ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Осипова И. В.¹, Стародубова Ю. Н.^{1,2}, Антропова О. Н.¹

Цель. Определить наиболее частую локализацию и совокупность факторов риска мультифокального атеросклероза у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. На первом этапе ретроспективно проведен анализ медицинской документации 245 пациенток с РА. На втором этапе в результате проспективного наблюдения для одномоментного сравнительного исследования выкопированы данные 105 женщин, сопоставимых по возрасту, длительности РА. Последние были разделены на 2 группы: 1-я (n=49) — с клиническим атеросклерозом, 2-я (n=56) — без атеросклероза. Проводился анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, маркеров хронического воспаления.

Результаты. У всех пациенток с атеросклерозом имелось мультифокальное поражение сосудов (n=49). Частой локализацией являются: коронарные артерии (81,7%) в сочетании с поражением артерий нижних конечностей (59,2%) и/или сонных артерий (69,3%). В 1-ой группе зафиксированы чаще: артериальная гипертензия (АГ) (100 и 64%, p=0,009), психосоциальные факторы риска (ФР) (39 и 5%, p=0,001), анамнез преэклампсии или эклампсии (38 и 11%, p=0,01), повышение общего холестерина (ОХС) (67 и 55%, p=0,01). В 1-ой группе маркеры воспалительной активности у пациенток встречались чаще и их уровни выше p<0,05. Статистически значимо предикторами развития мультифокального атеросклероза при РА у женщин являются: возраст, АГ, нарушение сна, депрессия, высокая активность РА, ранняя менопауза, повышение ОХС, прием преднизолона. Выявлена обратная зависимость повышения холестерина липопротеидов низкой плотности с развитием атеросклероза p=0,04.

Заключение. Особенностью атеросклеротического поражения сосудов при РА является мультифокальность. Созданная математическая модель основана на многофакторном анализе и может быть рекомендована как метод прогнозирования мультифокального атеросклероза. Выявление комплекса предикторов многососудистого поражения и коррекция модифицируемых ФР, должны быть основой профилактики по снижению сердечно-сосудистого риска у пациенток РА.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 61–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-61-67>

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, факторы риска.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ Городская больница № 4, Барнаул, Россия.

Осипова И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Стародубова Ю. Н. — врач-ревматолог городского ревматологического кабинета поликлиники, очный аспирант кафедры факультетской терапии, Антропова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 ulastar@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротические бляшки, БЦС — брахиоцефальные сосуды, DAS28 — индекс активности ревматоидного артрита (Disease Activity Score Calculator for RA), ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ОХС — общий холестерин, ОТ — окружность талии, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, САД — систолическое артериальное давление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФР — факторы риска, ФГ — фибриноген, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, шкала HADS T/HADS D — уровень тревоги/депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale).

Рукопись получена 18.04.2018

Рецензия получена 20.04.2018

Принята к публикации 27.04.2018

PREDICTION OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Osipova I. V.¹, Starodubova Yu. N.^{1,2}, Antropova O. N.¹

Aim. To define the most common localization and risk factors for multifocal atherosclerosis in females with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. At first stage, retrospectively an analysis of medical documentation was done, of 245 RA female patients. For the second stage conducted as a prospective observation, case histories of 105 women included, comparable by age, duration of RA. Participants were selected to 2 groups: 1st (n=49) — with clinically manifest atherosclerosis, 2nd (n=56) — with none. Analysis of cardiovascular risk factors was done and chronic inflammation markers.

Results. In all atherosclerosis patients there was multifocal lesion (n=49). Common localizations are coronary arteries (81,7%) with involved lower extremities lesion (59,2%) and/or carotid arteries (69,3%). In the 1st group, there were more common arterial hypertension (AH) (100 and 64%, p=0,009), psychosocial risk factors (39 and 5%, p=0,001), pre-eclampsia or eclampsia anamnesis (38 and 11%, p=0,01), raise of total cholesterol (TC) (67 and 55%, p=0,01). In the 1st group, the markers of inflammation were raised more commonly, p<0,05. As a statistically significant predictors of multifocal atherosclerosis development in RA female patients play role age, AH, sleep disorder, depression, high activity of RA,

early menopause, raise of TC, prednisolone intake. There was negative correlation revealed of low density lipoproteides cholesterol increase and atherosclerosis development, p=0,04.

Conclusion. The specifics of atherosclerosis in RA is its multifocal lesion. Mathematic model that has been introduced, is based upon multifactorial analysis and can be recommended as a method for prediction of multifocal atherosclerosis. Predictor complex revealing for multivessel lesion and correction of modifiable risk factors should be the fundamental of prevention and cardiovascular risk reduction in RA female patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 61–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-61-67>

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, risk factors.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²City Hospital № 4, Barnaul, Russia.

Хорошо известно, что ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время РА признан независимым фактором кардиоваскуляр-

ного риска [1]. Так как женщины страдают РА чаще чем мужчины, то и прогноз для ССО при РА у них хуже [2]. Основной причиной смертности при РА является ускоренное прогрессирование атероскле-

роза. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда при РА повышен в 2 раза, острого нарушения мозгового кровообращения — в 1,9 раза [3]. У пациентов с ИБС и тяжелым стенозом сонных артерий многососудистое поражение определяется до 60-70% в популяции [4]. Особенностью сосудистого атеросклеротического поражения при РА является мультифокальность [3]. Данная проблема у женщин с РА мало изучена, что явилось основной задачей и новизной нашего исследования. Рядом авторов было высказано предположение о роли воспаления, как связующего звена между ревматологическими заболеваниями и атеросклерозом, поражением органов-мишеней, где посредником выступают медиаторы воспаления [5]. С развитием атеросклероза ассоциированы высокие уровни таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген (ФГ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Данные показатели способствуют развитию дисфункции эндотелия и, вероятно, модифицируют другие ФР развития ССО: атерогенную дислипидемию [6], резистентность к инсулину и окислительный стресс [7, 8]. Имеются исследования, которые указывают на экспрессию ИЛ-6 в зонах сосудистого русла, наиболее часто подверженных мультифокальному атеросклеротическому поражению (коронарные, периферические артерии, сосуды головного мозга). Предполагают, что увеличение уровня ИЛ-6 более адекватно отражает риск множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем увеличение СРБ [9]. Атеросклероз и РА имеют много общих воспалительных механизмов: процессы, лежащие в основе воспаления синовиальных оболочек суставов, похожи на те, что вызывают нестабильность атеросклеротической бляшки (АСБ). Увеличение ССО и летальности отмечено не только у пациентов длительно страдающих РА, но и в первые годы заболевания. Однако, на каком этапе происходит увеличение кардиоваскулярного риска у больных РА, и какие меры необходимо принимать с целью профилактики, остается до конца не известным. В связи с этим, определение факторов, наиболее значимо связанных с развитием мультифокального атеросклероза у пациенток с РА, является важной задачей современной медицины.

Материал и методы

На первом этапе исследования ретроспективно проводился анализ медицинской документации 245 пациенток с РА, находящихся на учете в Городском ревматологическом кабинете КГБУЗ ГБ № 4. Критерии включения в исследование: установленный диагноз РА (ACR/EULAR 2010г), женский пол, наличие информированного согласия, возраст от 18 до 75 лет. Критерии исключения: отказ от участия

в исследовании, беременность, лактация, сопутствующие заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации, онкологические заболевания. Затем проводилось открытое одномоментное сравнительное исследование, по результатам которого выкопированы данные 105 пациенток с РА, одинаковых по возрасту ($55,3 \pm 6,8$ лет), продолжительности РА ($8,2 \pm 3,9$ лет). Последние после верификации атеросклероза любой локализации были разделены на 2 группы: с клиническим атеросклерозом ($n=49$) и без него ($n=56$).

Наличие бессимптомного атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов (БЦС) определяли методом доплерографии на аппарате “Diasonics Ultrasound” (USA) по наличию АСБ и/или комплекса интима-медиа $\geq 1,5$ мм. Наличие острого нарушения мозгового кровообращения и/или транзиторной ишемической атаки в анамнезе расценивали как симптомный атеросклероз БЦС [4]. Наличие атеросклероза сосудов нижних конечностей оценивали по лодыжечно-плечевому индексу (ЛПИ) методом тонометрии (ЛПИ $< 0,9$) [10]. Диагноз ИБС был установлен в пробах с физической нагрузкой или по данным коронарографии. Клиническое обследование пациенток РА проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. Оценку активности РА проводили с использованием индекса DAS28 (низкая 2,6-3,2; средняя 3,2-5,1; высокая $> 5,1$), включающего 4 параметра: число воспаленных суставов, число болезненных суставов, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (мм), показатель СОЭ. У всех пациенток учитывались факторы риска ССО [1, 11]. Антропометрические измерения включали: определение роста, массы тела, индекса массы тела по Кетле (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), за ожирение принимали значение ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$. При окружности талии ≥ 88 см (ОТ) диагностировали абдоминальное ожирение. Оценивали физическую активность, нерациональное питание, курение, употребление алкоголя, артериальное давление, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий, уровень стресса (шкала Ридера) [12], уровень тревоги/депрессии (шкала HADS T/HADS D), нарушение сна (< 7 часов), раннюю менопаузу (до 45 лет), патологию беременности (анамнез преэклампсии или эклампсии) [11]. Проводилось лабораторное обследование для оценки липидного обмена [11]. Гипергликемия подтверждалась при определении уровня сахара крови $\geq 6,1$ ммоль/л. Исследовались лабораторные показатели активности РА: ревматоидный фактор (РФ) (методом иммунотурбидиметрии, > 35 мг/л), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (иммуноферментный анализ, < 5 ед./мл), СРБ (иммуноферментный анализ, $> 1,0$ мг/л), СОЭ (методом Панченкова, > 18 мм/ч), ФГ (> 5 мг/л).

Все пациентки в качестве симптоматической терапии принимали ситуационно нестероидные противовоспалительные препараты. В качестве базисной моно-или комбинированной терапии принимали: 78% (n=81) пациенток метотрексат, 38% (n=40) другие препараты (лефлунамид, сульфасалазин, гидроксихлорохин). Глюкокортикоиды (преднизолон) в дозе 10 мг/сут. пациентки принимали в качестве комбинированной терапии 25% (n=26). Пациенток, принимающих генно-инженерные биологические препараты, не было.

Среди женщин с РА и атеросклеротическим поражением сосудов (1-я группа), принимали статины 11% (n=6), дезагреганты 32% (n=16).

Статистическая обработка и анализ данных проведены с помощью программы SigmaPlot 12.5 (Systat Software, 2011). Нормальность распределения переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. При нормальном распределении переменных для определения различий двух средних величин использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном — критерий Манна-Уитни. Анализ достоверности различий показателей между группами выполнялся с помощью t-теста для количественных признаков, и расчета хи-квадрат (χ^2) для качественных признаков. Анализ признаков, влияющих на развитие атеросклероза при ревматоидном артрите, выполнялся с помощью многомерного регрессионного анализа. Вклад отдельных предикторов отражался величиной статистики Вальда (Wald χ^2), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Estimate). Проводился расчет значимости математической модели по ROC-анализу. Уровень значимости различий (p) для статистических критериев принимался равным менее 0,05.

Результаты

В структуре атеросклеротического поражения (рис. 1) первое место занимают коронарные артерии (81,7%), второе — БЦС (бессимптомный — 67,3%, симптомный — 2,0%), затем артерии нижних конечностей (59,2%) [4].

Мультифокальное сосудистое поражение встречается у всех пациенток 1-ой группы (рис. 2). Среди больных ИБС у 49,8% диагностирован атеросклероз сосудов нижних конечностей; у 31,9% — бессимптомный атеросклероз БЦС; у 1% — симптомный атеросклероз БЦС. Атеросклероз БЦС сочетается с ИБС — 31,9%; атеросклерозом сосудов нижних конечностей — 16,3%. Среди пациенток с атеросклерозом сосудов нижних конечностей ИБС — 49,8%; бессим-

Рис. 1. Структура атеросклеротического поражения в 1-ой группе (%).

Примечание: атеросклероз сосудов нижних конечностей (ЛПИ <0,9).

Рис. 2. Частота мультифокального атеросклеротического поражения в 1-ой группе (%).

Примечание: атеросклероз сосудов нижних конечностей (ЛПИ <0,9).

птомный атеросклероз БЦС — 13,3%; симптомный атеросклероз БЦС — 2%.

При определении частоты изучаемых ФР в группах (табл. 1) было выявлено, что у пациенток 1-ой группы чаще встречаются АГ, психосоциальные ФР (нарушение сна, повышение уровня стресса, выраженность тревоги и депрессии), анамнез преэклампсии или эклампсии, атерогенные дислипидемии (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ОХС, индекса атерогенности, триглицеридов), $p < 0,05$. При сочетании РА и мультифокального атеросклероза выявляются более

Таблица 1

Значимые отличия факторов риска в группах

Фактор	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=56)	p
АГ, % (абс)	100 (49)	64 (36)	0,009*
САД, мм рт.ст. M±m	147,3±20,3	138,1±21,4	0,03*
ОТ см, M±m	88,1±10,8	79,8±9,9	0,03*
ЧСС, в мин M±m	89,9±11,5	78,3±10,7	0,03*
Шкала Ридера, баллы: высокий/средний M±m	1,7±0,2/2,4±0,1	2,0±0,3/2,9±0,5	0,04*
HADS Т, баллы: субклинически/клинически выраженная M±m	9,9±0,1/14,7±0,4	8,1±0,3/11,1±0,7	0,04*
HADS Д, баллы: субклинически/клинически выраженная M±m	13,8±0,1	7,5±0,4	0,001*
Нарушение сна, % (абс)	39 (19)	5 (3)	0,001*
Анамнез преэклампсии или эклампсии, % (абс)	38 (19)	11 (6)	0,01*
Ранняя менопауза, лет M±m	40,9±3,6	44,4±1,7	0,04*
ОХС, % (ммоль/л)	67 (7,9±1,8)	55 (5,4±1,1)	0,008*/0,001*
ХС-ЛПНП, ммоль/л M±m	3,4±1,3	2,5±0,6	0,001*
ИА, % (усл. ед.)	65 (3,8±1,1)	51 (2,9±0,9)	0,001*/0,01*
ТГ, % (ммоль/л)	48 (1,5±0,6)	29 (1,7±0,7)	0,004*/0,03*
Преднизолон, % (мг)	32 (12±2,1)	21 (10±0,6)	0,009*/0,03*

Примечание: р* — достоверные результаты.

Сокращения: ИА — индекс атерогенности, ТГ — триглицериды.

Рис. 3. Результаты ROC-анализа значимости модели.

высокие показатели атерогенности крови ($p<0,05$), систолического артериального давления (САД) ($p=0,03$), ЧСС ($p=0,03$), ОТ ($p=0,03$), уровня тревоги ($p=0,04$) и стресса ($p=0,04$), раннего начала менопаузы ($p=0,04$).

Выявлено (табл. 2), что в 1-й группе маркеры воспалительной активности (СРБ, СОЭ), встречаются у пациенток чаще (на 29 и 24%, соответственно) и их уровни выше (СРБ, ФГ, СОЭ), $p<0,05$.

Для оценки совокупности предикторов, влияющих на развитие мультифокального атеросклероза, был проведен метод многомерной логистической регрессии с определением значимости и расчетом коэффициентов (табл. 3).

Предиктор (табл. 3) с положительным коэффициентом имеет прямую зависимость с атеросклерозом, с отрицательным коэффициентом — обратную. На основании полученных данных была составлена математическая модель прогнозирования риска возникновения атеросклероза у пациенток с РА.

Для выявления вероятности развития атеросклероза определяется безразмерный показатель (beta) = $-19,374 + (0,15 \times X_1) + (0,876 \times X_2) + (2,501 \times X_3) + (0,0112 \times X_4) + (0,0133 \times X_5) + (0,26 \times X_6) + (0,0186 \times X_7) + (0,00687 \times X_8) + (1,743 \times X_9) + (0,0387 \times X_{10}) + (2,157 \times X_{11}) - (0,000695 \times X_{12}) + (0,633 \times X_{13}) + (0,0373 \times X_{14}) + (1,082 \times X_{15}) - (0,888 \times X_{16}) + (4,316 \times X_{17})$

Пояснение: X_1 — возраст (лет), X_2 — значение DAS28 (баллы), X_3 — АГ, X_4 — САД (мм рт.ст.), X_5 — ОТ (см), X_6 — оценка депрессии по шкале HADS Д, X_7 — ЧСС (в мин.), X_8 — тахикардия, X_9 — нарушение сна, X_{10} — патология беременности, X_{11} — ранняя менопауза, X_{12} — СРБ (мг/л), X_{13} — ФГ (мг/л), X_{14} — СОЭ (мм/ч), X_{15} — ОХС (ммоль/л), X_{16} — ХС-ЛПНП (ммоль/л), X_{17} — прием преднизолона.

Примечание: для количественных показателей берется величина показателя, для качественных: если показатель в наличии — 1, если отсутствует — 0.

Для полученного значения (beta), вычисляется вероятность (p), которая равна: $p = \exp(\text{beta}) / 1 + \exp(\text{beta})$

Если получившееся число $\geq 0,5$ — вероятность развития атеросклероза повышена, если $< 0,5$ — снижена. Правильность распределения “атеросклероз/не атеросклероз” составила 95,5% (табл. 4).

Полученная модель равнозначно пригодна как для предсказания случаев развития атеросклероза (точ-

Таблица 2

Сравнительная характеристика маркеров воспалительной активности в группах

Фактор	Группа 1 (n=49)		Группа 2 (n=56)		p	
	% (абс)	M±m	% (абс)	M±m	%	M±m
СРБ, мг/л	61 (30)	32,0±29,4	32 (18)	17,3±20,6	0,001*	0,001*
ФГ, мг/л	39 (19)	6,1±1,8	36 (20)	4,5±1,5	0,9	0,009*
СОЭ, мм/ч	67 (33)	53,6±25,7	43 (24)	34,9±16,3	0,01*	0,001*
РФ, мг/л	74 (36)	96,4±11,4	71 (40)	101,8±14,2	0,1	0,1
АЦЦП, ед./мл	69(34)	4,9±1,4	65(36)	4,7±1,2	0,2	1,1
DAS 28, баллы						
— низкая	0	2,6±0,4	3 (1)	2,6±1,8	0,1	1,0
— умеренная	21 (10)	3,9±1,1	19 (11)	3,2±1,1	0,1	0,01*
— высокая	79 (39)	6,5±0,3	71 (40)	5,3±0,7	0,1	0,001*

Примечание: p* — достоверные результаты.

Сокращение: АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таблица 3

Предикторы мультифокального атеросклероза при РА

Предиктор	Коэффициент (Estimate)	Стандартная ошибка (Standart Deviation)	Проверочная статистика Вальда (Wald Chi-Square)	P (Wald)
Пересечение	-19,37	5,42	12,78	0,001*
Возраст	0,15	0,04	11,46	0,001*
DAS28	0,88	0,37	5,515	0,019*
АГ	2,50	1,05	5,64	0,018*
САД	0,01	0,02	0,34	0,56
ОТ	0,01	0,04	0,13	0,72
ЧСС	0,02	0,03	0,35	0,55
HADS Д	0,26	0,11	5,68	0,02*
Нарушение сна	1,74	0,62	8,03	0,005*
Ранняя менопауза	2,16	0,69	9,70	0,002*
Анамнез презклампсии или эклампсии	0,04	0,64	0,003	0,95
СРБ	0,000	0,01	0,003	0,96
ФГ	0,63	0,64	0,98	0,32
СОЭ	0,04	0,02	3,84	0,046*
ОХС	1,08	0,39	7,73	0,005*
ХС-ЛПНП	-0,89	0,44	4,10	0,04*
Прием преднизолона	4,31	1,33	10,47	0,001*

Примечание: p* — достоверные результаты.

Таблица 4

Эффективность применения модели

Показатель	Реальное распределение	Предсказанное распределение	Правильность прогноза, %
Атеросклероз	49	49	100%
Отсутствие атеросклероза	56	52	94,4%
Всего	105	100	95,5%

ность 100%), так и его отсутствия (точность 94,4%). Показана высокая чувствительность и специфичность модели, а величина общего процента верных классификаций (95,5%) говорит о ее высокой прогностической способности.

Обсуждение

Атеросклероз является основной из ведущих причин снижения продолжительности жизни больных РА. Аутоиммунное воспаление при РА приводит к модификации и повышению атерогенности ряда

традиционных ФР. В нашем исследовании показано, что комплекс ФР традиционных, гендерных, воспалительных влияет на развитие атеросклероза, что подтверждается и рядом других исследований [13].

В свете современной концепции о воспалительной природе атеросклероза интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов глюкокортикоидов. В популяционном исследовании (регистр CORRONA) доказано 5-кратное увеличение риска ССО в группе больных, получавших глюкокортикоиды в дозе $>7,5$ мг/сут. У наших пациенток прием преднизолона в дозе 10 мг/сут., также влиял на развитие атеросклероза $p < 0,05$.

Еще одной важной особенностью течения атеросклероза при РА является многососудистое поражение [3], отмечен низкий процент “критических” стенозов коронарных артерий, но при этом высокая частота “ранимых” бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки. В настоящее время разрабатываются новые подходы к оценке признаков нестабильности АСБ, к таким признакам стали относить неоваскуляризацию [14]. Все пациентки в исследовании с диагностированным атеросклерозом имели мультифокальное сосудистое поражение. На первом месте по частоте встречаемости был коронарный атеросклероз в сочетании с поражением артерий нижних конечностей и/или сонных артерий (81,7%), затем атеросклероз БЦС и нижних конечностей (18,3%). Особенности течения атерогенеза при РА затрудняют возможность прогнозирования ССО с использованием традиционных моделей, даже разработка модифицированных шкал для пациентов с РА в ряде случаев не отображает всю степень кардиоваскулярного риска. С учетом значимости различий, предложенных ФР, нами была составлена математическая модель вероятного прогнозирования мультифокального атеросклеротического поражения при РА. Выделен ряд предикторов развития атеросклероза: возраст, АГ, психосоциальные факторы риска (нарушение сна, депрессия), высокая активность РА, ранняя менопауза, повышение ОХС, прием преднизолона (табл. 3). Нами установлена обратная зависимость повышения ХС-ЛПНП с развитием атеросклероза, на фоне средней и высокой

активности РА, что требует дальнейшего изучения. В литературе уже существует понятие “липидный парадокс”, при котором показана аналогичная взаимосвязь с риском ССО и активностью РА [15]. Это еще раз свидетельствует о важной модифицирующей роли воспаления в отношении традиционных ФР, в частности, липидов крови при РА. В других работах наоборот, высокий уровень ХС-ЛПНП ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда при РА, что требует необходимости назначения статинов. Причины противоречивых результатов предыдущих исследований не вполне ясны и возможно связаны с методологическими аспектами, особенностями выборки, а также фармакотерапией. Для оценки и коррекции риска ССО Ассоциацией ревматологов России были разработаны клинические рекомендации по определению целевого уровня липидного спектра крови в период ремиссии РА. Поэтому в дальнейшем мы планируем провести анализ ФР и оценить взаимосвязь с атеросклерозом на фоне низкой активности и ремиссии РА.

Проведенное исследование показало значимость выявления комплекса предикторов как с целью прогнозирования мультифокального атеросклероза, так и с целью проведения своевременных профилактических мероприятий по коррекции модифицируемых ФР для улучшения качества и продолжительности жизни пациенток с РА.

Заключение

Важной особенностью атеросклеротического поражения сосудов при РА является мультифокальность. Следовательно, и риск ССО при РА с многососудистым поражением значительно увеличивается. В настоящее время является актуальной проблема поиска новых предикторов раннего прогнозирования атеросклероза. Использование неинвазивных методов обследования поможет улучшить скрининг групп риска. Созданная нами многомерная высокочувствительная и специфичная математическая модель включает комплекс ФР традиционных, гендерных и воспалительных. Она может быть рекомендована как дополнительный метод прогнозирования мультифокального атеросклероза при РА.

Литература

1. European Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Clinical Practice (Revision 2016). Russ J Cardiol 2017; 6 (146): 7-85. (In Russ.) Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Пересмотр 2016) Российский кардиологический журнал 2017; 6 (146): 7-85. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
2. Shostak NA. Atherosclerosis and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. Guide to non-ischemic cardiology. M.: GEOTAR-Media, 2009; 52-67. (In Russ.) Шостак Н.А. Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца у больных ревматоидным артритом. Руководство по неишемической кардиологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009; 52-67.
3. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2016; 54 (2): 122-8. (In Russ.) Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология 2016; 54 (2): 122-8. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-122-128.
4. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Eur. J. Vasc. Endovasc Surg. 2017; 16-21, 1078-5884. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
5. Maslyanskiy AL, Zvartau NE, Kolesova EP, et al. Subclinical lesions of the cardiovascular system in patients with rheumatologic diseases. Russ J Cardiol 2015; 5 (121): 93-100. (In Russ.) Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П., и др. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями. Российский кардиологический журнал 2015; 5 (121): 93-100. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-05-93-100.

6. Starodubova YuN, Osipova IV. The features of dyslipidemia and the duration of RA in women. *Atherosclerosis* 2017; 13 (3): 33. (In Russ.) Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Особенности дислипидемии и длительность ревматоидного артрита у женщин. *Атеросклероз* 2017; 13 (3): 33.
7. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1157-62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200493.
8. Wallberg-Jonsson S, Caidahl K, Klintland N. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37: 1-5. DOI: 10.1080/03009740701633238.
9. Kruglyiy LB, Fomicheva OA, Karpov YuA, et al. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: prevalence and pathogenesis. *Cardiology* 2016; 6: 89-95. (In Russ.) Круглый Л.Б., Фомичева О.А., Карпов Ю.А., и др. Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез. *Кардиология* 2016; 6: 89-95. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.89-95.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007; 45: 5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
11. Cardiovascular prophylaxis. National guidelines. *RussJ Cardiol* 2018; 6 (158) In print. (In Russ.) Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Российский кардиологический журнал* 2018; 6 (158). В печати.
12. Kopina OS, Suslov EA, Zaikin EV. Indicators of psychosocial stress in angina and hypertension. *Proceedings of the All-Union Symposium Multifactor prevention of CHD*. Tomsk, 1989; 76. (In Russ.) Копина О.С., Суслowa Е.А., Заикин Е.В. Показатели психосоциального стресса при стенокардии и артериальной гипертензии. *Материалы Всесоюзного симпозиума Многофакторная профилактика ИБС*. Томск, 1989; 76.
13. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2015; 10 (2): e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952.
14. Chechetkin AO, Druina LD, Evdokimenko AN, et al. New approaches to the assessment of signs of instability of an atherosclerotic plaque in the carotid arteries. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017; 11 (1): 47-54. (In Russ.) Четчин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н., и др. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11 (1): 47-54.
15. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in RA the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (3): 482-7. DOI: 10.1136/ard.2010.135871.