с ОА. Для пациентов с РА вычисленное значение индекса SCORE умножалось на 1,5 в соответствии с рекомендациями EULAR (значение «SCORE модифицированный» в таблице 21).

Таблица 21 – Показатели расчетного сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом и остеоартритом

Параметр	Значение		Р 1–2
	РА	ОА	
	1	2	
Риск по SCORE, %, N1 = 121 N2 = 25	1,50 [0,61; 2,78]	1,38 [0,81; 3,82]	0,45
Риск по SCORE модифицированный, % N1 = 121 N2 = 0	2,24 [0,92; 4,17]	не применимо	0,37
Группы риска при расчете по SCORE 1 (низкий) 2 (умеренный) 3 (высокий) 4 (очень высокий)	стандартный 41 (33,9) 70 (57,9) 7 (5,8) 3 (2,5)	модифицированный 33 (27,3) 65 (53,7) 17 (14,0) 6 (5,0)	9 (36,0) 13 (52,0) 2 (8,0) 1 (4,0) 0,76 Xi2 = 1,182
Риск по фрамингемской шкале, % N1 = 157 N2 = 30	2,5 [0,6; 4,8]	3,0 [1,7; 4,2]	0,13
Группы риска при расчете по фрамингемской шкале 1 (низкий) 2 (умеренный) 3 (высокий) 4 (очень высокий)	146 (93,0) 7 (4,4) 2 (1,3) 2 (1,3)	28 (93,3) 0 (0,0) 0 (0,0) 2 (6,7)	0,16

В результате использования модифицирующего коэффициента ($\times 1,5$) 24 больных РА подверглись реклассификации по уровню сердечно-сосудистого риска в сторону его увеличения. Ни при расчете по стандартной шкале, ни при применении модифицирующего коэффициента достоверных различий по группам риска между пациентами с РА и ОА получено не было ($p = 0,45$ при сравнении

индексов SCORE без применения модифицирующего коэффициента и $p = 0,37$ с применением такового). При расчете ССР с помощью фрамингемской шкалы также не было получено значимых межгрупповых различий ($p = 0,13$). Необходимо обратить внимание, что большинство пациентов (93,0 % при РА и 93,3 % при ОА), при этом, было отнесено к группе низкого ССР.

В группе пациентов, которым вычисляли индекс SCORE, найдено 5 АСБ при ДОА и 24 – при РА (таблица 22). Интересно отметить следующую зависимость: АСБ были найдены преимущественно при умеренном и высоком ССР, и не обнаруживались при очень высоком расчетном риске.

Таблица 22 – Сердечно-сосудистый риск по SCORE и встречаемость атеросклеротической бляшки в каротидных артериях

Диагноз	Риск ССЗ	АСБ						Итого (%)
		0			1			
		п	% по столбцу	% по строке	п	% по столбцу	% по строке	
ОА	низкий	8	42,1	88,9	1	20,0	11,1	9 (37,5)
	умеренный	9	47,3	75,0	3	60,0	25,0	12 (50,0)
	высокий	1	5,3	50,0	1	20,0	50,0	2 (8,3)
	очень высокий	1 / 14*	5,3	100,0 (66,7)	0 / 7*	0,0	0,0 (33,3)	1 (4,2) / 21*
Итого		19	100,0	79,2	5	100,0	20,8	24 (100,0)
РА	низкий	31	31,9	93,9	2	8,3	6,1	33 (27,3)
	умеренный	51	52,6	78,5	14	58,3	21,5	65 (53,7)
	высокий	9	9,3	52,9	8	33,4	47,1	17 (14,0)
	очень высокий	6 / 30*	6,2	100,0 (46,2)	0 / 35*	0,0	0 (53,8)	6 (5,0) / 65*
Итого		97	100,0	80,2	24	100,0	19,8	121 (100,0)
Примечание: * – значения после добавления пациентов с заведомо высоким ССР.								

У пациентов с низким ССР частота встречаемости АСБ была достаточно

низкой, а у пациентов моложе 40 лет АСБ совсем не обнаруживались. Больные без АСБ в большем проценте случаев отнесены к группе низкого/умеренного риска – 85,3 % (84,5 % для РА и 89,5 % для ОА), что отражает достаточно хорошую чувствительность шкалы в плане выявления группы низкого риска. С другой стороны, среди пациентов с АСБ увеличение риска выявлено в 31,0 % (33,4 % при РА и 20,0 % при ОА) случаев, что отражает довольно низкую специфичность. Для выявления групп с высоким/очень высоким ССР закономерно будут наблюдаться противоположные результаты – низкая чувствительность и высокая специфичность.

После проведения УЗДГ БЦА 16 больных РА из 98 (16,3 %) с низким/умеренным расчетным ССР были реклассифицированы в группу очень высокого риска. Для больных ОА аналогичный показатель составил 19,0 % (4 больных из 21).

У пациентов с заведомо очень высоким риском (которым индекс SCORE не рассчитывается), АСБ встречались у 43 больных РА (52,4 %) и у 8 больных ОА (34,8 %), что отражает значимое влияние возраста, СД 2 типа, сердечно-сосудистых патологий, ассоциированных с атеросклерозом, на формирование АСБ. Сравнительно большая ассоциация встречаемости АСБ и очень высокого риска при РА свидетельствует о важной роли УЗ-доплерографии каротидных артерий в дополнительной диагностике у этих больных.

В группе пациентов, которым уровень ССР вычислялся по фрамингемской шкале (таблица 23), АСБ найдены у 6 человек с ОА и у 33 – с РА (в анализ включены 32 пациента, поскольку у одного отсутствовала полная информация для расчета ССР). Больные РА и ОА без АСБ в большем проценте случаев отнесены к группе низкого/умеренного риска – 98,0 % (99,2 % при РА и 91,3 % при ОА), что отражает хорошую чувствительность шкалы в плане выявления группы с невысоким ССР. С другой стороны, среди пациентов с АСБ увеличение риска выявлено лишь в 7,9 % (9,4 % при РА и 0 % при ОА), случаев, что отражает очень низкую специфичность. Для выявления групп с высоким/очень высоким ССР будут наблюдаться противоположные результаты – низкая чувствительность и

высокая специфичность.

Сравнение двух шкал провести довольно затруднительно, поскольку входные возрастные критерии существенно отличаются, а в возрасте моложе 40 лет АСБ найдены не были. Так, у больных РА, имеющих низкий расчетный риск при расчете по фрамингемской шкале, АСБ выявлялась чаще – у 25 (17,1 %) пациентов против 2 (6,1 %) пациентов с низким ССР по SCORE. Это во многом объясняется тем, что эти пациенты сформировали более возрастную группу, чем лица с низким риском по SCORE (56 лет [48; 62] против 48 лет [43; 51]), и, несмотря на то, что в анализ было включено большее число пациентов с АСБ (32 пациента против 24) прогностическая эффективность фрамингемской шкалы оказалась ниже.

Таблица 23 – Сердечно-сосудистый риск по фрамингемской шкале и встречаемость атеросклеротической бляшки в брахиоцефальных артериях

Диагноз	Риск ССЗ	АСБ						Итого (%)
		0			1			
		п	% по столбцу	% по строке	п	% по столбцу	% по строке	
ОА	низкий	21	91,3	77,8	6	100,0	22,2	27 (93,1)
	умеренный	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0 (0,0)
	высокий	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0 (0,0)
	очень высокий	2	8,7	100,0	0	0,0	0,0	2 (6,9)
Итого		23	100,0	79,3	6	100,0	20,7	29
РА	низкий	121	96,8	82,9	25	78,1	17,1	146 (93,0)
	умеренный	3	2,4	42,9	4	12,5	57,1	7 (4,5)
	высокий	0	0,0	0,0	2	6,2	100,0	2 (1,3)
	очень высокий	1	0,8	50,0	1	3,1	50,0	2 (1,3)
Итого		125	100,0	79,6	32	100,0	20,4	157

Таким образом, анализ показал, что индексы SCORE и фрамингемская шкала недостаточно адекватно оценивают ССР у больных РА, так как даже при низком и умеренном риске происходит выявление АСБ, характеризующих высокий риск.

3.2 Иммуногенетические особенности ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит является заболеванием с высоким вкладом наследственной предрасположенности, связанной с системой HLA, генетическими особенностями путей ко-стимуляции (CD28, CD40), активации врожденного иммунитета, цитокиновых сетей и пр. [133]. Однонуклеотидные полиморфизмы различных генов, одни из самых частых причин различий в их последовательности, могут влиять на выработку соответствующих продуктов, обладающих про- и противовоспалительными эффектами. Поскольку как при РА, так и при атеросклерозе значимую роль играет воспалительный процесс, однонуклеотидные полиморфизмы могут вносить свой вклад в прогрессию данных заболеваний, а добавление константного критерия в модель расчета риска может позволить с большей надежностью формировать группы высокого ССР.

3.2.1 Полиморфизмы генов цитокинов, матриксных металлопротеиназ, эндотелиальной NO-синтазы и фактора роста сосудистого эндотелия

В настоящей работе проведен анализ распространенности однонуклеотидных полиморфизмов генов отдельных факторов, участвующих в течении воспалительного процесса, проанализирована их ассоциация с кардиологическими факторами риска и особенностями течения РА. Выбраны были те полиморфизмы, которые в пилотных исследованиях показали либо значимые отличия у больных РА, либо продемонстрировали ассоциацию с уровнем ССР.

Распространенность аллелей генов специфично для отдельных

популяционных групп, что обуславливает необходимость проведения соответствующих территориально-привязанных исследований. В Новосибирской области в НИИКЭЛ изучалась распространенность отдельных SNP у здоровых добровольцев и больных РА, которым, однако, не проводилось кардиологическое обследование. В данном исследовании сформирована и обследована новая группа больных РА.

Распределение частот аллелей и генотипов исследуемых генов в группе больных РА приведено в таблицах 24, 25 и 26.

Таблица 24 – Проверка распределения генотипов генов цитокинов на равновесие Харди – Вайнберга у больных ревматоидным артритом

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>TNFA C-863A</i> N = 212	C	355	—	0,8373	—	—	—	—
	A	69	—	0,1627	—	—	—	—
	CC	148	148,61	—	0,6981	0,7010	0,096	0,757
	CA	59	57,77	—	0,2783	0,2725		
	AA	5	5,61	—	0,0236	0,0265		
<i>TNFA G-308A</i> N = 212	G	378	—	0,8915	—	—	—	—
	A	46	—	0,1085	—	—	—	—
	GG	171	168,50	—	0,8066	0,7948	3,163	0,075
	GA	36	41,01	—	0,1698	0,1934		
	AA	5	2,50	—	0,0236	0,0118		
<i>TNFA G-238A</i> N = 210	G	400	—	0,9524	—	—	—	—
	A	20	—	0,0476	—	—	—	—
	GG	191	190,48	—	0,9095	0,9070	0,635	0,426
	GA	18	19,05	—	0,0857	0,0907		
	AA	1	0,48	—	0,0048	0,0023		
<i>IL1 T-31C</i> N = 212	T	229	—	0,5401	—	—	—	—
	C	195	—	0,4599	—	—	—	—
	TT	60	61,84	—	0,2830	0,2917	0,259	0,611

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
	TC	109	105,32	—	0,5142	0,4968		
	CC	43	44,84	—	0,2028	0,2115		
IL4 C-590T N = 212	C	339	—	0,7995	—	—	—	—
	T	85	—	0,2005	—	—	—	—
	CC	137	135,52	—	0,6462	0,6392	0,402	0,526
	CT	65	67,96	—	0,3066	0,3206		
	TT	10	8,52	—	0,0472	0,0402		
IL6 G-174C N = 212	G	234	—	0,5519	—	—	—	—
	C	190	—	0,4481	—	—	—	—
	GG	73	64,57	—	0,3443	0,3046	5,480*	0,019
	GC	88	104,86	—	0,4151	0,4946		
	CC	51	42,57	—	0,2406	0,2008		
IL10 A-1082G N = 212	A	166	—	0,3915	—	—	—	—
	G	258	—	0,6085	—	—	—	—
	AA	34	32,50	—	0,1604	0,1533	0,188	0,665
	AG	98	101,01	—	0,4623	0,4764		
	GG	80	78,50	—	0,3773	0,3703		
IL10 C-592A N = 212	C	298	—	0,7028	—	—	—	—
	A	126	—	0,2972	—	—	—	—
	CC	97	104,72	—	0,4575	0,4940	6,447*	0,011
	CA	104	88,56	—	0,4906	0,4177		
	AA	11	18,72	—	0,0519	0,0883		
Примечание: * – p < 0,05.								

Большинство генотипов соответствовало распределению Харди – Вайнберга, однако, для полиморфных позиций *IL6 G-174C*, *IL10 C-592A*, *VEGF C+936T*, *MMP2 C-1306T* отмечено достоверное отклонение от равновесного состояния, что может отражать наличие отбора, связанного с заболеванием.

Таблица 25 – Проверка распределения генотипов фактора роста сосудистого эндотелия и эндотелиальной NO-синтазы на равновесие Харди – Вайнберга у больных ревматоидным артритом

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
VEGF C-2578A N = 212	C	215	—	0,5071	—	—	—	—
	A	209	—	0,4929	—	—	—	—
	CC	51	54,51	—	0,2406	0,2571	0,931	0,335
	CA	113	105,98	—	0,5330	0,4999		
	AA	48	51,51	—	0,2264	0,2430		
VEGF C+936T N = 211	C	350	—	0,8294	—	—	—	—
	T	72	—	0,1706	—	—	—	—
	CC	140	145,14	—	0,6635	0,6879	6,258*	0,012
	CT	70	59,72	—	0,3318	0,2830		
	TT	1	6,14	—	0,0047	0,0291		
NOS T-786C N = 211	T	284	—	0,6730	—	—	—	—
	C	138	—	0,3270	—	—	—	—
	TT	92	95,56	—	0,4360	0,4529	1,243	0,265
	TC	100	92,87	—	0,4739	0,4401		
	CC	19	22,56	—	0,0901	0,1070		
Примечание: * – p < 0,05.								

Таблица 26 – Проверка распределения генотипов матриксных металлопротеиназ на равновесие Харди – Вайнберга у больных ревматоидным артритом

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>MMP2 C-1306T</i> N = 211	<i>C</i>	309	—	0,7322	—	—	—	—
	<i>T</i>	113	—	0,2678	—	—	—	—
	<i>CC</i>	121	113,13	—	0,5735	0,5362	7,637**	0,006
	<i>CT</i>	67	82,74	—	0,3175	0,3921		
	<i>TT</i>	23	15,13	—	0,1090	0,0717		

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>MMP3 5A-1171 6A</i> N = 212	<i>5A</i>	220	—	0,5189	—	—	—	—
	<i>6A</i>	204	—	0,4811	—	—	—	—
	<i>5A5A</i>	62	57,08	—	0,2925	0,2692	1,836	0,175
	<i>5A6A</i>	96	105,85	—	0,4528	0,4993		
	<i>6A6A</i>	54	49,08	—	0,2547	0,2315		
<i>MMP9 C-1562T</i> N = 212	<i>C</i>	355	—	0,8373	—	—	—	—
	<i>T</i>	69	—	0,1627	—	—	—	—
	<i>CC</i>	150	148,61	—	0,7076	0,7010	0,488	0,485
	<i>CT</i>	55	57,77	—	0,2594	0,2725		
	<i>TT</i>	7	5,61	—	0,0330	0,0265		
Примечание: ** – p < 0,01.								

Наибольший аллельный полиморфизм в группе больных РА наблюдался для полиморфных позиций *IL1 T-31C*, *IL6 G-174C*, *IL10 A-1082G*, *IL10 C-592A*, *VEGF C-2578A*, *NOS T-786C*, *MMP3 5A-1171 6A* для которых наблюдаемая гетерозиготность (H_{obs}) составила 0,5142, 0,4251, 0,4623, 0,4906, 0,5330, 0,4739, 0,4528, соответственно.

Распределение частот аллелей и генотипов исследуемых генов в группе пациентов с ОА приведено в таблицах 27, 28 и 29. У больных ОА достоверное отклонение от равновесного состояния обнаружено только для полиморфизма *IL10 C-592A*.

Таблица 27 – Проверка генотипов цитокинов на равновесие Харди – Вайнберга у больных остеоартритом

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>TNFA C-863A</i> N = 45	<i>C</i>	80	—	0,8889	—	—	—	—
	<i>A</i>	10	—	0,1111	—	—	—	—
	<i>CC</i>	36	35,56	—	0,8000	0,7901	0,450	0,502
	<i>CA</i>	8	8,89	—	0,1778	0,1975		
	<i>AA</i>	1	0,56	—	0,0222	0,0124		
<i>TNFA G-308A</i> N = 45	<i>G</i>	81	—	0,9000	—	—	—	—
	<i>A</i>	9	—	0,1000	—	—	—	—
	<i>GG</i>	36	36,45	—	0,8000	0,8100	0,556	0,456
	<i>GA</i>	9	8,10	—	0,2000	0,1800		
	<i>AA</i>	0	0,45	—	0	0,0100		
<i>TNFA G-238A</i> N = 45	<i>G</i>	86	—	0,9556	—	—	—	—
	<i>A</i>	4	—	0,0444	—	—	—	—
	<i>GG</i>	41	41,09	—	0,9111	0,9131	0,097	0,756
	<i>GA</i>	4	3,82	—	0,0889	0,0849		
	<i>AA</i>	0	0,09	—	0	0,0020		
<i>IL1 T-31C</i> N = 45	<i>T</i>	56	—	0,6222	—	—	—	—
	<i>C</i>	34	—	0,3778	—	—	—	—
	<i>TT</i>	16	17,42	—	0,3556	0,3871	0,814	0,367
	<i>TC</i>	24	21,16	—	0,5333	0,4702		
	<i>CC</i>	5	6,42	—	0,1111	0,1427		
<i>IL4 C-590T</i> N = 45	<i>C</i>	67	—	0,7444	—	—	—	—
	<i>T</i>	23	—	0,2556	—	—	—	—
	<i>CC</i>	25	24,94	—	0,5556	0,5542	0,002	0,964
	<i>CT</i>	17	17,12	—	0,3778	0,3805		
	<i>TT</i>	3	2,94	—	0,0666	0,0653		

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>IL6 G-174C</i> N = 45	<i>G</i>	50	—	0,5556	—	—	—	—
	<i>C</i>	40	—	0,4444	—	—	—	—
	<i>GG</i>	12	13,89	—	0,2666	0,3086	1,301	0,254
	<i>GC</i>	26	22,22	—	0,5778	0,4938		
	<i>CC</i>	7	8,89	—	0,1556	0,1976		
<i>IL10 A-1082G</i> N = 45	<i>A</i>	37	—	0,4111	—	—	—	—
	<i>G</i>	53	—	0,5889	—	—	—	—
	<i>AA</i>	8	7,61	—	0,1778	0,1691	0,059	0,808
	<i>AG</i>	21	21,79	—	0,4667	0,4841		
	<i>GG</i>	16	15,61	—	0,3555	0,3468		
<i>IL10 C-592A</i> N = 45	<i>C</i>	66	—	0,7333	—	—	—	—
	<i>A</i>	24	—	0,2667	—	—	—	—
	<i>CC</i>	21	24,2	—	0,4667	0,5378	5,950	0,015
	<i>CA</i>	24	17,6	—	0,5333	0,3911		
	<i>AA</i>	0	3,2	—	0	0,0711		

Высокая степень гетерозиготности выявлена для полиморфных позиций *IL1 T-31C*, *IL6 G-174C*, *IL10 A-1082G*, *IL10 C-592A* (H_{obs} составляла 0,5333, 0,5778, 0,4667, 0,5333, соответственно).

Таблица 28 – Проверка распределения генотипов фактора роста сосудистого эндотелия и эндотелиальной NO-синтазы на равновесие Харди – Вайнберга у больных остеоартритом

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>VEGF C-2578A</i> N = 45	<i>C</i>	45	—	0,5000	—	—	—	—
	<i>A</i>	45	—	0,5000	—	—	—	—
	<i>CC</i>	15	11,25	—	0,3333	0,2500	5,000	0,025
	<i>CA</i>	15	22,5	—	0,3333	0,5000		
	<i>AA</i>	15	11,25	—	0,3333	0,2500		
<i>VEGF C+936T</i> N = 45	<i>C</i>	81	—	0,9000	—	—	—	—
	<i>T</i>	9	—	0,1000	—	—	—	—
	<i>CC</i>	36	36,45	—	0,8000	0,8100	0,556	0,456
	<i>CT</i>	9	8,1	—	0,2000	0,1800		
	<i>TT</i>	0	0,45	—	0	0,0100		
<i>NOS T-786C</i> N = 45	<i>T</i>	53	—	0,5889	—	—	—	—
	<i>C</i>	37	—	0,4111	—	—	—	—
	<i>TT</i>	16	15,61	—	0,3555	0,3468	0,059	0,808
	<i>TC</i>	21	21,79	—	0,4667	0,4841		
	<i>CC</i>	8	7,61	—	0,1778	0,1691		

Таблица 29 – Проверка распределения генотипов матриксных металлопротеиназ на равновесие Харди – Вайнберга у больных остеоартритом

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>MMP2 C-1306T</i> N = 45	<i>C</i>	69	—	0,7667	—	—	—	—
	<i>T</i>	21	—	0,2333	—	—	—	—
	<i>CC</i>	26	26,45	—	0,5778	0,5878	0,141	0,707
	<i>CT</i>	17	16,1	—	0,3778	0,3578		
	<i>TT</i>	2	2,45	—	0,0444	0,0544		

Полиморфные позиции		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_value
<i>MMP9 C-1562T</i> N = 45	<i>C</i>	74	—	0,8222	—	—	—	—
	<i>T</i>	16	—	0,1778	—	—	—	—
	<i>CC</i>	31	30,42	—	0,6889	0,6760	0,347	0,556
	<i>CT</i>	12	13,16	—	0,2667	0,2924		
	<i>TT</i>	2	1,42	—	0,0444	0,0316		

В отличие от предыдущих работ достоверных отличий во встречаемости различных аллелей гена *TNFA* по полиморфным точкам *C-863A*, *TNFA G-308A*, *TNFA G-238A* получено не было. Отсутствие генотипа *TNFA -238AA* и *TNFA -308AA* в группе пациентов с ОА может быть обусловлено небольшим объемом выборки и низкой частотой его встречаемости.

Анализ полиморфизма гена *IL1* в позиции -31 показал статистически значимое преобладание гомозиготного варианта *CC* в группе больных РА (20,28 % против 13,31 %; OR 1,657; 95 % ДИ 1,052–2,609) с соответствующим уменьшением встречаемости варианта *TT* (28,30 % против 40,23 %; ОШ 0,587; 95 % ДИ 0,406–0,846) по сравнению со здоровыми. У пациентов с ОА достоверных отличий ни по сравнению с группой РА, ни со здоровыми добровольцами получено не было, вероятно, за счет небольшого объема выборки. Между тем, распространенность различных вариантов генотипов была ближе к группе здоровых.

Для *IL6* выявлена статистически значимое снижение встречаемости гетерозиготного варианта *GC* в группе пациентов с РА по сравнению с ОА (41,51 % против 57,78 %; ОШ 0,519; 95 % ДИ 0,270–0,995) и по сравнению со здоровыми, однако, без статистической значимости (41,51 % против 48,86 %; ОШ 0,743; 95 % ДИ 0,527–1,048).

Распространенность вариантов гена *IL10* оценивалась для двух полиморфных точек: -1082 и -592 . Для *IL10 A-1082G* выявлены снижение частоты встречаемости варианта *AA* и увеличение встречаемости *GG* у пациентов с РА по сравнению со здоровыми (16,04 % против 26,31 %; ОШ 0,535; 95 % ДИ 0,328–0,872 и 37,73 % против 21,58 %; ОШ 2,203; 95 % ДИ 1,414–3,432,

соответственно). Пациенты с ОА не показали статистически значимых отличий ни с одной из других групп, однако, в отличие от распространенности вариантов в случае *IL1 T-31C*, данная выборка оказалась ближе к пациентам с РА. Для другой точки, *IL10 C-592A*, получены достоверные отличия от здоровых как для пациентов с РА, так и с ОА, что отразилось в увеличении доли гетерозиготного варианта СА (49,06 % против 35,26 %; ОШ 1,768; 95 % ДИ 1,248–2,504 для РА и 53,33 % против 35,26 %; ОШ 2,098; 95 % ДИ 1,122–3,923 для ОА) и уменьшении частоты генотипа СС (45,75 % против 62,43 %; ОШ 0,508; 95 % ДИ 0,359–0,718 для РА и 46,67 % против 62,43 %; ОШ 0,527; 95 % ДИ 0,282–0,984 для ОА).

При РА также отмечается снижение частоты встречаемости гомозиготных вариантов гена *VEGF* в позиции +936, статистически значимое для мутантного генотипа *ТТ*, и незначимое для *СС*. Между тем, достоверно увеличена частота гетерозигот *СТ*, которые составляли 33,18 % при РА против 23,23 % у здоровых (ОШ 1,640; 95 % ДИ 1,107–2,431). Оценка распространенности генотипов для позиции –2578 не показала различий между больными РА и здоровыми. Для больных ОА данная оценка затруднена за счет явного отклонения от равновесного состояния в сторону увеличения доли обеих гомозигот, что привело к формированию значимости различий со здоровыми пациентами и с РА.

В случае гена *MMP3* выявлены меньшая частота встречаемости инсерций, что сформировало преобладание генотипа дикого типа 5А5А у пациентов с РА (29,25 % против 14,84 %; ОШ 2,371; 95 % ДИ 1,341–4,193) с одновременным уменьшением частоты мутантного генотипа (25,47 % против 47,66 %; ОШ 0,375; 95 % ДИ 0,236–0,597), что согласуется с данными предыдущих исследований [94]. Необходимо отметить, что ранее у больных РА также выявлена большая по сравнению со здоровыми лицами частота встречаемости генотипа *MMP2 -1306ТТ* (ОШ 2,78; 95 % ДИ 1,39–5,61), что в настоящей работе не подтверждено.

Статистически значимых различий по распределению исследуемых аллельных вариантов генов *IL4*, *NOS3*, *MMP2*, *MMP9* между группами получено не было, хотя ранее в рамках пилотного проекта выявлены значимые отличия частот генотипа *NOS3-786ТТ* у пациентов с РА с различным уровнем ССР.

Таблица 30 – Частоты генотипов у больных ревматоидным артрит, остеоартритом и здоровых

Полиморфная позиция	Генотипы	РА		ОА		Здоровые		ОШ 1–2	95 % ДИ 1–2	ОШ 1–3	95 % ДИ 1–3	ОШ 2–3	95 % ДИ 2–3
		1		2		3							
		N	%	N	%	N	%						
<i>TNFA C-863A</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 362	CC	148	69,81	36	80,00	267	73,76	0,578	0,263–1,270	0,823	0,565–1,197	1,423	0,661–3,065
	CA	59	27,83	8	17,78	90	24,86	1,783	0,785–4,054	1,165	0,794–1,710	0,653	0,293–1,455
	AA	5	2,36	1	2,22	5	1,38	1,063	0,121–9,32	1,725	0,493–6,028	1,623	0,185–14,209
<i>TNFA G-308A</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 374	GG	171	80,66	36	80,00	310	82,89	1,043	0,466–2,335	0,861	0,558–1,329	0,826	0,379–1,799
	GA	36	16,98	9	20,00	60	16,04	0,818	0,363–1,846	1,070	0,681–1,683	1,308	0,599–2,857
	AA	5	2,36	0	0	4	1,07	—	—	2,234	0,593–8,412	—	—
<i>TNFA G-238A</i> N1 = 210 N2 = 45 N3 = 346	GG	191	90,95	41	91,11	315	91,04	0,981	0,317–3,035	0,989	0,544–1,800	1,009	0,339–3,003
	GA	18	8,57	4	8,89	30	8,67	0,961	0,309–2,989	0,987	0,536–1,820	1,028	0,345–3,065
	AA	1	0,48	0	0	1	0,29	—	—	1,651	0,103–26,533	—	—
<i>IL1 T-31C</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 353	TT	60	28,30	16	35,56	142	40,23	0,715	0,363–1,412	0,587**	0,406–0,846	0,820	0,430–1,565
	TC	109	51,42	24	53,33	164	46,46	0,926	0,486–1,764	1,220	0,867–1,715	1,317	0,707–2,453
	CC	43	20,28	5	11,11	47	13,31	2,036	0,758–5,468	1,657*	1,052–2,609	0,814	0,306–2,166

Полиморфная позиция	Генотипы	РА		ОА		Здоровые		ОШ 1–2	95 % ДИ 1–2	ОШ 1–3	95 % ДИ 1–3	ОШ 2–3	95 % ДИ 2–3
		1		2		3							
		N	%	N	%	N	%						
<i>IL4 C-590T</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 356	<i>CC</i>	137	64,92	25	55,56	211	59,27	1,461	0,761–2,805	1,255	0,883–1,785	0,859	0,460–1,605
	<i>CT</i>	65	30,66	17	37,78	125	35,11	0,728	0,373–1,423	0,817	0,568–1,176	1,122	0,591–2,129
	<i>TT</i>	10	4,72	3	6,66	20	5,62	0,693	0,183–2,627	0,832	0,382–1,812	1,200	0,342–4,210
<i>IL6 G-174C</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 352	<i>GG</i>	73	34,43	12	26,66	98	27,84	1,444	0,704–2,964	1,361	0,943–1,964	0,942	0,468–1,899
	<i>GC</i>	88	41,51	26	57,78	172	48,86	0,519	0,260–1,040	0,743	0,527–1,048	1,432	0,765–2,682
	<i>CC</i>	51	24,06	7	15,56	82	23,30	1,720	0,724–4,086	1,043	0,699–1,557	0,607	0,261–1,409
<i>IL10 A-1082G</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 190	<i>AA</i>	34	16,04	8	17,78	50	26,31	0,883	0,378–2,062	0,535*	0,328–0,872	0,605	0,264–1,388
	<i>AG</i>	98	46,23	21	46,67	99	52,11	0,982	0,516–1,872	0,790	0,534–1,170	0,804	0,419–1,542
	<i>GG</i>	80	37,73	16	35,55	41	21,58	1,098	0,562–2,148	2,203***	1,414–3,432	2,005	0,994–4,044
<i>IL10 C-592A</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 346	<i>CC</i>	97	45,75	21	46,67	216	62,43	0,964	0,506–1,837	0,508***	0,359–0,718	0,527	0,270–1,030
	<i>CA</i>	104	49,06	24	53,33	122	35,26	0,843	0,442–1,605	1,768**	1,248–2,504	2,098*	1,122–3,923
	<i>AA</i>	11	5,19	0	0	8	2,31	—	—	2,312	0,915–5,845	—	—
<i>VEGF C-2578A</i> N1 = 212 N2 = 45 N3 = 293	<i>CC</i>	51	24,06	15	33,33	82	27,99	0,634	0,316–1,270	0,815	0,544–1,222	1,287	0,658–2,515
	<i>CA</i>	113	53,30	15	33,33	161	54,95	2,283*	1,161–4,488	0,936	0,656–1,334	0,410*	0,212–0,794
	<i>AA</i>	48	22,64	15	33,33	50	17,06	0,585	0,291–1,177	1,422	0,914–2,215	2,430*	1,218–4,847

Полиморфная позиция	Генотипы	РА		ОА		Здоровые		ОШ 1–2	95 % ДИ 1–2	ОШ 1–3	95 % ДИ 1–3	ОШ 2–3	95 % ДИ 2–3
		1		2		3							
		N	%	N	%	N	%						
<i>VEGF</i> <i>C+936T</i> N1 = 211 N2 = 45 N3 = 297	<i>CC</i>	140	66,35	36	80,00	217	73,06	0,493	0,255–1,080	0,727	0,495–1,067	1,475	0,680–3,198
	<i>CT</i>	70	33,18	9	20,00	69	23,23	1,986	0,906–4,352	1,640*	1,107–2,431	0,826	0,379–1,799
	<i>TT</i>	1	0,47	0	0	11	3,71	—	—	0,124*	0,016–0,966	—	—
<i>NOS T-786C</i> N1 = 211 N2 = 45 N3 = 0	<i>TT</i>	92	43,60	16	35,55	—	—	1,401	0,718–2,734	—	—	—	—
	<i>TC</i>	100	47,39	21	46,67	—	—	1,030	0,540–1,962	—	—	—	—
	<i>CC</i>	19	9,01	8	17,78	—	—	0,458	0,186–1,123	—	—	—	—
<i>MMP2 C-1306T</i> N1 = 211 N2 = 45 N3 = 224	<i>CC</i>	121	57,35	26	57,78	133	59,38	0,982	0,512–1,885	0,920	0,628–1,347	0,936	0,489–1,791
	<i>CT</i>	67	31,75	17	37,78	75	33,48	0,766	0,393–1,496	0,924	0,619–1,381	1,206	0,621–2,342
	<i>TT</i>	23	10,90	2	4,44	16	7,14	2,630	0,597–11,583	1,590	0,816–3,101	0,605	0,134–2,727
<i>MMP3 5A-1171 6A</i> N1 = 212 N2 = N3 = 128	<i>5A5A</i>	62	29,25	—	—	19	14,84	—	—	2,371**	1,341–4,193	—	—
	<i>5A6A</i>	96	45,28	—	—	48	37,50	—	—	1,379	0,881–2,160	—	—
	<i>6A6A</i>	54	25,47	—	—	61	47,66	—	—	0,375***	0,236–0,597	—	—

Полиморфная позиция	Генотипы	РА		ОА		Здоровые		ОШ 1–2	95 % ДИ 1–2	ОШ 1–3	95 % ДИ 1–3	ОШ 2–3	95 % ДИ 2–3
		1		2		3							
		N	%	N	%	N	%						
<i>MMP9 C-1562T</i>	<i>CC</i>	150	70,76	31	68,89	229	69,60	1,093	0,544–2,194	1,056	0,724–1,542	0,967	0,493–1,896
N1 = 212	<i>CT</i>	55	25,94	12	26,67	85	25,84	0,963	0,465–1,996	1,006	0,678–1,491	1,044	0,516–2,113
N2 = 45	<i>TT</i>	7	3,30	2	4,44	15	4,56	0,734	0,147–3,656	0,715	0,286–1,783	0,974	0,215–4,405
N3 = 329													

Примечания:

* – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,05$;

** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$;

*** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,00.1$

Далее были проанализированы различия в клинико-лабораторных показателях, частоте встречаемости различных сопутствующих состояний, связанных с кардиоваскулярным риском, у лиц с различными генотипами.

Пациенты с мутациями по полиморфным позициям *TNFA C-863A*, *TNFA G-308A*, *TNFA G-238A* имели достаточно мало достоверных отличий по исследуемым клинико-лабораторным параметрам. У пациентов с РА – носителей аллеля А в полиморфной позиции *TNFA C-863A* – чаще встречалась АСБ – 25 (39,1 %) пациентов против 34 (23,0 %) ($p = 0,016$), что может быть использовано в построении регрессионной модели. Пациенты с РА с генотипом *TNFA -308GA* имели меньшую частоту внесуставных проявлений (у 8 (22,2 %) пациентов против 72 (40,9 %), $p = 0,035$) и РУ (у 2 (5,6 %) человек против 37 (21,0 %), $p = 0,052$ – при применении поправки на непрерывность).

У пациентов с РА при анализе мутации по полиморфной позиции *IL1 T-31C* обнаружены следующие различия. Медиана возраста, в котором произошел дебют РА, была на 6 лет меньше у пациентов с генотипом *IL1 -31CC* (42 года [28; 53] против 48 лет [34; 58]; $p = 0,042$). Уровни липидов были ниже у пациентов с генотипом *IL1 -31CC* (ОХС – 4,33 [3,61; 5,12] против 5,21 [4,43; 5,87], $p < 0,001$; ХС ЛПНП – 2,61 [2,17; 3,46] против 3,20 [2,67; 3,82], $p = 0,004$; ХС ЛПВП – 1,32 [1,13; 1,55] против 1,48 [1,24; 1,74], $p = 0,030$). Между указанными группами пациентов не было различий по возрасту и активности заболевания. РФ также был ниже при наличии аллеля С (181 [42; 603] против 342 [100; 938]; $p = 0,037$), при этом АЦЦП был выше у пациентов с мутантным генотипом *IL1 -31CC* (176,9 [75,0; 281,0] против 100,4 [31,7; 221,0], $p = 0,024$). С учетом того, что анализ распространенности показал большую частоту встречаемости указанного генотипа у пациентов с РА по сравнению со здоровыми (ОШ 1,657; 95 % ДИ 1,052–2,609), можно говорить о наличии предрасположенности к РА у носителей генотипа *IL1 -31CC*. Интересно, что при этом величина ТКИМ имела тенденцию к более низким значениям у лиц, гомозиготных по мутантному аллелю (0,75 мм [0,60; 0,95] против 0,90 мм [0,70; 1,10], $p = 0,052$), хотя между группами не было различий по возрасту (56 лет [42; 65] против 58 лет [49; 65], $p = 0,33$).

У пациентов с генотипом *IL1 -31TT* уровень мочевой кислоты был выше (270,4 [236,3; 349,6] против 250,9 [198,8; 302,1], $p = 0,012$), а рСКФ ниже (68 [60; 92] против 83 [68; 96], $p = 0,008$). Также у этих пациентов чаще обнаруживалась АСБ (у 23 (38,3 %) пациентов против 36 (23,7 %), $p = 0,032$). Это, а также большая величина ТКИМ у носителей аллеля *T*, могут быть обусловлены большей частотой встречаемости АГ в указанной группе (44 (73,3 %) пациента против 88 (55,7 %), $p = 0,037$). У пациентов с ОА практически не найдено значимых различий. Так, при наличии аллеля *C* отмечались лишь деликатные отличия в уровне MMP9 ($p = 0,043$), АПТВ ($p = 0,040$), СРБ ($p = 0,042$) и СОЭ ($p = 0,025$).

Для пациентов с различными генотипами по *IL4 C-590T*, *VEGF C+936T* не получено статистически значимых межгрупповых различий ни при РА, ни при ОА.

При РА среди пациентов с мутантным аллелем *A* в позиции -2578 гена *VEGF* единственное различие состояло в преобладании АЦЦП-негативного варианта РА (20 (12,4 %) пациентов против 1 (2,0 %), $p = 0,056$). Пациенты с ОА с генотипом *VEGF -2578CC* демонстрировали более низкие значения MMP2 (165,0 [92,9; 200,4] против 218,1 [172,4; 252,1], $p = 0,023$), более высокие уровни MMP9 (1647,4 [1212,9; 2166] против 1185,7 [742,4; 1481,1], $p = 0,050$), ТГ (1,78 [1,37; 2,77] против 1,29 [0,95; 1,49], $p = 0,008$), ИА ($p = 0,016$) по сравнению с носителями аллеля *A*. При этом АСБ встречалась реже, что, однако, не достигало статистической значимости (у 1 (6,7 %) пациента против 11 (37,9 %), $p = 0,064$).

Гетерозиготы *IL6 -174GC* с РА имели более низкие значения РФ (122,8 [26,5; 608,0] против 318,0 [87,0; 752,0], $p = 0,009$), РФМК (14 [9; 21] против 19 [10; 24], $p = 0,021$) и D-димеров (504 [283; 2010] против 804 [488; 2230], $p = 0,015$) по сравнению с гомозиготами, что требует дальнейшего изучения. Необходимо отметить, что среди гомозигот *IL6 -174CC* с РА чаще встречались курящие (16 (31,4 %) пациентов против 25 (15,5 %), $p = 0,022$). Гомозиготы *IL6 -174GG* проявляли различия только среди пациентов с ОА – у них величина ТКИМ была больше (1,2 мм [1,0; 1,4] против 1,0 мм [0,8; 1,1], $p = 0,042$).

У лиц с РА, гетерозиготных по полиморфной точке -1082 гена *IL10* встречалась АГ (69 (70,4 %) пациентов против 63 (55,3 %), $p = 0,023$), несмотря на

то, что среди этих лиц было больше женщин (90 (91,8 %) человек против 91 (79,8 %), $p = 0,014$). Генотип *IL10 -1082GG* при РА встречается чаще, чем у здоровых (OR 2,203, 95% ДИ 1,414–3,432) и его носители имеют более высокий уровень РФ (353 [151; 810] против 151 [37; 600], $p = 0,013$). При этом встречаемость АГ среди них меньше, чем у лиц с аллелем А (42 (52,5 %) против 90 (68,2 %), $p = 0,022$). У гетерозигот *IL10 -592CA* с РА медиана MMP2 выше (223,6 [198,0; 255,4] против 199,3 [159,6; 240,6], $p = 0,014$), чем у гомозигот. Также у этих лиц имеются деликатные отличия в ИМТ (25,5 [22,5; 29,6] против 27,2 [23,3; 31,2], $p = 0,041$) и числе тромбоцитов (281 [221; 330] против 304 [244; 375], $p = 0,013$).

У гомозигот MMP2 – 1306CC медиана возраста дебюта ОА меньше (48 [45; 60] против 55 [50; 64], $p = 0,048$), чем у носителей аллеля Т. В свою очередь, среди носителей аллеля Т больше курящих лиц (6 (31,6 %) пациентов против 1 (3,8 %), $p = 0,034$). В случае пациентов с РА также имеется ассоциация с возрастом дебюта заболевания – у гетерозигот MMP2 – 1306СТ возраст дебюта РА меньше (43 года [29; 54] против 48 [35; 58], $p = 0,026$), чем у гомозигот. При этом чаще встречаются РУ (у 18 (26,9 %) человек против 21 (14,6 %), $p = 0,032$). Гомозиготы MMP2 – 1306ТТ с РА были старше по возрасту (64 года [55; 70] против 57 [48; 65], $p = 0,042$), имели более низкие значения MMP2 (187,6 [158,9; 196,3] против 217,0 [179,7; 252,2], $p = 0,039$), более высокие значения ХС (5,53 [5,08; 6,26] против 4,97 [4,22; 5,69], $p = 0,007$), ХС ЛПНП (3,63 [3,06; 4,08] против 3,05 [2,41; 3,77], $p = 0,019$), СОЭ (35 [27,0; 45,0] против 27,5 [16,5; 43,0], $p = 0,047$), чем носители аллеля С. Также у них чаще встречались АСБ (у 11 (47,8 %) человек против 48 (25,5 %), $p = 0,025$).

При РА пациенты с различными генотипами по полиморфной точке *MMP3 5A-1171 6A* различались возрастом дебюта заболевания (*MMP3 -1171 5A5A* – 50,5 лет [39,0; 60,0], *MMP3 -1171 5A6A* – 44,5 года [33,0; 56,5], *MMP3 -1171 6A6A* – 46,5 лет [26,0; 55,0], $p = 0,040$). Более значимые различия были у пациентов без инсерции А с генотипом *MMP3 -1171 5A5A* – возраст дебюта у них был выше и различался более значимо (50,5 лет [39,0; 60,0] против 45,0 лет [31,0; 55,0],

$p = 0,012$). При этом, у них реже встречались внесуставные проявления (у 17 (27,4 %) против 63 (42,0 %), $p = 0,046$), в частности, РУ (у 6 (9,7 %) против 33 (22,0 %), $p = 0,035$). Необходимо отметить, что у пациентов с РА генотип *MMP3 -1171 5A5A* встречался чаще (OR 2,371, 95 % ДИ 1,341–4,193), что, вероятно, носит некоторое протективное значение при РА, давая более благоприятное течение. Важно отметить, что статистически значимых межгрупповых различий по возрасту у этих пациентов не получено (60,5 лет [51,0; 66,0] против 57,0 лет [48,0; 64,0], $p = 0,051$), хотя к этому имелась тенденция. При наличии же инсерции в позиции –1171 (генотип *MMP3 -1171 6A6A*) у пациентов с РА реже встречалась АГ (у 27 (50 %) против 105 (66,5 %), $p = 0,031$). Среди этих пациентов было больше мужчин (13 (24,1 %) против 18 (11,4 %), $p = 0,023$). Таким образом, у пациентов с инсерцией отмечалась разнонаправленная ситуация – с одной стороны, возраст дебюта РА меньше, больше частота внесуставных проявлений, с другой стороны, реже встречаемость АГ).

При РА выявлена связь полиморфизма в точке *MMP9 C-1562T* с распространенностью АСБ (СС – у 42 (28,0 %), СТ – 12 (21,8 %), ТТ – 5 (71,4 %), $p = 0,022$). Интересно, что все 5 бляшек сформировали стеноз различной степени выраженности. Возраст между группами пациентов с различными генотипами при этом статистически значимо не различался (у носителей генотипа СС – у 59 [49; 65], СТ – 57 [45; 64], ТТ – 62 [52; 66], $p = 0,42$). У гомозигот *MMP9 -1562CC* с ОА величина ТКМ была больше (1,1 мм [1,0; 1,3] против 0,9 мм [0,7; 1,1], $p = 0,047$), IL-6 выше (1,6 [1,1; 2,4] против 0,9 [0,5; 1,4], $p = 0,031$). При РА достоверных различий больше не получено.

При РА у носителей генотипа *NOS -786TT* чаще встречались внесуставные проявления (у 43 (46,7 %) человек против 36 (30,3 %), $p = 0,014$), при этом частота встречаемости РУ не различалась ($p = 0,46$).

3.2.2 Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови

Полученные результаты, отраженные в Таблице 31, демонстрируют преобладание воспалительных маркеров IL-1b и IL-6 у больных РА. Отмечалось статистически значимое пятикратное преобладание уровня IL-6, двукратное увеличение сывороточного уровня VEGF A и достоверное увеличение уровня IL-1b в группе РА. Также отмечалось деликатное увеличение концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9, не достигшее, однако, статистической значимости.

Таблица 31 – Сравнительная характеристика продукции сывороточных маркеров воспаления при ревматоидном артрите и остеоартрите

Параметр	Значение		P 1–2
	РА 1	ОА 2	
TNF α , пг/мл N1 = 137 N2 = 0	0,4 [0,0; 1,1]	—	—
IL-1b, пг/мл N1 = 156 N2 = 43	0,27 [0,20; 0,38]	0,00 [0,00; 0,27]	< 0,001
IL-6, пг/мл N1 = 140 N2 = 0	6,7 [2,8; 16,5]	1,3 [0,9; 2,4]	< 0,001
VEGF A, пг/мл N1 = 112 N2 = 43	1006,8 [579,1; 1383,5]	459,9 [246,8; 732,7]	< 0,001
MMP-2, нг/мл N1 = 101 N2 = 43	212,0 [177,4; 249,1]	193,7 [116,9; 248,6]	0,074
MMP-9, нг/мл N1 = 51 N2 = 29	1577,1 [1117,0; 1933,3]	1243,3 [862,7; 1702,1]	0,097

В различных исследованиях были обнаружены значимые влияния SNPs на уровень продукции соответствующих цитокинов, однако их результаты неоднозначны. Ниже проанализированы различия в уровне продукции цитокинов, матриксных металлопротеиназ и фактора роста сосудистого эндотелия у носителей мутаций в регуляторных областях соответствующих генов.

Значимых различий в уровне TNF- α , IL-1b, IL-6, VEGF A, MMP-9 для носителей различных генотипов получено не было, несмотря на то, что в литературных источниках встречались иные результаты.

В Таблице 32 приведены концентрации TNF- α , IL-1b, IL-6, VEGF A, MMP-2, MMP-9 у пациентов с изучаемыми полиморфизмами. Приведена концентрация соответствующего продукта в сыворотке крови и уровень значимости различий.

Таблица 32 – Сывороточный уровень цитокинов у пациентов с различным полиморфизмами в соответствующих генах

Полиморфная позиция	Генотип	РА		ОА	
		Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р	Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р
<i>TNFA C-863A</i>	CC	0,40 [0,00; 1,04]	0,58	—	—
	CA	0,43 [0,00; 1,25]			
	AA	0,28 [0,00; 0,57]			
	CC+CA	0,40 [0,00; 1,10]	0,38	—	—
	AA	0,28 [0,00; 0,57]			
	CC	0,40 [0,00; 1,04]	0,74	—	—
	CA+AA	0,43 [0,00; 1,20]			
	CC	0,40 [0,00; 1,04]	0,45	—	—
	AA	0,28 [0,00; 0,57]			

Полиморфная позиция	Генотип	РА		ОА	
		Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р	Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р
<i>TNFA G-308A</i>	<i>GG</i>	0,40 [0,00; 1,10]	0,49	—	—
	<i>GA</i>	0,74 [0,00; 1,04]			
	<i>AA</i>	1,56 [0,00; 7,00]			
	<i>GG+GA</i>	0,40 [0,00; 1,09]	0,38	—	—
	<i>AA</i>	1,56 [0,00; 7,00]			
	<i>GG</i> <i>GA+AA</i>	0,40 [0,00; 1,10] 0,75 [0,00; 1,56]	0,29	—	—
<i>TNFA G-238A</i>	<i>GG</i>	0,40 [0,00; 1,10]	0,41	—	—
	<i>GA</i>	0,49 [0,43; 0,87]			
	<i>AA</i>	0,00			
	<i>GG+GA</i>	0,40 [0,00; 1,10]	0,39	—	—
	<i>AA</i>	0,00			
	<i>GG</i> <i>GA+AA</i>	0,40 [0,00; 1,15] 0,47 [0,40; 0,70]	0,65	—	—
<i>IL1 T-31C</i>	<i>GG</i>	0,40 [0,00; 1,15]	0,42	—	—
	<i>AA</i>	0,00			
	<i>TT</i>	0,3 [0,2; 0,5]			
	<i>TC</i>	0,3 [0,2; 0,4]	0,89	0,0 [0,0; 0,3]	0,99
	<i>CC</i>	0,3 [0,2; 0,3]			
	<i>TT+TC</i>	0,3 [0,2; 0,4]	0,74	0,0 [0,0; 0,3]	0,99
<i>IL1 T-31C</i>	<i>CC</i>	0,3 [0,2; 0,3]			
	<i>TT</i>	0,3 [0,2; 0,5]	0,65	0,0 [0,0; 0,3]	0,91
	<i>TC+CC</i>	0,3 [0,2; 0,4]			
	<i>TT</i>	0,3 [0,2; 0,5]	0,67	0,0 [0,0; 0,3]	1,00
	<i>CC</i>	0,3 [0,2; 0,3]			

Полиморфная позиция	Генотип	РА		ОА	
		Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р	Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р
<i>IL6 G-174C</i>	<i>GG</i>	7,83 [2,92; 18,84]	0,91	1,19 [0,74; 2,59]	0,75
	<i>GC</i>	7,04 [2,19; 15,96]		1,40 [0,88; 2,27]	
	<i>CC</i>	6,66 [3,28; 14,66]		1,80 [0,87; 2,45]	
	<i>GG+GC</i>	7,83 [2,32; 17,12]	0,83	1,32 [0,82; 2,27]	0,83
	<i>CC</i>	6,66 [3,28; 14,66]		1,80 [0,87; 2,45]	
	<i>GG</i>	7,83 [2,92; 18,84]	0,80	1,19 [0,74; 2,59]	0,46
	<i>GC+CC</i>	6,66 [2,74; 15,50]		1,43 [0,87; 2,35]	
<i>VEGF C-2578A</i>	<i>GG</i>	7,83 [2,92; 18,84]	0,99	1,19 [0,74; 2,59]	0,84
	<i>CC</i>	6,66 [3,28; 14,66]		1,80 [0,87; 2,45]	
	<i>CC</i>	1040,5 [519,1; 1516,1]	0,96	601,1 [284,9; 732,7]	0,77
	<i>CA</i>	973,7 [595,5; 1340,4]		365,3 [223,9; 999,1]	
	<i>AA</i>	1025,9 [820,9; 1240,9]		497,0 [234,0; 680,1]	
	<i>CC+CA</i>	973,7 [572,5; 1428,2]	0,95	435,9 [274,6; 732,7]	0,98
	<i>AA</i>	1025,9 [820,9; 1240,9]		497,0 [234,0; 680,1]	
<i>VEGF C+936T</i>	<i>CC</i>	1040,5 [519,1; 1516,1]	0,82	601,1 [284,9; 732,7]	0,54
	<i>CA+AA</i>	1006,8 [614,3; 1340,4]		418,0 [230,2; 770,5]	
	<i>CC</i>	1040,5 [519,1; 1516,1]	0,82	601,1 [284,9; 732,7]	0,72
	<i>AA</i>	1025,9 [820,9; 1240,9]		497,0 [234,0; 680,1]	
<i>VEGF C+936T</i>	<i>CC</i>	1030,7 [649,3; 1388,5]	0,41	433,7 [226,4; 725,5]	0,14
	<i>CT</i>	973,7 [491,5; 1340,4]		674,9 [404,4; 961,1]	
	<i>TT</i>	—		—	
<i>MMP2 C-1306T</i>	<i>CC</i>	213,8 [177,0; 243,6]	0,11	198,0 [116,9; 240,6]	0,53
	<i>CT</i>	217,7 [188,1; 253,9]		197,1 [133,4; 252,1]	
	<i>TT</i>	187,6 [158,9; 196,3]		149,8 [145,2; 154,3]	
	<i>CC+CT</i>	217,0 [179,7; 252,2]	0,039	198,0 [116,9; 248,6]	0,32
	<i>TT</i>	187,6 [158,9; 196,3]		149,8 [145,2; 154,3]	
	<i>CC</i>	213,8 [177,0; 243,6]	0,97	198,0 [116,9; 240,6]	1,00
	<i>CT+TT</i>	209,8 [179,7; 252,2]		185,1 [145,2; 250,8]	
<i>MMP2 C-1306T</i>	<i>CC</i>	213,8 [177,0; 243,6]	0,10	198,0 [116,9; 240,6]	0,37
	<i>TT</i>	187,6 [158,9; 196,3]		149,8 [145,2; 154,3]	

Полиморфная позиция	Генотип	РА		ОА	
		Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р	Уровень соответствующего продукта в сыворотке крови	р
<i>MMP9 C-1562T</i>	<i>CC</i>	1536,5 [1109,2; 1765,8]	0,20	1254,5 [1012,8; 1572,7]	0,98
	<i>CT</i>	1719,8 [1204,8; 2206,9]		1028,0 [741,3; 2292,4]	
	<i>TT</i>	2354,7		1402,0 [637,9; 2166,0]	
	<i>CC+CT</i>	1566,8 [1117,0; 1897,3]	0,20	1243,3 [902,6; 1634,9]	1,00
	<i>TT</i>	2354,7		1402,0 [637,9; 2166,0]	
	<i>CC</i>	1536,5 [1109,2; 1765,8]	0,17	1254,5 [1012,8; 1572,7]	0,91
	<i>CT+TT</i>	1805,6 [1216,9; 2280,8]		1028,0 [637,9; 2166,0]	
	<i>CC</i>	1536,5 [1109,2; 1765,8]	0,11	1254,5 [1012,8; 1572,7]	1,00
	<i>TT</i>	2354,7		1402,0 [637,9; 2166,0]	

Несмотря на то, что ранее были описаны более высокие уровни IL-6 у носителей аллеля G [130], полученные данные свидетельствуют об отсутствии каких-либо отличий в продукции данного цитокина как при РА, так и при ОА.

Выявлено статистическое значимое уменьшение концентрации MMP-2 в сыворотке крови пациентов с РА – носителей генотипа *MMP2 -1306TT* по сравнению с носителями *MMP2 -1306CT* и *MMP2 -1306CC* (187,6 нг/мл [158,9; 196,3] против 217,0 нг/мл [179,7; 252,2]; $p = 0,039$) (рисунок 4).

**Уровень MMP-2 в крови у больных с
полиморфизмом *MMP2 C-1306T***

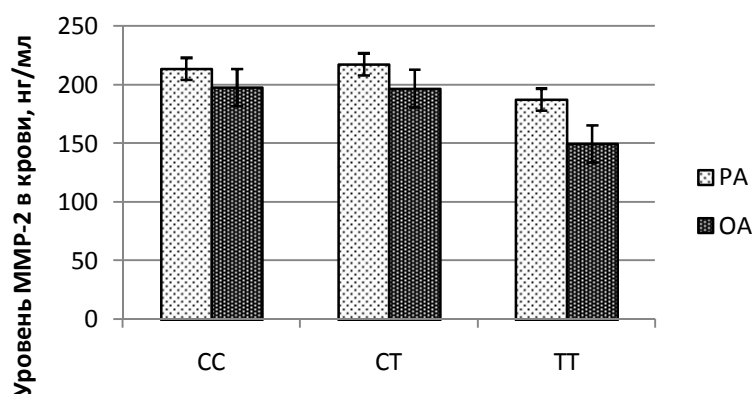


Рисунок 4 – Уровень MMP-2 в крови у больных с полиморфизмом *MMP2 C-1306T*

В таблице 33 приведены значения коэффициента корреляции между исследуемыми медиаторами воспаления.

Таблица 33 – Корреляционные взаимодействия уровней цитокинов, матриксных металлопротеиназ, фактора роста сосудистого эндотелия при ревматоидном артрите и остеоартрите

Параметр	Коэффициент корреляции				
	IL1b	IL6	VEGF A	MMP2	MMP9
Ревматоидный артрит					
TNF α	0,498*** p < 0,001	0,140 p = 0,11	-0,004 p = 0,97	-0,168 p = 0,13	0,014 p = 0,93
IL1b	—	0,473*** p < 0,001	0,103 p = 0,28	-0,294** p = 0,003	0,307* p = 0,029
IL6	—	—	0,140 p = 0,15	-0,279** p = 0,005	0,131 p = 0,36
VEGF A	—	—	—	-0,243* p = 0,016	0,253 p = 0,076
MMP2	—	—	—	—	-0,327* p = 0,019

Параметр	Коэффициент корреляции				
	IL1b	IL6	VEGF A	MMP2	MMP9
Остеоартрит					
IL1b	—	0,525*** p < 0,001	0,376* p = 0,013	0,096 p = 0,54	0,024 p = 0,90
IL6	—	—	0,207 p = 0,18	0,250 p = 0,11	-0,103 p = 0,59
VEGF A	—	—	—	0,062 p = 0,69	0,133 p = 0,49
MMP2	—	—	—	—	-0,308 p = 0,10
Примечания: * – достоверность межгрупповых различий на уровне p < 0,05; ** – достоверность межгрупповых различий на уровне p < 0,01; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне p < 0,001.					

При ОА значимые взаимодействия отмечены лишь между уровнем IL-1 β и IL-6 ($r_s = 0,525$, $p < 0,001$) и VEGF A ($r_s = 0,376$, $p = 0,013$). После исключения влияния VEGF A связь между IL-1 β и IL-6 сохранилась ($r_s = 0,618$, $p < 0,001$). Исключение же влияния IL-6 полностью нивелировало связь между IL-1 β и VEGF A ($r_s = 0,376$, $p = 0,013$). Это свидетельствует о независимом взаимодействии IL-1 β и IL-6 и об опосредованном IL-6 взаимодействии IL-1 β и VEGF A.

Такие провоспалительные цитокины, как TNF α и IL-1 β , активируют выработку IL-6 через воздействие на транскрипционные факторы. IL-6 может вырабатываться и в ответ на повреждение тканей, что опосредовано действием «молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением» (DAMPs), которые содержат митохондриальную ДНК, HMGB1 и белок S100. IL-6, в свою очередь, стимулирует В-лимфоциты и провоцирует синтез иммуноглобулинов, принимает участие в дифференцировке Т-лимфоцитов. Также IL-6 напрямую стимулирует синтез острофазовых белков в гепатоцитах [126]. Кроме этого, в развитии сердечно-сосудистых осложнений важную роль играет взаимодействие IL-6 и системы гемостаза. Тромбин увеличивает экспрессию мРНК IL-6, который, в

свою очередь, приводит к тромбоцитозу. Происходящие сдвиги приводят к гиперкоагуляционному синдрому и могут способствовать нестабильности АСБ.

Таблица 34 – Корреляционные взаимосвязи цитокинов, матриксных металлопротеиназ и фактора роста сосудистого эндотелия с параметрами клинической и лабораторной характеристик группы больных ревматоидным артритом

Параметр	Коэффициент корреляции					
	TNF	IL-1b	IL-6	VEGF A	MMP2	MMP9
Возраст	-0,114	-0,045	0,018	0,034	0,298**	-0,227
Возраст дебюта	-0,027	-0,138	-0,128	0,081	0,283**	-0,187
Длительность заболевания	-0,085	0,039	0,124	-0,112	-0,008	-0,105
ИМТ	0,082	-0,107	-0,053	-0,004	0,050	-0,147
САД	0,037	0,045	0,092	0,029	-0,044	0,054
ДАД	0,010	-0,033	0,078	-0,023	-0,073	0,085
Тромбоциты	-0,026	0,123	0,215**	0,376***	-0,265**	0,409**
СОЭ	0,013	0,118	0,473***	0,267**	-0,190	0,114
СРБ	0,027	0,246**	0,541***	0,257**	-0,212*	0,217
РФ	-0,124	0,116	0,161	0,302**	-0,122	0,063
АЦЦП	0,030	0,150	0,111	0,110	-0,090	-0,182
DAS28	-0,096	0,080	0,442***	0,233*	0,002	0,028
HAQ	-0,033	0,057	0,194*	0,185	0,131	-0,050
pСКФ по CKD-EPI	0,157	0,033	0,122	-0,010	-0,138	0,089
Глюкоза	-0,145	-0,181	-0,149	0,016	0,098	-0,231
Мочевая кислота	0,102	0,025	-0,040	0,062	0,049	0,155
ОХС	0,027	-0,108	-0,115	0,050	-0,010	-0,165
ХС ЛПНП	0,063	-0,050	-0,019	0,048	0,033	-0,042
ХС ЛПВП	-0,177*	-0,173*	-0,228**	-0,175	0,062	-0,341*
ТГ	0,034	-0,038	-0,068	0,255**	-0,038	0,137
ИА	0,136	0,034	0,072	0,182	-0,058	0,143

Параметр	Коэффициент корреляции					
	TNF	IL-1b	IL-6	VEGF A	MMP2	MMP9
АПТВ	0,048	−0,031	0,071	−0,041	−0,043	−0,005
Фибриноген	−0,082	−0,025	0,391***	0,179	0,033	−0,037
РФМК	0,050	0,138	0,427***	0,257	−0,046	0,064
D–димеры	−0,098	0,245**	0,419***	0,294**	−0,090	0,108
Примечания: * – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,05$; ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.						

Полученные данные отражают эти нарушения в виде статистически значимой корреляционной связи между уровнем IL-6 и СОЭ, уровнем СРБ, фибриногена, РФМК, D-димеров, тромбоцитов.

Таблица 35 – Корреляционные взаимосвязи цитокинов, матриксных металлопротеиназ и фактора роста сосудистого эндотелия с параметрами клинической и лабораторной характеристик группы больных остеоартритом

Параметр	Коэффициент корреляции					
	TNF	IL-1b	IL-6	VEGF A	MMP2	MMP9
Возраст	—	0,068	0,267	−0,139	−0,010	−0,272
Возраст дебюта	—	−0,047	0,066	−0,281	−0,280	−0,165
Длительность заболевания	—	0,071	0,241	0,298	0,268	0,128
ИМТ	—	0,132	0,139	0,115	0,006	0,222
САД	—	0,198	0,250	0,265	0,209	−0,071
ДАД	—	0,169	0,287	0,155	0,144	−0,170
Тромбоциты	—	0,135	0,118	0,310*	−0,165	0,192
СОЭ	—	−0,007	0,221	−0,057	0,275	−0,243
СРБ	—	0,428**	0,512***	0,124	0,431**	−0,073

Параметр	Коэффициент корреляции					
	TNF	IL-1b	IL-6	VEGF A	MMP2	MMP9
pСКФ по СКD-EPI	—	0,088	–0,100	–0,073	–0,288	0,033
Глюкоза	—	0,149	0,043	0,092	–0,121	–0,112
Мочевая кислота	—	–0,132	–0,033	0,028	–0,142	0,230
ОХС	—	0,125	0,114	0,131	–0,102	0,168
ХС ЛПНП	—	0,189	0,253	0,201	–0,122	0,183
ХС ЛПВП	—	–0,166	0,014	–0,239	0,338*	–0,404*
ТГ	—	0,007	–0,072	0,287	–0,583***	0,239
ИА	—	0,198	0,020	0,296	–0,359*	0,482**
АПТВ	—	0,225	–0,039	–0,094	0,055	–0,344
Фибриноген	—	–0,028	0,148	0,057	–0,132	0,303
РФМК	—	0,195	–0,074	0,253	0,039	0,054
D-димеры	—	0,137	0,188	0,042	0,022	–0,142
Примечания: * – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,05$; ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.						

С индексом активности DAS28 коррелировали лишь IL-6 ($r_s = 0,442$; $p < 0,001$) и VEGF A ($r_s = 0,233$; $p = 0,014$). Причем в случае с VEGF A связь была опосредована нарушениями свертывающей системы крови, что подтверждено анализом частных корреляций: связь VEGF A – DAS28 полностью нивелировалась после исключения влияния D-димеров ($r_s = 0,053$; $p = 0,59$). Между тем, такие показатели активности как СОЭ, СРБ сохранили свою связь с уровнем VEGF A даже после коррекции по уровню D-димеров ($r_s = 0,215$; $p = 0,031$ и $r_s = 0,341$; $p < 0,001$, соответственно).

3.3 Комплексный анализ с выделением значимых факторов, ассоциированных с увеличением сердечно-сосудистого риска

Изолированное выделение значимых факторов может выявить ложные ассоциации за счет наличия взаимодействий между переменными. Комплексный анализ позволяет минимизировать данную проблему.

У 185 пациентов без АСБ (153 пациента с РА и 32 – с ОА) проводилась оценка ТКИМ. Как было указано выше, наибольшую корреляционную связь с величиной ТКИМ продемонстрировал возраст, однако имелись и другие, менее значимые взаимодействия.

Связь величины ТКИМ с количественными показателями и сопутствующими состояниями приведена в Таблице 36. Свой вклад проявили показатели САД, ДАД, НАQ, гликемии, СКФ, липидного профиля, АПТВ.

Таблица 36 – Корреляционные взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа и исследуемых параметров

Параметр	РА		ОА	
	rs	P	rs	P
Возраст	0,633***	< 0,001	0,552***	0,001
Возраст дебюта	0,522***	< 0,001	0,575***	0,001
Длительность заболевания	0,059	0,47	–0,120	0,51
ИМТ	0,151	0,063	0,219	0,23
САД	0,348***	< 0,001	0,191	0,29
ДАД	0,209**	0,010	0,029	0,87
Тромбоциты	–0,077	0,34	–0,389*	0,028
СОЭ	0,089	0,28	0,228	0,21
СРБ	–0,042	0,61	0,089	0,63
РФ	0,014	0,88	—	—
АЦЦП	0,056	0,53	—	—
DAS28	–0,055	0,50	—	—

Параметр	РА		ОА	
	rs	P	rs	P
HAQ	0,191*	0,018	—	—
Глюкоза	0,275**	0,007	0,191	0,33
Мочевая кислота	0,150	0,084	0,022	0,91
pСКФ по СКD-EPI	−0,344***	< 0,001	−0,486**	0,005
ОХС	0,283***	< 0,001	−0,130	0,48
ХС ЛПНП	0,251**	0,002	−0,109	0,55
ХС ЛПВП	−0,041	0,62	0,201	0,28
ТГ	0,220**	0,007	−0,220	0,23
ИА	0,233**	0,004	−0,369*	0,041
АПТВ	−0,256**	0,002	0,160	0,42
Фибриноген	−0,045	0,60	0,092	0,64
РФМК	0,063	0,47	−0,112	0,57
D-димеры	−0,017	0,84	0,360	0,051
TNF	−0,053	0,59	—	—
IL1b	−0,081	0,38	0,061	0,75
IL-6	−0,011	0,91	0,340	0,061
MMP2	0,063	0,58	0,057	0,76
MMP9	−0,093	0,57	−0,436	0,055
VEGF A	−0,011	0,92	−0,192	0,301
Примечания: * – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,05$; ** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,01$; *** – достоверность межгрупповых различий на уровне $p < 0,001$.				

В группе пациентов без АСБ индекс SCORE (с модифицирующим коэффициентом $\times 1,5$ для РА) рассчитывался для 116 пациентов (97 человек с РА и 19 – с ОА), соответствующих указанным выше критериям для расчета ССР, а индексы по фрамингемской шкале – для 152 пациентов (128 человек с РА и 24 – с ОА). Большая величина выборки обусловлена критериями применимости

шкалы: во фрамингемской шкале возрастные границы шире и расположены от 30 до 74 лет. Анализ показал большую ассоциацию величины ТКИМ с индексом фрамингемской шкалы по сравнению с индексом SCORE у пациентов с РА (таблица 37). Для пациентов с ОА значимых корреляционных взаимосвязей получено не было. Аналогично, для лиц моложе 40 лет ни один из критериев не показал значимых различий, что обуславливает необходимость поиска других способов выделения групп пациентов с увеличенным кардиоваскулярным риском.

Таблица 37 – Корреляция значений индексов сердечно-сосудистого риска и толщины комплекса интима-медиа

Параметр	Коэффициент корреляции	
	РА	ОА
SCORE, N1 = 97 N2 = 19	rs = 0,447 p < 0,001	rs = 0,354 p = 0,14
Фрамингем N1 = 125 N2 = 23	rs = 0,584 p < 0,001	rs = 0,186 p = 0,40
Для лиц моложе 40 лет		
SCORE относительный, N1 = 32 N2 = 0	rs = 0,149 p = 0,42	—
Фрамингем N1 = 20 N2 = 0	rs = 0,174 p = 0,48	—

В регрессионной модели с включением только фрамингемской шкалы значение R-квадрат было 0,203, а с включением только индекса SCORE – 0,184. Дополнение же ТФР и «нетрадиционных» ФР улучшало модель, однако её прогностическая значимость была невысокой (таблицы 38 и 39).

Таблица 38 – Ассоциация уровня сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по фрамингемской шкале, дополнительных клинических показателей с толщиной комплекса интима-медиа при ревматоидном артрите

Параметры	B	SE	p	Изменение R квадрат
Индекс ССР по фрамингемской шкале	0,034	0,005	< 0,001	0,236
СКФ по CKD-EPI	-0,003	0,001	0,001	0,067
СРБ	-0,002	0,001	0,001	0,024
СОЭ	0,004	0,001	0,009	0,035

Таблица 39 – Ассоциация уровня сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по шкале SCORE, дополнительных клинических показателей с толщиной комплекса интима-медиа при ревматоидном артрите

Параметры	B	SE	p	Изменение R квадрат
Индекс ССР по шкале SCORE	0,041	0,008	< 0,001	0,233
СКФ по CKD-EPI	-0,004	0,001	0,001	0,081

Проведенный регрессионный анализ показал, что основной переменной, влияющей на величину ТКИМ, является возраст. После его учета влияние остальных переменных нивелировалось, что обусловлено его достоверной положительной корреляционной связью с САД, ДАД, НАQ, гликемией, СКФ, показателями липидного профиля, АПТВ. Единственным фактором, который после учета возраста достоверно, но слабо влиял на величину ТКИМ, было носительство генотипа *IL4 -590TT*, введение которого дополнительно объясняло 1,6 % дисперсии. R-квадрат полученной итоговой модели составил 0,411, что было лучше моделей с использованием соответствующих индексов (таблица 40).

Таблица 40 – Ассоциации факторов риска с толщиной комплекса интима медиа при ревматоидном артрите (линейная регрессия)

Параметры	B	SE	p	Изменение R квадрат
Возраст, лет	0,013	0,001	< 0,001	0,394
<i>IL4 -C590T</i> 0 – <i>IL4 -590CC</i> + <i>IL4 -590CT</i> 1 – <i>IL4 -590TT</i>	0,154	0,076	0,044	0,016
Константа	0,201	0,068	0,004	—

В главе 3.1. было показано, что частота встречаемости АСБ зависела от возраста и пола. При расширенном анализе выявлены дополнительные различия, которые отражены в таблице 41.

Таблица 41 – Межгрупповые различия у пациентов с атеросклеротической бляшкой и без таковой

Параметр		Диагноз					
		РА			ОА		
		АСБ		Р	АСБ		Р
		отсутствует	есть		отсутствует	есть	
Возраст, лет		55,0 [42,0; 61,0]	66,0 [59,0; 73,0]	< 0,001	59,0 [53,5; 66,0]	63,5 [55,5; 65,5]	0,55
Пол	Мужской	15 (48,4)	16 (51,6)	0,001	3 (75,5)	1 (25,0)	0,92
	Женский	138 (76,2)	43 (23,8)		29 (72,5)	12 (27,3)	
Клиническая характеристика							
Возраст дебюта, лет		44 [30; 55]	51 [40; 61]	0,001	50,0 [47,0; 60,5]	51,5 [46,0; 60,5]	0,75
Длительность заболевания, лет		6 [2; 12]	10 [5; 20]	0,004	5,5 [4,0; 9,5]	9,0 [2,5; 15,5]	0,60
Курение	0	131 (76,6)	40 (23,4)	0,003	26 (70,3)	11 (29,7)	0,71
	1	22 (53,7)	19 (46,3)		6 (85,7)	1 (14,3)	

Параметр	Диагноз					
	РА			ОА		
	АСБ		Р	АСБ		Р
	отсутствует	есть		отсутствует	есть	
ИМТ, кг/м ²	26,5 [22,9; 30,8]	26,0 [23,1; 30,0]	0,44	29,5 [27,6; 32,8]	30,2 [27,7; 34,4]	0,54
САД, мм рт. ст.	120 [120; 130]	130 [120; 140]	0,011	130 [120; 140]	130 [125; 148]	0,39
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 90]	80 [80; 80]	0,97	80 [80; 90]	80 [80; 90]	0,60
Тромбоциты	298 [245; 355]	283 [221; 332]	0,085	236 [208; 268]	235 [197; 315]	0,92
СОЭ, мм/ч	29 [17; 45]	28 [17; 41]	0,83	15 [10; 23]	13 [10; 23]	0,76
СРБ, мг/л	11,8 [5,1; 38,6]	10,8 [4,0; 22,4]	0,17	2,4 [1,4; 4,1]	4,7 [1,6; 9,0]	0,15
вчСРБ	7,14 [2,53; 18,72]	9,04 [4,17; 14,34]	0,56	2,21 [0,83; 3,55]	2,27 [1,36; 7,87]	1,00
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	4 (66,7)	2 (33,3)	0,49
2	60 (75,9)	19 (24,1)		22 (78,6)	6 (21,4)	
3	51 (71,8)	20 (28,2)		6 (60,0)	4 (40,0)	
4	31 (62,0)	19 (38,0)		—	—	

Параметр		Диагноз					
		РА			ОА		
		АСБ		Р	АСБ		Р
		отсутствует	есть		отсутствует	есть	
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)				
РУ	0	123 (71,1)	50 (28,9)	0,46	—	—	—
	1	30 (76,9)	9 (23,1)				
Глюкоза		5,1 [4,8; 5,5]	5,1 [4,7; 5,5]	0,87	5,6 [5,1; 5,7]	6,5 [5,3; 7,2]	0,009
Мочевая кислота		254,5 [207,0; 300,8]	283,5 [220,0; 349,6]	0,063	305,8 [258,0; 341,8]	318,3 [216,7; 355,9]	0,84
рСКФ по СКДЕРІ		84,0 [68,0; 96,5]	68,0 [55,0; 86,0]	< 0,001	67,0 [58,0; 73,0]	69,0 [59,0; 78,0]	0,43
Сахарный диабет 2 типа	0	148 (74,0)	52 (26,0)	0,036	30 (81,1)	7 (18,9)	0,016
	1	5 (41,7)	7 (58,3)		2 (28,6)	5 (71,4)	
Артериальная гипертензия	0	76 (95,0)	4 (5,0)	< 0,001	5 (62,5)	3 (37,5)	0,78
	1	77 (58,3)	55 (41,7)		27 (75,0)	9 (25,0)	
Стенокардия напряжения	0	146 (78,5)	40 (21,5)	< 0,001	27 (73,0)	10 (27,0)	1,00
	1	7 (26,9)	19 (73,1)		5 (71,4)	2 (28,6)	
ПИКС	0	152 (73,4)	55 (26,6)	0,03	30 (75,0)	10 (25,0)	0,60
	1	0 (0,0)	3 (100,0)		0 (0,0)	1 (100,0)	
ОНМК	0	152 (74,1)	53 (25,9)	0,008	32 (72,7)	12 (27,3)	—
	1	1 (16,7)	5 (83,3)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Менопауза	0	48 (100,0)	0 (0,0)	< 0,001	0 (0,0)	1 (100,0)	0,61
	1	90 (67,7)	43 (32,3)		29 (74,4)	10 (25,6)	

Параметр		Диагноз					
		РА			ОА		
		АСБ		Р	АСБ		Р
		отсутствует	есть		отсутствует	есть	
Гипотиреоз	0	133 (73,9)	47 (26,1)	0,19	28 (77,8)	8 (22,2)	0,25
	1	20 (62,5)	12 (37,5)		4 (50,0)	4 (50,0)	
Липидный профиль							
ОХС		5,01 [4,24; 5,69]	5,18 [4,36; 6,02]	0,41	5,89 [5,20; 6,67]	5,80 [5,26; 6,13]	0,48
ХС ЛПНП		3,11 [2,37; 3,79]	3,05 [2,67; 4,01]	0,56	3,85 [3,16; 4,32]	3,71 [2,90; 4,03]	0,55
ХС ЛПВП		1,45 [1,21; 1,73]	1,46 [1,20; 1,66]	0,78	1,52 [1,33; 1,78]	1,52 [1,20; 1,94]	0,97
ТГ		1,01 [0,76; 1,46]	1,09 [0,82; 1,47]	0,32	1,38 [1,10; 1,80]	1,32 [0,66; 1,71]	0,47
ИА		2,42 [1,85; 3,20]	2,61 [1,84; 3,36]	0,52	2,74 [2,09; 3,18]	2,64 [1,68; 4,02]	0,64
Дислипидемия	0	96 (78,7)	26 (21,3)	0,014	10 (71,4)	4 (28,6)	1,00
	1	57 (63,3)	33 (36,7)		22 (73,3)	8 (26,7)	
Прием статинов	0	148 (77,1)	44 (22,9)	<0,001	25 (78,1)	7 (21,9)	0,35
	1	5 (25,0)	15 (75,0)		7 (58,3)	5 (41,7)	
Показатели коагулограммы							
АПТВ		28,1 [25,5; 30,5]	27,3 [25,7; 29,6]	0,15	27,5 [25,0; 30,2]	28,1 [23,4; 31,4]	0,90
Фибриноген		4,19 [3,53; 4,86]	4,15 [3,50; 4,82]	0,77	3,75 [3,49; 4,03]	3,83 [3,66; 4,06]	0,65
РФМК		16,0 [9,0; 22,0]	15,0 [10,5; 23,0]	0,99	4,5 [3,5; 10,5]	12,0 [11,0; 15,0]	0,009
D-димеры		692 [303; 2061]	766 [412; 2390]	0,41	259 [228; 353]	305 [230; 363]	0,66
Цитокины, матриксные металлопротеиназы и фактор роста сосудистого эндотелия							
TNFα		0,46 [0,00; 1,12]	0,00 [0,00; 0,80]	0,25	—	—	—

Параметр	Диагноз					
	РА			ОА		
	АСБ		Р	АСБ		Р
	отсутствует	есть		отсутствует	есть	
IL-1 β	0,26 [0,20; 0,37]	0,27 [0,20; 0,60]	0,89	0,00 [0,00; 0,00]	0,27 [0,00; 0,44]	0,067
IL-6	7,68 [2,67; 16,46]	5,75 [3,36; 16,46]	0,98	1,37 [0,87; 1,87]	1,33 [0,87; 3,86]	0,65
MMP-2	209,4 [171,5; 244,4]	224,7 [202,9; 259,3]	0,094	198,0 [116,9; 248,6]	180,4 [169,6; 250,8]	0,78
MMP-9	1656,3* [1233,2; 1947,8]	1185,7 [601,8; 1497,3]	0,025	1248,9 [997,5; 1803,7]	1269,2 [862,7; 1526,9]	0,75
VEGF A	987,1 [572,5; 1426,4]	1065,5 [800,5; 1340,4]	0,70	459,9 [246,8; 680,1]	542,5 [234,0; 1159,0]	0,26

Так, у больных РА с АСБ возраст дебюта, длительность заболевания были больше, чаще встречалось курение, САД, РФ были выше, хотя РФ-позитивность не различалась между группами. Уровень мочевой кислоты был выше, а рСКФ ниже. Наличие АСБ было ассоциировано с СД, АГ, СН. Среди пациентов с АСБ чаще встречалась ДЛП, хотя показатели липидного спектра не различались. Это, вероятно, связано с «предлеченностью» некоторых пациентов, которым уже ранее были выявлены АСБ и назначались статины, что переводило их в группу больных с дислипидемией. Статины при РА и наличии АСБ получали 75 % больных АСБ (75 % пациентов), а при ОА – эта зависимость была гораздо слабее – 41,7 % пациентов.

По показателям коагулограммы различий не было. Значимые различия выявлены в уровне MMP-9 и отмечалась тенденция к увеличению MMP-2.

При РА пациенты со стенокардией напряжения (СН) в 73,1 % случаев имели АСБ, в отличие от пациентов с ОА, где процент пациентов с АСБ был одинаков как при наличии СН (28,6 %), так и без нее (27,0 %).

Больные ОА с АСБ имели более высокие уровни РФМК по сравнению с

лицами без АСБ. При РА подобных различий получено не было, хотя для них этот уровень был и так повышен за счет воспалительной активности.

На следующем этапе проведен регрессионный анализ с пошаговым включением исследованных факторов с использованием статистики Вальда (таблица 42). При РА полученная модель приводила к значению 85,3 % в корректном классе. Показатели сводки для модели были следующие: -2Log правдоподобие – 146,53, R квадрат Кокса и Снелла – 0,388, R квадрат Нэйджелкерка – 0,559.

Таблица 42 – Анализ факторов, влияющих на формирование атеросклеротической бляшки при ревматоидном артрите (логистическая регрессия)

Параметры	B	SE	p	Exp(B)	95 % CI для Exp(B)
Возраст, лет	0,123	0,028	< 0,001	1,131	1,071–1,194
Артериальная гипертензия, 0 – нет, 1 – есть	3,114	0,743	< 0,001	22,521	5,245–96,700
Курение, 0 – нет, 1 – есть	2,167	0,564	< 0,001	8,735	2,893–26,372
РФ-позитивность, 0 – нет, 1 – есть	1,674	0,806	0,038	5,333	1,100–25,866
<i>TNFA C-863A</i> 0 – <i>TNFA -863CC</i> , 1 – <i>TNFA -863CA + TNFA -863AA</i>	1,338	0,477	0,005	3,810	1,495–9,714
ИМТ, кг/м ²	–0,098	0,042	0,019	0,906	0,835–0,984
Константа	–10,562	2,510	—	—	—

На формирование АСБ влияли такие традиционные факторы риска как АГ, курение, возраст. Носители мутантного аллеля *A* в точке *TNFA C-863A* значимо чаще имели АСБ, по сравнению с гомозиготами по дикому аллелю *C*. После

коррекции на перечисленные факторы свою значимость показало изменение ИМТ. Интересно отметить, что при увеличении ИМТ частота встречаемости АСБ уменьшалась. Из РА-ассоциированных факторов единственным значимым была РФ-позитивность – пациенты серопозитивные по РФ чаще имели АСБ.

На основании предсказанных вероятностей построена ROC-кривая (рисунок 5). Площадь под кривой (AUC) составила 0,900 (ДИ 0,857–0,942, $p < 0,001$), что отражает высокое качество классификатора. Стандартная ошибка AUC была равна 0,022. Оптимальные показатели чувствительности и специфичности были определены с помощью индекса Юдена и составили 79,7 % и 87,5 % при значении точки отсечения, разделяющей больных на 2 группы, 0,378.

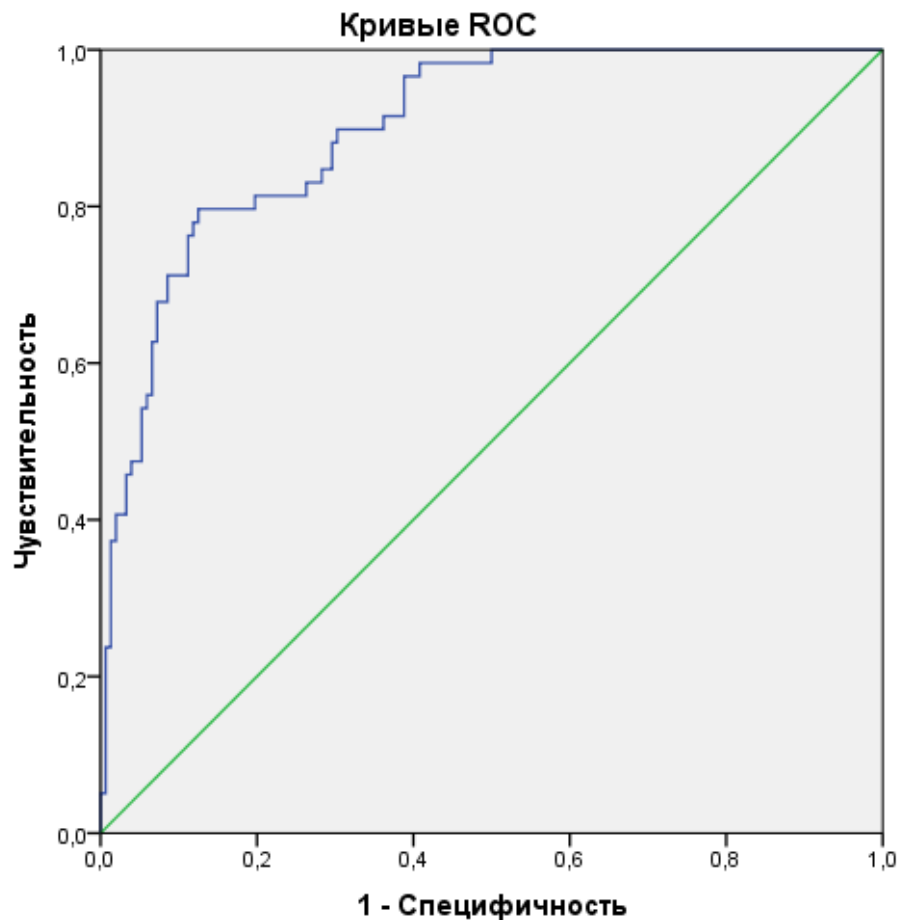


Рисунок 5 – ROC-кривая для модели, предсказывающей наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите

В результате комплексного анализа выделены как традиционные ФР (возраст, АГ, курение, ИМТ), так и «нетрадиционные» (РФ-позитивность), в том числе иммуногенетические (носительство мутантного аллеля *TNFA* -863A) факторы, ассоциированные с атеросклеротическим поражением каротидных артерий. Для величины КИМ основным статистически значимым факторов был возраст, однако включение иммуногенетических параметров несколько улучшало значимость модели.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Показатели заболеваемости и смертности от ССЗ в России превосходят общемировые, и этому уделяется повышенное внимание. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2012–2013 гг. показало высокую распространенность избыточной массы тела, нарушений липидного профиля, и других ФР в российской популяции, что способствует поддержанию заболеваемости на высоком уровне. Тем не менее, в 2014 году в РФ впервые отмечено долгожданное снижение заболеваемости ССЗ на 1,88 % по сравнению с 2013 годом, а 2015 год был объявлен годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

В последние годы в зарубежной литературе появляются работы [52], демонстрирующие снижение сердечно-сосудистой смертности среди больных РА вплоть до общепопуляционного, что, вероятно, можно объяснить значительным прогрессом в выявлении РА и тщательном контроле над его активностью уже на ранних стадиях. Тем не менее, в большинстве исследований показано увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных РА по сравнению с популяцией. Стандартные шкалы ССР, при этом, недостаточно эффективно выявляют пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 40,3 % случаев летальность при РА была связана с ССЗ, при этом кардиоваскулярные осложнения возникали у лиц с низким и умеренным ССР. Это обуславливает необходимость проведения исследований на каждой конкретной популяции для выделения значимых факторов риска. Так, в исследовании РЕМАРКА показана высокая частота встречаемости АГ (62 %), ДЛП (74 %), избыточной массы тела (54 %) у больных РА [39]. Частота курения была 22 %, СД 2 типа – 7 %, ИБС – 16 %. Нами получены сопоставимые данные. Артериальная гипертензия встречалась в 62,3 % случаев, СД 2 типа – у 5,7 % больных РА, курение – в 19 % случаев. Необходимо отметить половые различия в частоте курения. Мужчины с РА демонстрировали большую приверженность к курению по сравнению с женщинами (23 человека

(74,2 %) против 18 (9,9 %), $p < 0,001$), при этом частота встречаемости АГ, СД у них не различалась. Полученные данные несколько расходятся с мировыми литературными данными [79], согласно которым мужчины чаще имели АГ (45,7 % против 40,4 % у женщин), а женщины курили в 47,1 % случаев. При этом данные о распространенности СД были сопоставимы и не различались у представителей различных полов.

Литературные данные о распространенности ДЛП при РА и о показателях липидного профиля противоречивы. Тем не менее, полученные в данном исследовании результаты согласуются с тем, что больные РА имеют более низкие уровни ХС ЛПНП, ХС ЛПВП по сравнению с контролем [33], а дислипидемия обнаруживалась реже – у 42,5 % больных, по сравнению с 74 % в исследовании РЕМАРКА. В исследовании РЕМАРКА больные РА имели более высокие показатели проатерогенных фракций липидов и низкие значения ХС ЛПВП. Так, уровень ОХС больше 5 ммоль/л имели 66 % больных против 50,7 % в данной работе, уровень ХС ЛПНП больше 3 ммоль/л – у 67 % против 55,3 %, соответственно, а уровень ХС ЛПВП меньше 1,0 ммоль/л для мужчин и меньше 1,2 ммоль/л для женщин – у 28 % против 19,8 %, соответственно. Выявленные различия, вероятно, связаны с особенностями отбора пациентов: в настоящей работе больные уже получали базисную противовоспалительную терапию и имели сравнительно низкие показатели активности РА. Согласно обновленным рекомендациям EULAR оценка факторов сердечно-сосудистого риска должна производиться не реже 1 раза в 5 лет. Однако, зачастую этому не уделяется достаточно внимания. В исследовании 2018 года [80] показано, что оценка показателей липидного профиля была выполнена у 72 % пациентов, что отражает недостаточную настороженность специалистов в оценке ССР у больных РА. В этом же исследовании продемонстрирован положительный эффект взаимодействия врачей различных специальностей, когда после проведенного напоминания скрининг ССР был проведен уже у 88 % лиц. У лиц моложе 45 лет распространенность нарушений липидного спектра была продемонстрирована в недавнем популяционном исследовании [7]. В этой возрастной категории

преобладали лица женского пола с РА. Гипертриглицеридемия выявлена у 4 (10,3 %) женщин, что сопоставимо с популяционными значениями (9,7 %); увеличение ХС ЛПНП – у 14 (35,9 %) женщин против 56 % в популяции; уменьшение ХС ЛПВП – у 8 (20,5 %) женщин против 25,9 % в популяции. В молодом возрасте (до 45 лет) ожирение встречалось у 5 женщин (12,8 %) из 39, что сопоставимо с популяционным значением 16,2 %.

Изменения свертывающей системы крови могут играть не только в формировании атеротромбоза, но и в развитии атеросклеротического поражения в рамках перекрестных взаимодействий между воспалением и системой свертывания [90]. Полученные нами данные свидетельствуют о течении гиперкоагуляционного синдрома, предрасполагающего к формированию сердечно-сосудистых осложнений.

Наследственность оказывает значительное влияние на особенности течения атеросклероза. Раннее наступление сердечно-сосудистого события у родственников связывают с повышенным ССР. Внесение в рискметры константного генетического параметра представляется перспективным для раннего выделения групп риска. Особое внимание, при этом, стоит уделить значащим полиморфизмам в регуляторных областях генов, участвующих в регуляции иммунного ответа, к которым относят гены цитокинов, матриксных металлопротеиназ и др. Нами обнаружено протективное влияние генотипов *IL1 -31TT*, *IL10 -1082AA*, *IL10 -592CC*, *MMP3 -1171 6A6A* на развитие РА и ассоциацию генотипов *IL1 -31CC*, *IL10 -1082GG*, *IL10 -592 CA*, *VEGF +936 CT*, *MMP3 -1171 5A5A* со встречаемостью РА. Для SNPs гена *TNFA* не выявлено статистически значимых межгрупповых различий, в отличие от предшествующих результатов, полученных при исследовании населения Западной Сибири [80]. В отличие от предыдущих работ достоверных отличий во встречаемости различных аллелей гена *TNFA* по полиморфным точкам *C-863A*, *TNFA G-308A*, *TNFA G-238A* получено не было. Анализ полиморфизма гена *IL1* в позиции *-31* показал статистически значимое преобладание гомозиготного варианта *CC* в группе пациентов с РА (20,28 % против 13,31 %; OR 1,657; 95 % ДИ 1,052–2,609) с

соответствующим уменьшением встречаемости варианта *TT* (28,30 % против 40,23 %; ОШ 0,587; 95 % ДИ 0,406–0,846) по сравнению со здоровыми.

Частота встречаемости полиморфизма гена *MMP2* в точке –1306 отличалась от литературных данных и была одинаковой у больных РА и здоровых. В случае пациентов с РА имела ассоциация с возрастом дебюта заболевания – у гетерозигот *MMP2* – 1306CT возраст дебюта РА меньше (43 года [29; 54] против 48 [35; 58], $p = 0,026$), чем у гомозигот. При этом чаще встречались РУ (у 18 (26,9 %) человек против 21 (14,6 %), $p = 0,032$). В нашей работе подтверждено наличие влияния мутации *MMP2 C – 1306T* на уровень продукта данного гена в сыворотке крови. Лица с минорным аллелем демонстрировали более низкие значения *MMP2* в крови.

Распределение полиморфизма *MMP3 5A -1171 6A* соответствовало литературным данным [94] и ранее связывалось со снижением транскрипционной активности гена и меньшей частотой осложнений при РА. В нашем же исследовании получены данные о том, что при отсутствии мутации в этой точке реже встречались внесуставные проявления (у 17 (27,4 %) против 63 (42,0 %), $p = 0,046$), в частности, РУ (у 6 (9,7 %) против 33 (22,0 %), $p = 0,035$). В мировой литературе существуют противоположные результаты относительно встречаемости мутаций в этой точке и их ассоциаций с клинической картиной РА. Например, в исследовании Scherer S. с соавт [95] наоборот выявлено преобладание генотипа *MMP3 -1171 6A6A* у пациентов с РА, при этом у них реже встречались внесуставные проявления.

Литературные данные о распространенности АСБ у больных РА достаточно разнородны. Так, в японской популяции описано 43 % пациентов с АСБ [151], а в итальянской популяции – 16 % [135]. Однако в метаанализе исследований, проведенных на той же итальянской популяции выявлена встречаемость АСБ на уровне 32,7 % [136]. В нашей работе больных, которые имели АСБ, было 27,8 %. В исследовании РЕМАРКА частота атеросклеротического поражения БЦА 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 %. С учетом того, что утолщение КИМ сильно коррелирует с возрастом, было принято решение отдельно оценивать встречаемость АСБ и утолщение КИМ. У 185 пациентов без АСБ (153 пациента с РА и 32 – с ОА) проводилась оценка ТКИМ. Наибольшую корреляционную связь с величиной ТКИМ продемонстрировал возраст, однако имелись и другие, менее значимые взаимодействия, влияние которых в основном нивелировалось после коррекции на возраст. Эти данные позволяют предполагать, что для молодых лиц предпочтительно использовать поло-возрастные ультразвуковые критерии, разработанные для конкретной популяции.

Для РА проводились сравнения существующих рискометров, которые демонстрируют различные уровни информативности в разных странах [46, 114]. Основными изучаемыми шкалами в них выступают следующие – SCORE, фрамингемская шкала, шкала Рейнольдса, QRISKII. Интересно и то, что специально разработанные для больных РА шкалы, например, рискометр ERS-RA, не показали преимуществ по сравнению со шкалами для общей популяции [128]. В нашем исследовании различий между больными РА и контрольной группой по уровню расчетного ССР получено не было ни расчете по шкале SCORE (1,50 [0,61; 2,78] против 1,38 [0,81; 3,82], $p = 0,45$), в том числе шкале SCORE с применением модифицирующего индекса $\times 1,5$ (2,24 [0,92; 4,17] против 1,38 [0,81; 3,82], $p = 0,37$), ни по фрамингемской шкале (2,5 [0,6; 4,8] против 3,0 [1,7; 4,2], $p = 0,16$). При включении в анализ результатов УЗДГ БЦА выявлены следующие закономерности. В группе пациентов, которым вычислялся индекс SCORE, найдено 24 АСБ (19,8 %) у больных РА и 5 АСБ (20,8 %) при ОА, а при расчете по фрамингемской шкале АСБ найдены у 33 больных РА (20,4 %) и у 6 человек с ОА (20,7 %). Для расчета по фрамингемской шкале используется более широкий возрастной диапазон, однако доля пациентов с АСБ не изменилась. Интересны следующие результаты. АСБ были найдены преимущественно при умеренном и высоком ССР по SCORE $\times 1,5$, и не обнаруживались при очень высоком расчетном риске. Больные без АСБ в большем проценте случаев отнесены к группе низкого/умеренного риска по

$\text{SCORE} \times 1,5 = 85,3 \%$ (84,5 % для РА и 89,5 % для ОА), что отражает достаточно хорошую чувствительность шкалы в плане выявления группы низкого риска. С другой стороны, среди пациентов с АСБ увеличение риска выявлено в 31,0 % (33,4 % при РА и 20,0 % при ОА) случаев, что отражает довольно низкую специфичность. Расчет по фрамингемской шкале показал иные результаты. Больные РА и ОА без АСБ в большем проценте случаев отнесены к группе низкого/умеренного риска по фрамингемской шкале – 98,0 % (99,2 % при РА и 91,3 % при ОА), что отражает хорошую чувствительность шкалы в плане выявления группы с невысоким ССР. С другой стороны, среди пациентов с АСБ увеличение риска выявлено лишь в 7,9 % (9,4 % при РА и 0 % при ОА), случаев, что отражает очень низкую специфичность.

Приведенные выше данные обуславливают необходимость поиска других моделей, позволяющих более точно определять ССР. В нашей работе на основании многофакторного анализа произведен поиск наиболее значимых факторов, ассоциированных с атеросклеротическим поражением БЦА, объективным маркером высокого сердечно-сосудистого риска. На формирование АСБ влияли такие традиционные факторы риска как АГ, курение, возраст. Носители мутантного аллеля *A* в точке *TNFA C-863A* значимо чаще имели АСБ, по сравнению с гомозиготами по дикому аллелю *C*. Из РА-ассоциированных факторов единственным значимым было РФ-позитивность – пациенты, серопозитивные по РФ, чаще имели АСБ. Полученные результаты соотносятся с данными международного исследования, проанализировавшего влияние различных факторов на формирование сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА [79]. Таки образом, важность комплексного изучения молекулярно-генетических маркеров и клинических особенностей ревматоидного артрита не вызывает сомнений. Перспективным является создание соответствующих рискометров, в которых важную роль будут играть константные генетические маркеры, позволяющие на раннем этапе выделять группы больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило отличия в распространенности курения у мужчин и женщин, АГ, СД, ИБС, ожирению по сравнению с мировыми исследованиями и сопоставимые результаты с исследованием РЕМАРКА, что подтверждает важность изучения встречаемости традиционных факторов риска для конкретной страны.

Исследованная группа с РА демонстрировала ранее известное снижение ХС ЛПВП, ассоциированное с активностью заболевания. Выявленные различия носили половые особенности. Пациенты, принимающие статины, демонстрировали более благоприятные значения липидного спектра, при этом приверженность к терапии статинами была низкая, что обусловлено недостаточной комплаентностью на фоне употребления большого количества лекарственных средств.

Изменения показателей свертывающей системы крови тесно зависели от активности воспаления. Так, при РА отмечена статистически значимая связь средней силы маркеров воспалительной активности (СОЭ, СРБ, тромбоцитов) со всеми параметрами коагулограммы, за исключением АПТВ. Это характеризует проатерогенную направленность воспалительного состояния при РА. При этом значимых связей с традиционными факторами кардиоваскулярного риска получено не было.

При исследовании распространенности атеросклеротического поражения БЦА выявлено, что частота встречаемости АСБ достоверно не отличалась у больных РА и ОА (27,8 % против 27,3 %, соответственно), несмотря на различия в возрастном составе пациентов. У пациентов без АСБ были отмечены более низкие значения ТКИМ в группе с РА по сравнению с ОА ($p = 0,002$), что связано с особенностями возрастного состава групп. Наличие атеросклеротического поражения БЦА сильно коррелировало с возрастом и полом, что известно из предшествующих работ и подтверждено в данном исследовании. Пациенты с АСБ были значимо старше (медиана возраста 65 [59; 70] лет против 59 [53; 64] лет).

Так, среди 43 больных РА моложе 45 лет только у одного мужчины в возрасте 41 года выявлена АСБ. После исключения пациентов моложе 45 лет в группе РА отмечена большая частота АСБ (34,3 % против 27,3 %). Поскольку величина ТКИМ значимо коррелировала с возрастом, применение поло-возрастных УЗ-критериев нивелировало различия между группами больных РА и ОА. При исследовании сердца с помощью УЗДГ достоверных межгрупповых различий не выявлено.

С целью выделения наиболее значимых факторов, ассоциированных с высоким сердечно-сосудистым риском, проведен комплексный анализ изучаемых показателей. Проанализирована информативность шкал риска SCORE (в том числе относительной шкалы SCORE для лиц моложе 40 лет и применение модифицирующего коэффициента 1,5 у лиц с РА). В группе пациентов, которым вычислялся индекс SCORE, найдено 5 АСБ при ДОА и 24 – при РА. АСБ были найдены преимущественно при умеренном и высоком ССР, и не обнаруживались при очень высоком расчетном риске. У пациентов с низким ССР частота встречаемости АСБ была достаточно низкой, а у пациентов моложе 40 лет АСБ совсем не обнаруживались. Пациенты без АСБ в большем проценте случаев отнесены к группе низкого/умеренного риска – 85,3 % (84,5 % для РА и 89,5 % для ОА), что отражает достаточно хорошую чувствительность шкалы в плане выявления группы низкого риска. С другой стороны, среди пациентов с АСБ увеличение риска выявлено в 31,0 % (33,3 % при РА и 20,0 % при ОА) случаев, что отражает довольно низкую специфичность. При включении пациентов с заведомо высоким и очень высоким риском (которым индекс SCORE не рассчитывается) дополнительно обнаружено 59 пациентов с АСБ. В группе пациентов, которым уровень ССР вычислялся по фрамингемской шкале, АСБ найдены у 6 человек с ОА и у 33 – с РА (в анализ включены 32 пациента, поскольку у одного отсутствовала полная информация для расчета ССР). Больные РА и ОА без АСБ в большем проценте случаев отнесены к группе низкого/умеренного риска – 98,0 % (99,2 % при РА и 91,3 % при ОА), что отражает хорошую чувствительность шкалы в плане выявления группы с невысоким ССР. С другой стороны, среди пациентов с АСБ увеличение риска

выявлено лишь в 7,9 % (9,4 % при РА и 0 % при ОА), случаев, что отражает очень низкую специфичность.

Проанализирована встречаемость отдельных полиморфизмов генов цитокинов, матриксных металлопротеиназ, фактора роста сосудистого эндотелия и эндотелиальной NO-синтазы. Для полиморфизмов *IL6 G-174C*, *IL10 C-592A*, *VEGFA C+936T*, *MMP2 C-1306T* в группе РА выявлено отклонение от равновесия Харди – Вайнберга. В отличие от предыдущих работ достоверных отличий во встречаемости различных аллелей гена *TNFA* по полиморфным точкам *C-863A*, *TNFA G-308A*, *TNFA G-238A* получено не было. Обнаружены отдельные генотипы, чаще встречающиеся при РА, что может свидетельствовать о их вкладе в предрасположенность к аутоиммунному воспалению. Значимых влияний на выработку соответствующих продуктов генов получено не было, за исключением *MMP2*. Выявлено статистическое значимое уменьшение концентрации *MMP-2* в сыворотке крови больных РА – носителей генотипа *MMP2 -1306TT* по сравнению с носителями *MMP2 -1306CT* и *MMP2 -1306CC* (187,6 нг/мл [158,9; 196,3] против 217,0 нг/мл [179,7; 252,2]; $p = 0,039$).

На основании полученных данных выполнен регрессионный анализ. При РА полученная модель приводила к значению 85,3 % в корректном классе для выявления АСБ. Модель включала в себя возраст, АГ, курение, ИМТ, серопозитивность по РФ, носительство мутантного аллеля *TNF -863A*. Для величины ТКИМ выявлено преобладающее влияние возраста. Анализ показал более сильную ассоциацию величины ТКИМ с индексом фрамингемской шкалы по сравнению с индексом SCORE у больных РА. Для больных ОА значимых корреляционных взаимосвязей получено не было. Аналогично, для лиц моложе 40 лет ни один из критериев не показал значимых различий.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательной работы с пациентами ревматологического профиля для выявления и коррекции факторов кардиоваскулярного риска. Остаются актуальными исследования, направленные на изучения встречаемости факторов ССР в различных популяциях с целью своевременной профилактики.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у больных РА характеризуются высокой частотой встречаемости артериальной гипертензии (62,3 % больных), дислипидемии (42,5 %), избыточной массы тела (60,2 %), мужского курения (74,2 % против 9,9 % у женщин), низкой приверженностью к терапии статинами при наличии показаний, а также наличием «нетрадиционных» факторов риска (наличие гиперкоагуляционного синдрома, ассоциированного с воспалительной активностью при РА).

2. Частота встречаемости атеросклеротической бляшки в каротидных артериях у больных РА составляет 27,8 % (при дополнительном учете утолщения комплекса интима-медиа – 62,7 %), и выраженно ассоциирована с возрастом и полом, что обуславливает актуальность применения половозрастных критериев ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий.

3. Носительство аллеля А в полиморфной позиции *TNFA C-863A* ассоциировано с большей частотой встречаемости АСБ – 39,1 % пациентов против 23,0 %. Полиморфизм *MMP9 C-1562T* связан с распространенностью АСБ (СС – у 28,0 %, СТ – 21,8 %, ТТ – 71,4 %, $p = 0,022$), при этом АСБ у гомозигот *MMP9 -1562TT* имели стенозирующий характер.

4. Выявлены ассоциации различных генотипов *TNFA G-308A*, *TNFA C-863A*, *TNFA G-238A*, *IL6 G-174C*, *VEGFA C-2578A*, *MMP3 5A-1171 6A*, *MMP9 C-1562T*, *IL1B T-31C*, *IL10 C-592A*, *IL10 A-1082G*, *MMP2 C-1306T*, *NOS3 C-786T* с особенностями течения РА и факторами сердечно-сосудистого риска.

5. Применение многофакторной модели позволило выделить основные факторы, ассоциированные с формированием атеросклеротической бляшки у больных РА: возраст ($B = 0,123$), артериальная гипертензия ($B = 3,114$), факт курения ($B = 2,167$), величина индекса массы тела ($B = -0,09$), серопозитивность по ревматоидному фактору ($B = 1,674$), носительство мутантного аллеля *TNF -863A* ($B = 1,338$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ревматоидным артритом необходимы тщательное выявление коррекция традиционных и «нетрадиционных» факторов риска, проведение обучения для повышения комплаентности с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений и приверженности к контролю над показателями липидного профиля.

2. Пациентам, серопозитивным по РФ и носителям мутантного аллеля *TNF* -863A, рекомендуется более тщательное динамическое наблюдение с выполнением УЗДГ БЦА для выявления атеросклеротического поражения.

3. У молодых больных РА оправдано применение половозрастных ультразвуковых критериев для определения утолщения комплекса интима-медиа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
АС	атеросклероз
АСБ	атеросклеротическая бляшка
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВТ	базисная противовоспалительная терапия
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГКС	глюкокортикостероиды
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДЛП	дислипидемия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
КИМ	комплекс интима-медиа
ОА	остеоартрит
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОСА	общая сонная артерия
ОХС	общий холестерин
РА	ревматоидный артрит
РУ	ревматоидные узелки
РФ	ревматоидный фактор
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД	систолическое артериальное давление
СД 2 типа	сахарный диабет 2 типа

СН	стенокардия напряжения
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССР	сердечно-сосудистый риск
ТГ	триглицериды
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
ТФР	традиционные факторы риска
ФР	факторы риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС	холестерин
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
DAS28	счет активности болезни для 28 суставов
HAQ	опросник качества жизни
<i>IL</i>	интерлейкин
MMPs	матриксные металлопротеиназы
SNPs	однонуклеотидные полиморфизмы
TNF- α	фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α)
VEGF	фактор роста сосудистого эндотелия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ структуры летальных исходов и причин смерти при ревматических заболеваниях в г. Москве / А. Б. Демина [et al.] // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – Р. 25–31.
2. И. Е. Чазова Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Аналитический вестник. – 2015. – Vol. 44, № 597. – Р. 4–9.
3. Каратеев. Д. Е. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, А. М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – Р. 84–86.
4. Кардиоваскулярная профилактика // Приложение № 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – Vol. 10, № 6. – Р. 1–64.
5. Коненков, В. И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В. И. Коненков, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2003. – Vol. 5, № 1-2. – Р. 11–28.
6. Попкова, Т. В. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Vol. 54, № 2. – Р. 122–128.
7. Распространенность компонентов метаболического синдрома у молодых лиц / М. И. Воевода [et al.] // Атеросклероз. – 2015. – Vol. 11, № 4. – Р. 56–61.
8. Ревматоидный артрит у пожилых пациентов / Т. А. Раскина [et al.] // Современная ревматология. – 2017. – Vol. 11, № 1. – Р. 33–37.
9. Связь каротидного атеросклероза с полиморфизмом 5А/6А гена матричной металлопротеиназы-3 / Е. В. Маздорова [et al.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Vol. 30, № 6. – Р. 46–51.
10. Шевела, Е. Я Фенотипические и функциональные особенности М2-подобных макрофагов человека // Бюллетень сибирского отделения Российской

академии медицинских наук. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 18–24.

11. Шевченко, А. В. Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний : дисс. ... д-ра биол. наук : 14.03.09 / Шевченко Алла Владимировна ; Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии. – Новосибирск., 2015. – P. 441.

12. Шевченко, А. В. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF α европеоидного населения Западной Сибири / А. В. Шевченко // Иммунология. – 2010. – № 4. – P. 176–181.

13. Шевченко, А. В. Полиморфизмы C-2578A и C+936T гена VEGF среди мужчин европеоидного происхождения с коронарными осложнениями атеросклероза / А. В. Шевченко, В. И. Коненков, А. М. Караськов // Иммунология. – 2013. – № 3. – P. 144–148.

14. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels / W. Renner [et al.] // J. Vasc. Res. – 2000. – Vol. 37, № 6. P. 443–448.

15. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population / K. Shimane [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, № 3. – P. 377–383.

16. A test in context: High-sensitivity C-reactive protein / P. M. Ridker // J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier. – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 712–723.

17. A variant in the osteoprotegerin gene is associated with coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: Results from a candidate gene study / C. P. Chung [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 3885–3894.

18. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics / J. T. Giles [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62, № 11. – P. 3173–3182.

19. Allele-specific quantification of TNFA transcripts in rheumatoid arthritis / B. M. Brinkman [et al.] // Hum. Genet. – 1996. – Vol. 97, № 6. – P. 813–818.

20. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors /

- E. A. Carswell [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1975. – Vol. 72, № 9. – P. 3666–3670.
21. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter / D. M. Turner [et al.] // Eur. J. Immunogenet. – 1997. – Vol. 24, № 1. – P. 1–8.
 22. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: Comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis / T. J. M. Smeets [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62, № 7. – P. 635–638.
 23. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis / P. Szodoray [et al.] // Autoimmun. Rev. Elsevier B.V. – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 140–143.
 24. Association Between Atrial, Ventricular and Vascular Morphofunctional Alterations in Rheumatoid Arthritis / A. Maloberti [et al.] // High Blood Press. Cardiovasc. Prev. – 2018. – № 1. – P. 97–104.
 25. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure / Ä. Mantel [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69, № 10. – P. 1275–1285.
 26. Association between TNF-alpha rs1800629 polymorphism and the risk of myocardial infarction: A meta-analysis / J. Hua [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 1–10.
 27. Association of chemokine CXC ligand 12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register: Table?1 / I. Ibrahim [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, № 11. – P. 2099–2102.
 28. Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response / S. Viatte [et al.] // JAMA. – 2015. – Vol. 313, № 16. – P. 1645.
 29. Association of longevity with TNF- α G308A and IL-6 G174C polymorphic inflammatory biomarkers in Caucasians: a meta-analysis / G.-Z. Wei [et al.] // Z. Gerontol. Geriatr. – 2016. – Vol. 49, № 8. – P. 706–713.

30. Associations between APOE Genotypes and Disease Susceptibility, Joint Damage and Lipid Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis / M. T. Maehlen [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 1–8.
31. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages / A. B. Reiss [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58, № 12. – P. 3675–3683.
32. Bäck, M. Matrix Metalloproteinases in Atherothrombosis / M. Bäck, D. F. J. Ketelhuth, S. Agewall // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 52, № 5. – P. 410–428.
33. Bag-Ozbek, A. Inflammation, adiposity, and atherogenic dyslipidemia in rheumatoid arthritis: is there a paradoxical relationship? / A. Bag-Ozbek, J. T. Giles // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 497.
34. Baka, Z. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together / Z. Baka, E. Buzás, G. Nagy // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 238.
35. Buring, J. E. Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women / J. E. Buring, N. R. Cook // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 6. – P. 611–620.
36. Candidate SNP markers of gender-biased autoimmune complications of monogenic diseases are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters / M. P. Ponomarenko [et al.] // Front. Immunol. – 2016. – Vol. 7, № APR. – P. 1–16.
37. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study / H. Maradit-Kremers [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 3. – P. 722–732.
38. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. R30.
39. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the remarca study: preliminary data / D. S. Novikova [et al.] // Rheumatol. Sci. Pract. – 2015. – № 1. – P. 24.
40. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers / R. López-Mejías [et al.] //

Autoimmun. Rev. – 2016. – Vol. 15, № 11. – P. 1013–1030.

41. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / A. Corrales [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1764–1770.

42. Carmeliet, P. Molecular Mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R. K. Jain // *Nature*. – 2011. – Vol. 473, № 7347. – P. 298–307.

43. Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0174656.

44. Choy E. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions / E. Choy, N. Sattar // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 4. – P. 460–469.

45. Cobb S., Anderson F., Bauer W. Length of Life and Cause of Death in Rheumatoid Arthritis // *N. Engl. J. Med.* 1953. Vol. 249, № 14. P. 553–556.

46. Comparison of cardiovascular risk algorithms in patients with vs without rheumatoid arthritis and the role of C-reactive protein in predicting cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis / E. Alemao [et al.] // *Rheumatol. (United Kingdom)*. – 2017. – Vol. 56, № 5. – P. 777–786.

47. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 20. – P. 1557–1565.

48. Coronary artery disease is more severe in older persons with rheumatoid arthritis than in older persons without rheumatoid arthritis / K. Yalamanchili [et al.] // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 14, № 2. – P. 55–56.

49. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds risk score for men / P. M. Ridker [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 22. – P. 2243–2251.

50. Cyclic adenosine monophosphate-responsive elements are involved in the transcriptional activation of the human IL-10 gene in monocytic cells / C. Platzner [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 29, № 10. – P. 3098–3104.
51. 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.
52. Decreased Cardiovascular Mortality in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis (RA) in Recent Years: Dawn of a New Era in Cardiovascular Disease in RA? / E. Myasoedova [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 44, № 6. – P. 732–739.
53. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / M. C. Aubry [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34, № Canada PT-Comparative Study PT-Journal Article PT-Research Support, N.I.H., Extramural LG-English DC-20070504 OVID MEDLINE UP 20151216. – P. 937–942.
54. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study / M. J. L. Peters [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61, № 11. – P. 1571–1579.
55. Dushkin, M. I. Integration of signaling pathways for regulation of lipid metabolism and inflammatory response / M. I. Dushkin, E. N. Kudinova, Y. S. Shvarts // *Cytokines Inflamm. Санкт-Петербург : Издательство “Цитокины и воспаление”.* – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 18–25.
56. Effects of a 12-week cardiovascular rehabilitation programme on systemic inflammation and traditional coronary artery disease risk factors in patients with rheumatoid arthritis (CARDIA trial): a randomised controlled trial / S. Heinze-Milne [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 12. – P. e018540.
57. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis / G. Kerekes [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 28, № 6. – P. 705–710.
58. Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / B. Rüger [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, № 7. – P. 2157–2166.

59. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project / R. M. Conroy [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, № 11. – P. 987–1003.
60. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R. Agca [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 1. – P. 17–28.
61. Expansion of unusual CD4⁺ T cells in severe rheumatoid arthritis / P. B. Martens [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40, № 6. – P. 1106–1114.
62. Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis / C. Baerwald [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 71, № 10. – P. 841–849.
63. Feldmann, M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F. M. Brennan, R. N. Maini // *Annu. Rev. Immunol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 397–440.
64. Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men / J. D. Berry [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154, № 1. – P. 80–86.
65. Full, L. E. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / L. E. Full, C. Ruisanchez, C. Monaco // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 217.
66. Gene IL6 G(-174)C and gene IL10 G(-1082)A polymorphisms are associated with unfavourable outcomes in patients with acute coronary syndrome / K. A. Blagodatskikh [et al.] // *Mol. Biol. (Mosk).* – 2010. – Vol. 44, № 5. – P. 839–846.
67. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10 / H. D. Shin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 97, № 26. – P. 14467–14472.
68. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study / J. M. Davis [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 3. – P. 820–830.
69. Guzik, T. J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T. J. Guzik, R. Korb, T. Adamek-Guzik // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2003.

– Vol. 54, № 4. – P. 469–487.

70. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 16. – P. 1685–1695.

71. Heart Rate Variability and Progression of Coronary Atherosclerosis / H. V. Huikuri [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19, № 8. – P. 1979–1985.

72. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / I. D. del Rincón [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 12. – P. 2737–2745.

73. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study / H. M. Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 8. – P. 2268–2274.

74. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32, № 7. – P. 1219–1223.

75. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: A resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier Inc.* – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 397–408.

76. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: Structure, homology and chromosomal localization / G. E. Nedwin [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1985. – Vol. 13, № 17. – P. 6361–6373.

77. Hypercoagulable state is associated with NF-kappa B activation and increased inflammatory factors in patients with rheumatoid arthritis / P. Zhang [et al.] // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 364–368.

78. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study / J. A. Aviña-Zubieta [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52, № 1. – P. 68–75.

79. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 77,

№ 0. – P. 1–7.

80. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care / J. M. Weijers [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77, № 4. – P. 480–483.

81. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis / S. P. Sivalingam [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2007. – Vol. 36, № 2. – P. 96–99.

82. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Relationship to disease duration and cardiovascular risk factors / C. P. Chung [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 10. – P. 3045–3053.

83. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 402–411.

84. Influence of interleukin-4 gene polymorphisms and interleukin-4 serum level on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population / Y. M. Hussein [et al.] // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 61, № 3. – P. 849–855.

85. Integrative analysis of genome-wide association studies and gene expression analysis identifies pathways associated with rheumatoid arthritis / M. Zhang [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 8. – P. 8580–8589.

86. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and their protein production in peritoneal fluid in patients with endometriosis / X. Zhang [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 135–140.

87. Interleukin-6 gene-174 promoter polymorphism is associated with endothelial dysfunction but not with disease susceptibility in patients with rheumatoid arthritis / R. Palomino-Morales [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – Vol. 27, № 6. – P. 964–970.

88. Is the IL-10 promoter polymorphism at position -592 associated with immune system-related diseases? / M. N. Karimabad [et al.] // *Inflammation.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 35–41.

89. Khokha, R. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity / R. Khokha, A. Murthy, A. Weiss // *Nat. Rev. Immunol.* Nature Publishing Group. – 2013. – Vol. 13, № 9. – P. 649–665.
90. Koch, M. The hemostatic system as a regulator of inflammation in atherosclerosis / M. Koch, A. Zerneck // *IUBMB Life.* – 2014. – Vol. 66, № 11. – P. 735–744.
91. Kroeger, K. M. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription / K. M. Kroeger, K. S. Carville, L. J. Abraham // *Mol. Immunol.* – 1997. – Vol. 34, № 5. – P. 391–399.
92. Libby, P. History of Discovery : Inflammation in Atherosclerosis / P. Libby // *Arter. Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 2045–2051.
93. Linkage map of the human major histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes / M. C. Carroll [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1987. – Vol. 84, № 23. – P. 8535–8539.
94. Matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 gene polymorphisms in women with rheumatoid arthritis / A. V. Shevchenko [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2015. – Vol. 87, № 12. – P. 36.
95. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis / S. Scherer [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 369–373.
96. Mechanisms of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: lessons from animal studies / P. Totson [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. R22.
97. Mechanisms of plaque formation and rupture / J. F. Bentzon [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, № 12. – P. 1852–1866.
98. Methotrexate and Cardiovascular Protection: Current Evidence and Future Directions / A. A. Mangoni [et al.] // *Clin. Med. Insights Ther.* – 2017. – Vol. 9. – P. 1179559X1774128.
99. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: A study from Jammu region / J. K. Raina [et al.] // *Indian Heart J. Cardiological Society of*

India. – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 421–430.

100. Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis / E. Bryl [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 10. – P. 2996–3003.

101. Monoclonal T-Cell Proliferation and Plaque Instability in Acute Coronary Syndromes / G. Liuzzo [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 25. – P. 2883–2888.

102. Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register / J. H. Humphreys [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2014. – Vol. 66, № 9. – P. 1296–1301.

103. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down / A. De Coux [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 77, № 2. – P. 64–72.

104. Myocardial Perfusion in Rheumatoid Arthritis Patients: Associations with Traditional Risk Factors and Novel Biomarkers / M. Bernardes [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–9.

105. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice / H. Ait-Oufella [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 178–180.

106. New insights to the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis / M. Mahmoudi [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 287–297.

107. Newby, A. C. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation / A. C. Newby // *Matrix Biol. Elsevier B.V.* – 2015. – Vol. 44–46. – P. 157–166.

108. Niu, W. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: Three well-characterized polymorphisms with hypertension / W. Niu, Y. Qi // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. e24266.

109. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / J. Amaya-Amaya [et al.] // *Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 56, № 2-3. – P. 267–286.

110. Pasceri, V. A Tale of Two Diseases: Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis / V. Pasceri, E. T. H. Yeh // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, № 21. – P. 2124–2126.

111. Patrono, C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a

mechanistic and clinical perspective / C. Patrono // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – P. 957–964.

112. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / D. H. Solomon [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, № 12. – P. 1608–1612.

113. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis / F. Y. Azizieh [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2017. – Vol. 37, № 10. – P. 1727–1734.

114. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis / E. E. A. Arts [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 4. – P. 668–674.

115. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis / L. Parma [et al.] // *Eur. J. Pharmacol. Elsevier B.V.* – 2017. – Vol. 816. – P. 107–115.

116. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories / P. W. Wilson [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, № 18. – P. 1837–1847.

117. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 1. – P. 62–68.

118. Prevalence of Traditional Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison with Control Subjects from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / C. P. Chung [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 41, № 4. – P. 535–544.

119. Price, S. J. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene. Role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation / S. J. Price, D. R. Greaves, H. Watkins // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 10. – P. 7549–7558.

120. Primdahl, J. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations / J. Primdahl, J. Clausen, K. Hørslev-Petersen // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1771–1776.

121. Proinflammatory HLA-DRB1*01-haplotype predisposes to ST-elevation

myocardial infarction / R. Paakkanen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 221, № 2. – P. 461–466.

122. Promoter polymorphism (–590, T/C) of interleukin 4 (IL4) gene is associated with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis / H. K. Park [et al.] // *Saudi J. Biol. Sci. King Saud University*. – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 444–449.

123. Prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: the beneficial effect of IL-6 receptor blockade / R. Gualtierotti [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – Vol. 34, № 3. – P. 451–458.

124. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: A test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis / B. M. Everett [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 166, № 2. – P. 199–207.

125. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis / L. Ljung [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 12. – P. 2087–2094.

126. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis: the role of interleukin-6 / E. V. Udachkina [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 86–92.

127. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome / G. Kerekes [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 10, № 11. – P. 691–696.

128. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: A validation analysis of patients from seven countries / C. S. Crowson [et al.] // *Rheumatol. (United Kingdom)*. – 2017. – Vol. 56, № 7. – P. 1102–1110.

129. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies / J. A. Aviña-Zubieta [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59, № 12. – P. 1690–1697.

130. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis / E. V. Udachkina [et al.] // *Mod. Rheumatol. J.* – 2013. – № 3. – P. 25.

131. Ruddle, N. H. Cytotoxic effect of lymphocyte-antigen interaction in delayed hypersensitivity / N. H. Ruddle, B. H. Waksman // *Science*. – 1967. – Vol. 157, № 3792. – P. 1060–1062.

132. Sex- and age-specific reference criteria for the intima-media thickness of carotid arteries in a typical Russian population / S. K. Malyutina [et al.] // *Ultrason. Funct. diagnostics*. – 2015. – № 55. – P. 107b.
133. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, D. Aletaha, I. B. McInnes // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10055. – P. 2023–2038.
134. Suárez, A. IL-10 and TNF α genotypes in SLE / A. Suárez, P. Lpez, C. Gutiérrez // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 1–10.
135. Subclinical atherosclerosis and history of cardiovascular events in Italian patients with rheumatoid arthritis / P. Ruscitti [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 42. – P. e8180.
136. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies / P. Ambrosino [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 113, № 5. – P. 916–930.
137. Tanaka, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. a016295.
138. The effect of rheumatoid arthritis on the risk of cerebrovascular disease and coronary artery disease in young adults / Y. R. Chen [et al.] // *J. Chinese Med. Assoc. Elsevier Ltd*. – 2018. – Vol. 81, № 9. – P. 772–780.
139. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis / L. R. Baghdadi [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 1–18.
140. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis / S. M. Naz [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 4. – P. 985–989.
141. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis / M. S. Chimenti [et al.] // *Cell Death Dis. Nature Publishing Group*. – 2015. – Vol. 6, № 9. – P. e1887.
142. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis / H. A. Elshabrawy [et al.] // *Angiogenesis*. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 433–448.

143. The possibility of using spectral indices of heart rate variability to improve the diagnostic value of cardiovascular autonomic function tests in rheumatoid arthritis patients / A. R. Kiselev [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2015. – Vol. 15, № 6. – P. 510.

144. The tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE): a unique metalloproteinase with highly defined substrate selectivity / M. J. Mohan [et al.] // *Biochemistry.* – 2002. – Vol. 41, № 30. – P. 9462–9469.

145. There is no association between TNF- α gene polymorphisms and the risk of coronary artery heart disease: a meta-analysis / F. Huangfu [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* – 2017. – Vol. 58, № 5. – P. 770–778.

146. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / L. Rodríguez-Rodríguez [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 216, № 1. – P. 125–130.

147. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis / J. F. Boyer [et al.] // *Jt. Bone Spine.* – 2011. – Vol. 78, № 2. – P. 179–183.

148. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 3–15.

149. Treatment with the arginase inhibitor N omega-hydroxy-nor-L-arginine restores endothelial function in rat adjuvant-induced arthritis / C. Prati [et al.] // *Arthritis Res. Ther. BioMed Central Ltd.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. R130.

150. van der Helm-van Mil, A. H. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis / A. H. van der Helm-van Mil, J. Z. Wesoly, T. W. Huizinga // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 17, № 3. – P. 299–304.

151. Variables associated with subclinical atherosclerosis in a cohort of rheumatoid arthritis patients: Sex-specific associations and differential effects of disease activity and age / D. Taverner [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0193690.

152. Vascular endothelial growth factor (VEGF-2578A/C) gene polymorphism in combination with cytokine gene polymorphisms among patients with rheumatoid arthritis / V. I. Konenkov [et al.] // *Rheumatol. Sci. Pract.* – 2013. – № 3. – P. 240.

153. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection / M. Shahbazi [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 260–264.

154. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review / A. Sandoo [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2011. – Vol. 50, № 11. – P. 2125–2139.

155. Ye, S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases / S. Ye // Matrix Biol. – 2000. – Vol. 19, № 7. – P. 623–629.

156. Zeller, I. Macrophage Functions in Atherosclerosis / I. Zeller, S. Srivastava // Circ. Res. – 2014. – Vol. 115, № 12. – P. e83–e85.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 39
2. Рисунок 2 – Частота встречаемости нарушений отдельных показателей липидного профиля у больных ревматоидным артритом и остеоартритом. С. 63
3. Рисунок 3 – Частота встречаемости нарушений показателей коагулограммы у больных ревматоидным артритом и остеоартритом. С. 71
4. Рисунок 4 – Уровень MMP-2 в крови у больных с полиморфизмом MMP2 C-1306T. С. 109
5. Рисунок 5 – ROC-кривая для модели, предсказывающей наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите. С. 124
6. Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом. С. 41
7. Таблица 2 – Клиническая характеристика больных остеоартритом. С. 43
8. Таблица 3 – Критерии для стратификации сердечно-сосудистого риска. С. 50
9. Таблица 4 – Шкала относительного сердечно-сосудистого риска для лиц моложе 40 лет. С. 50
10. Таблица 5 – Распространенность основных традиционных и «нетрадиционных» факторов риска при ревматоидном артрите и их ассоциация с возрастом и полом. С. 56
11. Таблица 6 – Распространенность основных традиционных и «нетрадиционных» факторов риска при остеоартрите и их ассоциация с возрастом и полом. С. 57
12. Таблица 7 – Встречаемость сопутствующих заболеваний при ревматоидном артрите и остеоартрите и их ассоциация с возрастом. С. 60
13. Таблица 8 – Показатели липидного спектра у больных

	ревматоидным артритом и остеоартритом.	С. 61
14.	Таблица 9 – Липидный профиль больных ревматоидным артритом и остеоартритом с дислипидемией в зависимости от приема статинов.	С. 64
15.	Таблица 10 – Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного спектра.	С. 65
16.	Таблица 11 – Коэффициенты корреляции между показателями липидного профиля и параметрами клинической характеристики больных ревматоидным артритом.	С. 67
17.	Таблица 12 – Коэффициенты корреляции между показателями липидного профиля и параметрами клинической характеристики группы больных остеоартритом.	С. 69
18.	Таблица 13 – Показатели коагулограммы у больных ревматоидным артритом и остеоартритом.	С. 70
19.	Таблица 14 – Корреляционные взаимосвязи показателей коагулограммы между собой.	С. 72
20.	Таблица 15 – Корреляционные связи параметров коагулограммы с параметрами клинической характеристики больных ревматоидным артритом.	С. 72
21.	Таблица 16 – Корреляционные связи параметров коагулограммы с параметрами клинической характеристики больных остеоартритом.	С. 73
22.	Таблица 17 – Распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите и остеоартрите.	С. 75
23.	Таблица 18 – Распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных ревматоидным артритом и остеоартритом в зависимости от пола и возраста.	С. 76
24.	Таблица 19 – Значение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных ревматоидным артритом и остеоартритом в зависимости от пола и её корреляция с возрастом.	С. 77

25. Таблица 20 – Показатели ультразвуковой доплерографии сердца у больных ревматоидным артритом и остеоартритом. С. 78
26. Таблица 21 – Показатели расчетного сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом и остеоартритом. С. 82
27. Таблица 22 – Сердечно-сосудистый риск по SCORE и встречаемость атеросклеротической бляшки в каротидных артериях. С. 83
28. Таблица 23 – Сердечно-сосудистый риск по фрамингемской шкале и встречаемость атеросклеротической бляшки в брахиоцефальных артериях. С. 85
29. Таблица 24 – Проверка распределения генотипов генов цитокинов на равновесие Харди – Вайнберга у больных ревматоидным артритом. С. 87
30. Таблица 25 – Проверка распределения генотипов фактора роста сосудистого эндотелия и эндотелиальной NO-синтазы на равновесие Харди – Вайнберга у больных ревматоидным артритом. С. 89
31. Таблица 26 – Проверка распределения генотипов матриксных металлопротеиназ на равновесие Харди – Вайнберга у больных ревматоидным артритом. С. 89
32. Таблица 27 – Проверка генотипов цитокинов на равновесие Харди – Вайнберга у больных остеоартритом. С. 91
33. Таблица 28 – Проверка распределения генотипов фактора роста сосудистого эндотелия и эндотелиальной NO-синтазы на равновесие Харди – Вайнберга у больных остеоартритом. С. 93
34. Таблица 29 – Проверка распределения генотипов матриксных металлопротеиназ на равновесие Харди – Вайнберга у больных остеоартритом. С. 93
35. Таблица 30 – Частоты генотипов у больных ревматоидным артрит, остеоартритом и здоровых. С. 96
36. Таблица 31 – Сравнительная характеристика продукции

	сывороточных маркеров воспаления при ревматоидном артрите и остеоартрите.	C. 104
37.	Таблица 32 – Сывороточный уровень цитокинов у пациентов с различным полиморфизмами в соответствующих генах.	C. 105
38.	Таблица 33 – Корреляционные взаимодействия уровней цитокинов, матриксных металлопротеиназ, фактора роста сосудистого эндотелия при ревматоидном артрите и остеоартрите.	C. 109
39.	Таблица 34 – Корреляционные взаимосвязи цитокинов, матриксных металлопротеиназ и фактора роста сосудистого эндотелия с параметрами клинической и лабораторной характеристик группы больных ревматоидным артритом.	C. 111
40.	Таблица 35 – Корреляционные взаимосвязи цитокинов, матриксных металлопротеиназ и фактора роста сосудистого эндотелия с параметрами клинической и лабораторной характеристик группы больных остеоартритом.	C. 112
41.	Таблица 36 – Корреляционные взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа и исследуемых параметров.	C. 114
42.	Таблица 37 – Корреляция значений индексов сердечно-сосудистого риска и толщины комплекса интима-медиа.	C. 116
43.	Таблица 38 – Ассоциация уровня сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по фрамингемской шкале, дополнительных клинических показателей с толщиной комплекса интима-медиа при ревматоидном артрите.	C. 117
44.	Таблица 39 – Ассоциация уровня сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по шкале SCORE, дополнительных клинических показателей с толщиной комплекса интима-медиа при ревматоидном артрите.	C. 117
45.	Таблица 40 – Ассоциации факторов риска с толщиной комплекса интима медиа при ревматоидном артрите (линейная регрессия). ...	C. 118
46.	Таблица 41 – Межгрупповые различия у пациентов с	

	атеросклеротической бляшкой и без таковой.	С. 118
47.	Таблица 42 – Анализ факторов, влияющих на формирование атеросклеротической бляшки при ревматоидном артрите (логистическая регрессия).	С. 123

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Опросник качества жизни Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Дата исследования: _____

ФИО _____

ОПРОСНИК ЗДОРОВЬЯ (HAQ)	СОСТОЯНИЯ	Без трудностей	С некоторыми затруднениями	С большими затруднениями	Выполнить не могу	Счет группы
		0	1	2	3	
1. Одевание и уход за собой: можете ли ВЫ? - самостоятельно одеться, включая шнурки и пуговицы - вымыть голову						
2. Вставание: можете ли ВЫ? - подняться с обычного стула без подлокотников - встать с кровати и лечь на кровать						
3. Прием пищи: Можете ли ВЫ? - самостоятельно резать мясо - поднести полную чашку или стакан к губам - открыть новый пакет молока						
4. Прогулки: можете ли ВЫ? - прогуливаться вокруг дома по ровной местности - подняться на 5 ступенек						
5. Гигиена: можете ли ВЫ? - самостоятельно вымыться и вытереть тело - принять ванну - пользоваться туалетом						
6. Достижимый радиус действия: Можете ли ВЫ? - потянуться и снять предмет весом 2кг (пакет муки), находящийся над Вашей головой - наклониться для того, чтобы поднять с пола одежду						
7. Сила кистей: Можете ли ВЫ? - открыть дверь автомобиля - открыть крышки открытых ранее сосудов - выполнять вращательные движения кистью (открыть водопроводный кран)						
8. Прочие виды деятельности: Можете ли ВЫ? - ходить за покупками - выполнять работу по дому - входить и выходить из автобуса, машины, троллейбуса						

HAQ =