

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали
ибни Сино»

УДК 616.72-002; 616.517; 616.12-008

На правах рукописи

ОДИЛЗОДА ИСМОИЛ ЁКУБДЖОН

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ
АРТРИТЕ**

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Саидов Ё. У.

Научный консультант:
к.м.н., доцент
Саидзода Б.

Душанбе – 2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	2
Введение.....	4
Общая характеристика работы	8
ГЛАВА 1. Кардиоваскулярные аспекты псориатического артрита: факторы риска (традиционные и "болезнь-обусловленные"), возможные этиопатогенетические механизмы, диагностика, спектр и частота встречаемости субклинических и клинически манифестных проявлений - современное состояние проблемы.....	15
1.1. Псориатический артрит: определение, патогенез, диагностика, клинические симптомы, наиболее существенные практические проблемы.....	15
1.2. Атеросклероз: факторы риска, современные взгляды на роль и участие аутоиммунных воспалительных реакций в патогенезе атеросклероза и коронарогенных патологий миокарда (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность)	28
1.3. Кардиоваскулярные аспекты псориатического артрита	32
Глава 2. Материал и методы исследования	38
2.1. Клиническая характеристика наблюдаемых больных	38
2.2. Общая клиническая характеристика пациентов в группе сравнения.....	49
2.3. Методы лабораторно-инструментальных исследований	50
2.4. Комплексная оценка состояния кардиоваскулярной системы	51
2.5. Статистическая обработка результатов	53
Глава 3. Анализ и оценка распространенности факторов риска развития атеросклероза (традиционных и "болезнь-ассоциированных"), клинико-электрокардиографических изменений, состояния липидного спектра и свертывающей системы крови у пациентов активным псориатическим артритом	54
3.1. Анализ и оценка роли традиционных и "болезнь-ассоциированных" факторов риска развития коронарогенных сердечно-сосудистых осложнений и клинико-	

электрокардиографических изменений у пациентов с активным псориатическим артритом	54
3.2. Клиническая иммунопатология псориатического артрита, состояния липидного спектра и свертывающей системы крови у пациентов с псориатическим артритом и псориазом.....	66
Глава 4. Анализ и оценка особенностей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца, состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных псориатическим артритом в зависимости от наличия артериальной гипертонии	74
4.1. Псориатический артрит и артериальная гипертония	74
4.2. Особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца и состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных псориатическим артритом в зависимости от наличия артериальной гипертонии	80
4.3. Анализ и оценка состояния трансмитрального диастолического потока у больных активным псориатическим артритом в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертонии.....	88
Глава 5. Обсуждение результатов.....	91
Заключение	108
Список литературы	110

Список сокращений и условных обозначений

CASPAR	- Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
DAS28	- disease activity score
EULAR	- European League Against Rheumatism
SCORE	- Systematic Coronary Risk Evaluation
АГ	- артериальная гипертония
АС	- атеросклероз
АТБ	- атеросклеротические бляшки
БИМ	- безболевая ишемия миокарда
БПВП	- базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	- визуальная аналоговая шкала
ГИБП	- генно-инженерные биологические препараты
ГК	- глюкокортикоиды
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ДДЛЖ	- диастолическая дисфункция левого желудочка
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	- интерлейкин-6
КВН	- кардиоваскулярных нарушений
КВП	- кардиоваскулярная патология
КИМ	- комплекс интима-медиа
КИМ	- комплекс интима-медиа
МС	- метаболический синдром
МТ	- метотрексат
НПВП	- нестероидные противовоспалительные препараты
ОХС	- общий холестерин
Пс	- псориаз
ПсА	- псориатический артрит
РА	- ревматоидный артрит
СРБ	- С-реактивный белок

- ССО - сердечно-сосудистые осложнения
- ФНО-а - фактор некроза опухоли альфа
- ФР - факторы риска

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Псориатический артрит (ПсА) [9,65,69,96,112], также как (РА) [91,201,233,237,248] отличается чрезвычайной гетерогенностью как клинических, так и иммунопатологических нарушений, основу патогенеза которых также составляют чрезвычайно сложные и плохо изученные сочетания генетически детерминированных и приобретенных дисбалансов (дефектов) естественных иммунорегуляторных механизмов, ответственных за подавление патологической активации иммунокомпетентных клеток. Показано, что данное обстоятельство лежит в основе многообразия как клинико-патологических, так и иммунологических проявлений ПсА [85,149,161,193,238,242].

Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что, несмотря достигнутые большие успехи в вопросах лечения больных с ПсА и постоянное совершенствование подходов к фармакотерапии заболевания, сохраняющееся снижение продолжительности жизни пациентов данной категории по-прежнему остаётся актуальной проблемой современной ревматологии [31,45,147,241,268]. В клиническом сценарии ПсА высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и кардиоваскулярной летальности, превышающей на 35-40% уровень в общей популяции и сопоставимой с таковой у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, являются общепризнанными характеристиками ПсА [196,207,224,232,250]. Данные, представленные в литературе последних лет показывают, что в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с ПсА наибольший удельный вес приходится на ССО, обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклероза (АС) и частым присоединением артериальной гипертонией (АГ) (инфаркт - ИМ, инсульт, внезапную коронарную смерть) [13,50,60,66,215].

Согласно современным представлениям в основе развития и прогрессирования широкого спектра кардиоваскулярной патологии (КВП) при

ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных между собой факторов: классических кардиоваскулярных факторов риска (ФР), кардиоваскулярной токсичности большинства противовоспалительных препаратов (прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП и глюкокортикоидов - ГК) и хроническое аутоиммунное воспаление [1,34,58,62,81,108]. При этом многие исследователи считают, что хроническое аутоиммунное воспаление является ведущим патогенетическим механизмом АС и атерогенеза [34,58,61,66,92,197].

С учетом ключевой роли аутоиммунных воспалительных реакций в патогенезе ПсА [132,139,238,242], несомненный интерес представляет изучение ФР, этиопатогенетических аспектов, спектра и особенностей кардиоваскулярных нарушений при ПсА. В этом плане в совокупности, решение малоизученных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой коморбидности ПсА и ССО как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза требует: а) изучения и оценку распространенности традиционных ФР развития КВП и метаболических нарушений (в рамках кардиоваскулярного метаболического синдрома - МС) и их вклада в развитие кардиоваскулярных нарушений (КВН) при ПсА; б) идентификации спектра и распространенности как субклинических, так и клинически манифестных симптомов КВН у пациентов данной категории; в) анализа и оценки роли "болезнь-ассоциированных" ФР в развитие КВП; г) определения отличительной особенности структурно-функционального ремоделирования коронарных артерий и левых отделов сердца (ЛОС) при ПсА; д) определения современных междисциплинарных подходов, направленных на снижение риска развития ССО у пациентов с ПсА [34,60,78,98,114,175].

Степень изученности научной задачи. Несмотря на многолетнее изучение комплекса вопросов, связанных с проблемой вовлечения КВС в орбиту патологических нарушений при ПсА [217,228,231,241,246] и других системных аутоиммунных ревматических заболеваниях, прежде всего РА и системной красной волчанке (СКВ) [88,94,158,198,243,252] истинные механизмы КВП у пациентов данной категории до конца не изучены и во многом остаются

малоизученными и дискуссионными. В этом аспекте большинство авторов весьма аргументировано отмечают, что высокий кардиоваскулярный риск при ПсА не может быть обусловлен лишь наличием традиционных ФР развития ССО и склоняются к мнению о мультифакториальном генезе КВП при ПсА [48,62,66,68,199,250].

В целом, несмотря на высокую распространенность и широкий спектр КВП у больных ПсА, а также лидирующую роль ССО в избыточной и преждевременной летальности пациентов данной категории, истинные причинно-патогенетические механизмы кардиоваскулярных нарушений при ПсА до конца не изучены, остаются во многом противоречивыми и требуют дальнейшего исследования. Все это серьезным образом осложняет вопросы, связанные с объективной оценкой кардиоваскулярного риска (КВР) в условиях хронического воспаления, диагностики, идентификации, терапии и профилактики КВП у больных ПсА [62,212,214,216,250].

Теоретические и методологические основы исследования.

Теоретическую и методологическую основу настоящего исследования составлял системный подход к решению поставленных задач.

В программу исследования были включены как общепринятые в ревматологии и кардиологии методы исследования (клинические, лабораторные и инструментальные), так и современные высокоинформативные методы диагностики. В целом, в ходе выполнения настоящего исследования были систематизированы и оценены результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, которые были направлены на анализ и оценку: а) распространенности ФР развития ССО (как традиционных, так и «болезнь-ассоциированных»), клинико-ЭКГ-х изменений, состояния иммунитета, липидного спектра и свертывающей системы крови у больных с активным ПсА и псориазом (Пс); б) особенностей структурно-функциональной перестройки ЛОС и состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с ПсА.

В процессе всестороннего критического анализа и оценки полученных результатов были сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Общая характеристика работы

Цель исследования: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ССО) у больных ПсА.

Задачи исследования:

1. Изучить и сравнительно оценить роль традиционных и «ПсА-ассоциированных» ФР в развитии ССО при активном ПсА.
2. Изучить и оценить клинико-электрокардиографические изменения, состояния клеточного и гуморального иммунитета, липидного спектра и свертывающей системы крови у больных ПсА, и их ассоциативной взаимосвязи с особенностями иммунопатологических нарушений характерных для активного ПсА.
3. Определить особенности структурно-функциональной перестройки ЛОС у пациентов с ПсА в зависимости от наличия АГ.
4. Представить возможные причинно-патогенетические аспекты развития КВП у пациентов с активным ПсА и алгоритм диагностики и профилактики ССО у пациентов данной категории.

Объект исследования. В исследование были включены 2 группы пациентов: а) основная группа - 64 больных (35 женщин и 29 мужчин) с достоверным активным ПсА (по критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), 2006 г. [65,136]); б) группа сравнения - 32 больных с Пс, у которых отсутствовали признаки воспалительного поражения суставов, проходивших стационарное обследование и лечение в ревматологическом отделении Городского медицинского центра (ГМЦ) № 2 г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино) в период с 2014 по 2020 гг.

Предмет исследования. Предметом исследования являлись комплексный анализ и оценка распространенности ФР развития ССО (как традиционных, так и «болезнь-ассоциированных»), клинико-ЭКГ-х изменений, состояния иммунитета, липидного спектра и свертывающей системы крови у больных активным ПсА и

Пс, особенностей структурно-функциональной перестройки ЛОС и состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов с ПсА, а также поиск возможных этиопатогенетических аспектов кардиоваскулярного континуума у пациентов данной категории.

Методы исследования. В работе применялись современные клинико-лабораторные (анамнестические данные, клинические симптомы КВП у обследованных больных, иммунологические показатели крови – параметры клеточного и гуморального иммунитета, С-реактивный белок (СРБ), провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа - ФНО-а, интерлейкин – 6 - ИЛ-6, состояния свертывающей системы и липидного спектра крови) и инструментальные методы исследования (МРТ суставов, холтеровское мониторирование ЭКГ - ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ, дуплексное сканирование сонных артерий), а также современные международные инструменты и индексы для верификации ПсА, оценки уровня кардиоваскулярного риска - КВР (критерии CASPAR, 2006 г., визуальная аналоговая шкала - ВАШ, шкала SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation и SCORE/EULAR - Systematic Coronary Risk Evaluation/ European League Against Rheumatism, 2010 г.).

Область исследования. Диссертационная работа выполнена в соответствии с Паспортом ВАК при Президенте Республики Таджикистан (РТ) по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и соответствует подпунктам 3.4 (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов); подпункт 3.7. (расстройства функций внутренних органов как у больного, так и у здорового взрослого человека).

Этапы исследования. Диссертационное исследование проводилось поэтапно. На начальном этапе выполнения данной работы были всесторонне проанализированы и оценены распространенность ФР развития ССО (как традиционных, так и «болезнь-ассоциированных»), клинико-ЭКГ-е изменения, состояние иммунитета, липидного спектра и свертывающей системы крови у больных активным ПсА и Пс.

На заключительном этапе основным объектом исследования являлись изучение особенностей структурно-функционального ремоделирования ЛОС, состояния внутрисердечной и центральной гемодинамики у пациентов и поиск возможных этиопатогенетических аспектов кардиоваскулярного континуума у больных с высокоактивными формами ПсА.

Основная информационная и исследовательская база. В ходе выполнения диссертационной работы в качестве основных информационных баз применялись изучение и всесторонний анализ современных взглядов на сложные и малоизученные вопросы, связанные с проблемой коморбидности ПсА и КВП: ФР развития ССО (как традиционных, так и «болезнь-ассоциированных»), спектр и распространенность клиничко-ЭКГ-х изменений, состояния иммунитета, свертывающей системы и липидного спектра крови, а также особенности и возможные этиопатогенетические аспекты структурно-функциональной перестройки ЛОС у больных активным ПсА (диссертации, защищенные как в РТ, Российской Федерации (РФ) и других странах СНГ, научные статьи, опубликованные в журналах ревматологического, фармакотерапевтического и кардиологического профиля, итоговые материалы международных конференций, съездов, симпозиумов).

Достоверность результатов диссертации. Достоверность полученных результатов, выводов и заключения обеспечивалось правильно выбранным направлением исследования с учетом данных, представленных в литературе последних лет авторами как в РТ, РФ и других странах СНГ, так и в странах дальнего зарубежья. Достоверность полученных результатов также базировалась на адекватности и комплексности избранных высокоинформативных и современных методов исследования, достаточном объеме клинического материала (64 пациентов с активным ПсА и 32 с Пс), тщательном и многоплановом обследовании больных по единому протоколу.

Научная новизна. Впервые установлено, что в основе развития кардиоваскулярного континуума, который объединяет широкий спектр субклинических и клинически манифестных симптомов, лежит взаимозависимое

и взаимообусловленное влияние как традиционных, так и «ПсА-ассоциированных» (активность, длительность и наличие висцеральных проявлений заболевания, кардиоваскулярная токсичность противовоспалительной терапии) ФР. При этом показано, что «ПсА-ассоциированные» факторы в значительной степени отрицательно модифицируют традиционные ФР (прежде всего липидный спектр и АГ) и тем самым потенцируют их вклад в атерогенез и создают предпосылки для формирования «коморбидного патогенеза».

Впервые установлено, что у пациентов с высокоактивными формами ПсА наблюдаются нарушения со стороны липидного спектра крови атерогенной направленности и гиперкоагуляционное состояние, которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи как с активностью заболевания, так и с характером проводимой терапии, прежде всего с длительным и бесконтрольным приемом ГК.

Впервые установлено, что у больных активным ПсА, на фоне скудности клинических симптомов КВП, с высокой частотой и в широком диапазоне наблюдаются субклинические симптомы, наличие которых свидетельствует о структурно-функциональном ремоделировании КВС: увеличение толщины комплекса интима-меда (КИМ), атеросклеротические бляшки (АТБ), эпизоды безболевого ишемии миокарда (БИМ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) и гемодинамически незначимая клапанная патология, функциональная митральная регургитация (ФМР), уплотнение аорты.

Установлено, что в основе структурно-функционального ремоделирования ЛОС у больных активным ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, прежде всего активность и тяжесть основного заболевания, наличие АГ и кардиоваскулярная токсичность противовоспалительной терапии (НПВП и ГК), что предполагает мультифакторный характер структурно-функциональной перестройки ЛОС при ПсА.

Показано, что у пациентов с ПсА наличие АГ в значительной степени усугубляет тяжесть факторов, участвующих в ремоделирование ЛОС и выявлено,

что наиболее отличительными особенностями ИБС при коморбидности с ПсА являлись безболевое и/или малосимптомное течение и хронологическая взаимосвязь с суставным синдромом.

Теоретическая значимость исследования. Результаты сравнительного анализа и оценки роли традиционных и «ПсА-ассоциированных» ФР в развитие КВП, особенностей патологических сдвигов со стороны показателей клеточного и гуморального иммунитета, свертывающей системы и липидного спектра крови, а также широкого спектра и высокой распространённости ЭКГ-х и ЭхоКГ-изменений у пациентов с активным ПсА, а также их тесной ассоциативной взаимосвязи с патогенетическими аспектами основного заболевания, наличием АГ и отчасти от характера проводимой терапии имеют большое теоретическое значение.

Помимо этого, широкое применение полученных научных результатов, выводов и рекомендаций в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино также является подтверждением теоретической значимости исследования.

Практическая значимость. Высокая частота встречаемости, широкий спектр, трудности ранней диагностики и гетерогенность патогенетических механизмов субклинических и клинически манифестных симптомов КВП у больных с высокоактивными формами ПсА требуют необходимость динамического обследования всех пациентов с применением современных методов диагностики.

Ранняя диагностика, идентификация субклинических и клинических симптомов, выявление возможных этиопатогенетических аспектов КВП у больных ПсА, а также адекватная оценка уровня КВР и разработка современных подходов к лечению и профилактике ССО у пациентов данной категории диктует необходимость широкого внедрения в клиническую практику современных клиничко-лабораторных и инструментальных методов диагностики и постоянного мониторинга состояния КВС у больных активным ПсА и других аутоиммунных заболеваний ревматического профиля.

Положения, выносимые на защиту:

1. Роль традиционных и «ПсА-ассоциированных» (связанных с активностью и тяжестью заболевания и отчасти от характера проводимой терапии) ФР в развитие КВП при активным ПсА.

2. Ассоциативная взаимосвязь изменений в свертывающей системе и липидном обмене крови с особенностями иммунопатологических нарушений, характерных для ПсА в сочетании с КВП.

3. Возможность ЭКГ, ХМТ ЭКГ, дуплексного сканирования сонных артерий и ЭхоКГ в диагностике и идентификации субклинических и клинических симптомов КВП, оценкой структурно-функционального ремоделирования ЛОС и сонных артерий у больных активным ПсА, а также зависимость изучаемых параметров от клинико-иммунологических особенностей заболевания, характера проводимой терапии и наличия АГ.

4. Особенности развития и течения АГ и ИБС и возможные этиопатогенетические аспекты структурно-функционального ремоделирования ЛОС и сонных артерий при ПсА.

Личный вклад диссертанта. Автор совместно с научным руководителем определил весь спектр работы, который был направлен на определение основной идеи диссертации, её тщательного планирования и практической реализации, выбор методов исследования.

Диссертант самостоятельно выполнял подбор и всестороннее обследование пациентов с ПсА и Пс в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы. Диссертант принимал непосредственное участие в процессах инструментального и лабораторного обследования больных. Автор провел тщательный анализ и оценку основных клинико-лабораторных, инструментальных параметров, отражающих активность и тяжесть состояния больных с ПсА и Пс, а также состояния КВС у обследованных пациентов. Диссертант осуществил активный поиск как субклинических, так и клинических симптомов КВП у больных ПсА и Пс и возможных патогенетических механизмов

структурно-функционального ремоделирования ЛОС и сонных артерий у пациентов с активным ПсА.

В целом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их реализации до обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику. Главы диссертации написаны автором лично.

Апробация работы. Результаты исследований доложены и обсуждены на 65 и 66 годичных научно-практических конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018, 2019 гг.), XIV и XV научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ (Душанбе, 2019-2020) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020), на Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (14. 12. 2020 г., №?).

Публикации результатов диссертации. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 7 печатных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ для публикации основных результатов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, пяти глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), заключения, списка литературы. Указатель литературы содержит 279 источника, из них 182 на русском языке и 87 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 7 рисунками.

ГЛАВА 1. Кардиоваскулярные аспекты псориатического артрита: факторы риска (традиционные и "болезнь-обусловленные"), возможные этиопатогенетические механизмы, диагностика, спектр и частота встречаемости субклинических и клинически манифестных проявлений - современное состояние проблемы

1.1. Псориатический артрит: определение, патогенез, диагностика, клинические симптомы, наиболее существенные практические проблемы

Псориатический артрит по частоте встречаемости занимает лидирующие позиции в структуре общих воспалительных поражений суставов (после ревматического артрита), а также позвоночного столба [9,65,136,238]. Псориатический артрит, также как и болезнь Бехтерева и другие реактивные воспалительные заболевания суставов, относится к категории серонегативных спондилоартропатий [65,69,132,137,179].

Показано, что ПсА наиболее часто развивается в возрасте 25-55 лет. ПсА имеет одинаковое распространение среди мужчины и женщины, вместе с тем установлено, что псориатический спондилоартрит в два раза чаще наблюдается у мужчин [9,36,132,193]. Установлено, что у 75% пациентов с ПсА суставной синдром (синовит) возникает в среднем через 10 лет после появления первых симптомов Пс, у 10-15% больных суставной синдром предшествует развитию ПсА, а у 10-20% развивается одновременно с поражением кожи [9,180,242]. Данные, полученные в результате многолетнего наблюдения за большой когортой пациентов с ПсА свидетельствуют о том, что у большинства больных отсутствует корреляционная взаимосвязь между выраженностью Пс и тяжестью периферического суставного синдрома, за исключением случаев синхронного дебюта Пс и ПсА [69,180,242,246].

Согласно данным современных исследователей частота выявляемости ПсА у больных Пс составляет 16-48% [9,65,137,179]. По данным разных авторов заболеваемость ПсА составляет 3,6-6,0 на 100000 населения, а диапазон распространенности колеблется в пределах от 0,01 до 1,5% [30,5165,87]. По данным

исследователей из Российской Федерации среди пациентов с воспалительными поражениями периферических суставов распространенность ПсА составляет 2,8% [51,65]. Однако, с одной стороны, из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев раннего ПсА, многие исследователи предполагают, что реальная заболеваемость ПсА намного выше (особенно в клинической практике у врачей дерматологов) [30,5165,87].

ПсА - хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, обусловленное псориазом, при котором в костно-суставном аппарате происходит воспалительное поражение аутоиммунного характера, вследствие чего возникает эрозивный синовит с прогрессирующим течением, резорбция костных структур, развитие спондилоартрита и т.д. [65,193,222,242,246].

В типичном клиническом сценарии ПсА, который отличается большим разнообразием, наиболее характерными проявлениями являются интенсивное воспаление периферических синовиальных суставов (наиболее часто по типу прогрессирующего симметричного олиго - и полиартрита), энтезисов - место прикрепления связок, сухожилий и суставной капсулы в кости (в виде теносиновит) и наличием спондилоартрита и сакроилеита [9,65,137,242]. В целом данные, представленные в литературы последних лет показывают, что ПсА [132,160,180,238], также как РА [187,194,220,234,239] отличается чрезвычайной гетерогенностью как клинических, так и иммунопатологических нарушений. При этом установлено, что малоизученная ассоциация генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунокомпетентных клеток является основополагающим патогенетическим механизмом ПсА [9,65,137,222]. Показано, что данное обстоятельство лежит в основе многообразия как клинико-патологических, так и иммунологических проявлений ПсА [24,69,132,238,242].

В клинической картине ПсА, наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, другими немаловажными составляющими компонентами являются наличие системных (висцеральных) проявлений заболевания и высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний [1,137,65,242]. Наличие висцеральных проявлений ПсА и коморбидных

(нередко и мультиморбидных) заболеваний, с одной стороны отличается высоким прогностическим рейтингом в оценке тяжести ПсА, а с другой, - всегда требует пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом (прежде всего лимитируют прием ГК и НПВП) и его интенсификации в частности [65,69,136,222].

У больных ПсА особенности суставного синдрома в литературе описаны достаточно подробно и идентифицированы его наиболее отличительные особенности. Однако, большинство вопросов, связанных с проблемой висцеральных проявлений ПсА, несмотря на их широкую распространенность и значимую роль в оценке тяжести заболевания и отдаленные исходы, по-прежнему остаются малоизученными и дискуссионными [65,144,238,242]. При ПсА наряду с поражением суставов и позвоночника наблюдается вовлечение в орбиту патологических нарушений многих органов и систем организма больного, а также разнообразные метаболические нарушения, особенно в рамках кардиоваскулярного МС [1,100,134,147,166,175]. Показано, что в некоторых случаях висцеральные проявления ПсА имеют субклиническое течение, могут выступать на первый план, что, в свою очередь, оказывает большое влияние на исход и прогноз данной патологии [1,31,133,134,175]. При псориатическом артрите поражение кожных и суставных структур, а также клинические системные проявления заболевания могут наблюдаться в различной их комбинации: а) наличие висцеральных поражений при ПсА с суставным синдромом еще до начала проявления основного заболевания; б) развитие висцеритов у пациентов Пс без сопутствующего суставного синдрома и/или спондилоартрита [9,65,69,222].

Присутствие системных проявлений ПсА, особенно с высоким прогностическим рейтингом (серозиты, псориатический васкулит и органические нарушения) считают фактором риска летального исхода, прежде всего от фатальных ССО [65,69,110,132,238]. При ПсА с системными проявлениями суставной и кожной синдромы и висцеропатии протекают синхронно в тесной ассоциативной взаимосвязи, что указывает на общность их патогенетических

механизмов [9,65,69,180]. В этом аспекте установлено, что присутствие висцеральных проявлений ПсА, с одной стороны, свидетельствует о высокой активности иммуновоспалительного процесса, а с другой, - о торпидности и резистентности ПсА к проводимой терапии [65,69,132,246].

Многие исследователи в своих полученных результатах отмечают мультифакторную природу и гетерогенность патогенетических механизмов системных проявлений ПсА и одновременно сообщают о тесной ассоциативной взаимосвязи как старта, так и дальнейшего прогрессирования всего висцерального континуума ПсА с активностью и давностью заболевания [9,132,180,238,242].

Действительно, анализ немногочисленных данных, представленных в литературе последних лет показывает, что висцеральные проявления ПсА, с одной стороны, преимущественно наблюдаются у пациентов с высокоактивными формами и поздними стадиями заболевания, а с другой, -отличаются чрезвычайной гетерогенностью, как в патогенетических аспектах, так и в прогностическом плане [65,69,72,132,246]. Установлено, что многочисленность висцеральных проявлений ПсА, прежде всего является фактором, который отражает активность и тяжесть основного заболевания, а с другой стороны, при отсутствие адекватной терапии очень быстро приобретает высокую прогностическую значимость [69,84,99,104]. Многие исследователи отмечают, что наиболее распространенными висцеральными проявлениями активного ПсА являются: аутоиммунная анемия (анемия хронического воспаления), чувствительная полинейропатия, полиамиотрофия, лимфааденопатия, лихорадка, серозиты, поражение внутренних органов (прежде всего поражение сердца, печени, почек), аортит, различные трофические и метаболические нарушения [69,132,180,242,238]. В качестве редко встречающихся системных проявлений ПсА многие исследователи отмечают наличие: синдрома Рейно, амилоидоза внутренних органов, дистального язвенно-некротического васкулита, и клапанных пороков сердца [9,65,69,180].

Данные, представленные в литературе последних лет показывают, что основным итогом системных проявлений ПсА является сокращение

продолжительности жизни больных. Висцеральные проявления ПсА являются весьма своеобразными маркерами, наличие которых отражает активность и тяжесть иммуновоспалительного процесса [9,69,180,242]. Показано, что присутствие даже одного такого симптома и/или синдрома у пациентов с ПсА тесно ассоциируется с преждевременной летальностью больного [137,180,193,238,242].

Несмотря на многочисленность и высокую распространенность системных проявлений ПсА, а также их существенную роль в формирование облика больного и тяжести заболевания, отсутствие общепринятых классификационных и диагностических критериев висцеральных проявлений ПсА, является вопросом, который еще больше актуализирует данную проблему и требуют дальнейшего исследования.

В проблеме ПсА, наряду с широкой распространенностью висцеральных проявлений заболевания, другим немаловажным фактором, который также актуализирует и серьезным образом осложняет эффективную терапию ПсА является высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний [1,34,188,189,276]. В современной практической ревматологии не только ПсА [45,60,132,167], но и практически все иммуновоспалительные заболевания ревматического профиля, прежде всего РА, системная красная волчанка и системные васкулиты, обосновано рассматриваются как ФР развития и прогрессировании коморбидных патологических состояний [5,163,171,208,247,254,260]. Последние годы вопросы, связанные с проблемой коморбидности иммуновоспалительных заболеваний, являются объектом интенсивного изучения современных исследователей и объясняются, с одной стороны активной ролью коморбидных заболеваний в формирование тяжести основного заболевания, а с другой, - необходимостью пересмотре и интенсификации терапевтической стратегии в целом, что многократно увеличивает затратную эффективность лечения [1,75,76,167,188,189].

Все вышеизложенное, по всей вероятности, послужило основанием академику Е.Л. Насонову предположить, что в современном этапе развития

медицины назрела настоятельная необходимость рассмотреть наиболее распространенные РЗ (в первую очередь РА, ПсА и остеоартрита) через призму своеобразной "мультиморбидной болезни"[100].

Многие клиницисты часто употребляют термин "псориатическая болезнь", что в действительности отражает суть современных представлений о ПсА, как о полиморбидной заболевании, при котором наряду с типичным суставным синдромом, спондилита и поражение кожи, с высокой частотой наблюдается патологические нарушений со стороны многих внутренних органов [180,193,238,242]. По данным современных исследователей высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, с одной стороны, обладает большое значение в формирование мультисимптомного клинического сценария как ПсА, так и Пс, а с другой является прогностическим фактором в оценке их тяжести течение [1,132,134,142,147].

Истинные причины широкого спектра и высокой распространенности коморбидных и/или мультиморбидных патологический состояний как при ПсА, так и при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях до конца не расшифрованы и во многом остаются неясными и дискутабельными [45,60,182,188,240,269]. Однако, несмотря на указанное, большинство современных исследователей сошлись во мнение, что, с одной стороны, широкая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний при ПсА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля является мультифакторным процессом, а с другой, - хронический аутоиммунный воспалительный процесс является ведущим фактором развития и прогрессирования коморбидных спутников у пациентов данной категории [69,209,244,261,266].

Данные, представленные в литературе последних лет, показывают, что у больных ПсА и Пс наиболее распространенными и прогностически значимыми коморбидными и/или мультиморбидными заболеваниями являются: патологии ССС, чаще всего АГ, ИБС, разнообразные метаболические нарушения (в рамках

МС), ряд характерных изменений со стороны ЖКТ и органов дыхания, СД 2-го типа [9,19,60,147]. Многие исследователи отмечают, что наиболее часто встречающийся коморбидными спутниками у больных ПсА являются патологии ССС (АГ, ИБС) и отдельные компоненты МС [19,60,66,134,188,251]. При этом показано, что высокая частота распространенности КВП и отдельных компонентов МС у больных ПсА (у 65-95% пациентов) самым серьезным образом негативно модифицирует факторы, лежащие в основе прогрессирования ПсА, значительно отягощает течение заболевания и, что не менее важно - ограничивает возможности применения, не только НПВП и ГК, но и современных БПВП и ГИБП [9,65,180,193,242].

Пациенты с активными и тяжелыми формами ПсА наряду с приемом НПВП и ГК [65,69,180,193] (зачастую в постоянном режиме) нуждаются в длительной и системной терапии, которая включает не только современные БПВП (прежде всего МТ в инъекционной лекарственной форме) [180,263,279], но ГИБП [162,206,213,214,249]. Все указанные препараты (прежде всего НПВП и ГК) наряду с кардиоваскулярной и метаболической токсичностью, оказывают отрицательное влияние на состояние других внутренних органов, в первую очередь органы дыхания, ЖКТ и почек [106-108,138,245]. В этом аспекте наличие тяжелых коморбидных заболеваний у пациентов с ПсА самым серьезным образом лимитирует возможности эффективного лечения данной категории больных. Более того зачастую возникает необходимость в стационарном лечении больных для подбора адекватной терапии с учетом присутствия коморбидных спутников, что безусловно ведет к большим экономическим затратам и делает чрезвычайно актуальной проблему ранней диагностики и профилактики возникновения коморбидной патологии у пациентов с тяжелыми и высокоактивными формами ПсА [81,123,134,147].

В целом, анализ и оценка данных исследования за последние годы показали, что основными факторами, указывающими на важность изучения проблемы коморбидности у пациентов с псориатическим артритом и другими иммуновоспалительными патологиями, являются значительно влияющая роль

коморбидных хронических патологий на качество жизни пациентов, течение и прогноз псориатического артрита. Кроме того, данная проблема указывает на целесообразность поиска новых путей улучшения тактики лечения больных данной категории [65,69,103,180].

В целом актуальность и медико-социальное значение проблемы ПсА в практической ревматологии определяется многими обстоятельствами, среди которых наиболее важными являются: а) персистирующий характер течения заболевания с постоянными болями и неуклонным прогрессированием эрозивного суставного синдрома, которое приводит к снижению качества жизни и ранней инвалидизации большинства больных [9,65,180,193]; б) не редко у ряда больных отмечается "злокачественный" (мутилирующий вариант ПсА) вариант течения заболевания с полиартикулярным характером суставного синдрома, формированием резистентности к проводимой противовоспалительной терапии и тяжелым (зачастую потенциально смертельным) поражением внутренних органов; в) заболевание увеличивает риск развития коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, что в тесной ассоциации с осложнениями от применения антиревматических препаратов ведет к укорочению продолжительности жизни больных ПсА; г) заболевание наносит существенный экономический ущерб органам здравоохранения и больному в частности, поскольку ПсА имеет преимущественное распространение среди лиц молодого возраста, многие из которых становятся инвалидами в самых ранних эволюционных этапах ПсА [65,69,180,193,242].

Всё вышеизложенное, с одной стороны, подтверждает положение о важности медицинского и социального значения ПсА в области практической ревматологии, а с другой, - свидетельствует о том, что ПсА является в достаточной степени тяжелым и высокочувствительным хроническим заболеванием [103,137,180,238].

Непосредственные причины развития ПсА до сих пор не расшифрованы и остаются неизвестными, из-за чего этиология заболевания по-прежнему остается объектом интенсивного исследования. Установлено, что в развитии и

клинической экспрессии ПсА наиболее вероятными этиологическими факторами являются различные инфекционные агенты, курение и ряд эндогенных пептидов. В современной литературе встречаются много сообщений о предполагаемой роли указанных факторов в развитие ПсА [9,65,69,193,242]. Результаты проведенных серии популяционных исследований свидетельствуют о высокой частотой выявления различных генов главного комплекса гистосовместимости - HLA (в том числе: В13, В17, В27 и др) [69,137,193], что подтверждает роли генетической предрасположенности в качестве этиологического фактора [180,193,242].

У пациентов с ПсАи с рентгенологическими признаками сакроилеита чаще обнаруживают HLAB27, а при полиартикулярной эрозивной форме заболевания - HLADR4[180,193,242]. Эти данные подтверждают значение генетической предрасположенности в этиопатогенезе Пс и ПсА. В целом многие исследователи считают, что ПсА является мультифакториальным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрацией гена [69,180,238].

Согласно современным представлениям в основе патогенеза ПсА лежит тесное и сложное взаимодействие факторов внешней среды и генетической предрасположенности, которые приводят к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [65,142,157,233,234,238]. В результате постепенно формируется своеобразное иммунопатологическое состояние, который называется как наличие дисбаланса в цитокиновой системы и характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, на фоне гипопродукцией противовоспалительных цитокинов [180,218,222,239,242].

По современным представлениям иммуновоспалительный процесс с преимущественной локализации патологического процесса в синовиальной оболочке суставов является основным патогенетическим фактором при ПсА [86,138,180,193]. При псориатическом артрите вследствие "рекрутирования" иммунокомпетентных клеток (в первую очередь Т- и В - лимфоцитов) в суставной полости возникает организация так называемого "эктопического" лимфоидного органа, в котором клетки начинают интенсивно продуцировать аутоантитела против элементов синовиальной оболочки [138,193,220,238]. Вследствие этого в

суставной полости скапливается большое число компонентов, характеризующихся аутоантигенными свойствами, что, в свою очередь, приводит к активной стимуляции иммуновоспалительного ответа, результатом которого является поражение суставных тканей [9,137,180,242].

Рядом авторов было установлено, что иммунорегуляторный механизм в патогенезе псориатического артрита заключается в повышенной выработке CD8+ Т - лимфоцитов по Th-типу (усиление продукции цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-17, ИЛ-18) [193,238,242]. Ключевую роль в патогенезе ПсА играет активное влияние Т - лимфоцитов на продукцию макрофагами "провоспалительных" цитокинов. Установлено, что патогенетически значимое последствие поляризации иммунного ответа поTh-типу является постепенное формирование состояние дисбаланса в цитокиновой системы с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [193,238-240]. Согласно данным современных исследователей в патогенезе Пс и ПсА именно формирование дисбаланса в цитокиновой сети имеет фундаментальное значение. По данным современных исследователей у пациентов как с ПсА, так и Пс в биологических средах наблюдается избыточный синтез большинство провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО-а и ИЛ-6) [137,232,239,249].

В современной научной ревматологии развитие многочисленных, как локальных, так и системных проявлений ПсА связывают именно с патогенетическими эффектами провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-а и ИЛ-6. Анализ данных, представленных в литературе последних лет показывает, что ФНО-а и ИЛ-6 являются активными инициаторами активации эндотелия и синтеза других провоспалительных цитокинов [193,232,238,242].

Ряд исследователей весьма обосновано предполагает, что сходство патогенетических механизмов РА и ПсА, по всей вероятности, лежит в основе формирования "ревматоидоподобного" варианта ПсА [122,219,233,239,255,259].

В целом, патогенетические механизмы ПсА отличаются чрезвычайной гетерогенностью и сложностью и, несмотря на расшифровки ряда его ключевых

моментов в патогенезе заболевания существуют вопросы, которые по-прежнему остаются объектом интенсивного изучения исследователей.

В полисиндронной клинической картины ПсА наиболее типичными клиническими проявлениями заболевания являются периферический эрозивный артрит (синовит), дактилит, энтезит и спондилит [65,69,137,180,193].

Поражение периферических суставов при ПсА в подавляющее большинство случаев (до 85%) дебютирует позже Пс, в 15 – 20% - опережает появление типичных кожных симптомов Пс. В дебютном этапе ПсА наиболее отличительными особенностями суставного синдрома являются: а) артрит может быть как острым, так и хроническим; б) артрит долгое время может иметь ограниченный или локализованный характер; в) очень часто при ПсА вовлечение новых суставов происходит ассиметрично; г) вовлечение в патологический процесс дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп с формированием "редискообразной" деформации; д) наличие дактилита и осевого артрита с периартикулярными явлениями [9,112,137,180].

Спондилит – иммуновоспалительное поражение позвоночника, в подавляющее большинство случаев тесно ассоциируется с периферическими артритами. Установлено, что поражение позвоночника при ПсА при целенаправленном поиске выявляется у 25-65% больных и в отличие от анкилозирующего спондилита в большинстве случаев имеет непостоянный и/или эпизодический характер. Основными клиническими проявлениями спондилита при ПсА являются: а) боль воспалительного ритма в различных отделах позвоночника, отвечающей требованиям международным критериям ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis International Society); б) ограничение подвижности позвоночника в трех плоскостях (горизонтальной, фронтальной, сагиттальной) [9,65,69,180].

Диагностические критерии и диагностика раннего псориатического артрита.

Чрезвычайная гетерогенность как локальных, так и висцеральных проявлений ПсА, многообразность дебюта и дальнейшего течения заболевания,

отсутствие общепризнанных классификационных критериев (с целью ранней диагностики), являются факторами, которые самым серьезным образом затрудняют раннюю диагностику ПсА [72,85,149,186,203,210]. В этом аспекте многие исследователи считают, что ранняя диагностика ПсА и ранняя интенсивная противовоспалительная терапия с применением современных БПВП и ГИБП являются наиболее перспективными направлениями в современной практической ревматологии [67,132,139,153,154,277].

В свете активной имплементации итоговых результатов широко известной концепции "раннего РА" [97,115,126,184,192,202], особенно в рамках современной фармакотерапевтической стратегии «Тreat to target - Т2Т» - «Лечение до достижения цели» [82,269-273], в современной ревматологии постепенно формируется и концепция "раннего ПсА" [139,153,154,213].

Итоговые результаты многолетнего изучения большого спектра вопросов, связанных с проблемой фармакотерапии активного ПсА, однозначно свидетельствуют о том, что ранняя стадия заболевания (при давности заболевания менее 24 мес) является тем важнейшим периодом, когда активная фармакотерапевтическая интервенция с применением современных БПВП и ГИБП, позволяет положительно влиять на клиническое течение псориатического артрита, вплоть до прекращения активного процесса. В результате происходит не только благоприятное улучшение течения заболевания, но и отмечаются хорошие результаты в отдаленном периоде [153,154,204,213].

Ранний ПсА - это периферический артрит длительностью менее 24 мес [72]. Считают, что диагноз раннего ПсА подтверждает факт наличия у больного с Пс (либо у его близких родственников) периферического артрита (прежде всего, ассиметричный олигоартрит с поражением межфаланговых суставов в дистальных отделах), энтезита, теносиновита, дактилита и/или спондилита [9,69,72,180].

Однако, с одной стороны отсутствие патогномоничных симптомов в дебюте ПсА, а с другой, - общепринятых международных диагностических критериев раннего ПсА и несоответствие диагностических критериев CASPAR (Classification

Criteria for Psoriatic Arthritis), (2006 г.) требованиям концепции "раннего ПсА", серьезно затрудняет раннюю диагностику заболевания. В последние годы с целью ранней диагностики ПсА в практической ревматологии нашли широкое применение такие инновационные инструментальные методы диагностики как МРТ, артрозонография и сцинтиграфия [69,72,137,180].

Согласно современным рекомендациям основным международным инструментом с целью диагностики ПсА является диагностические критерии CASPAR (2006 г.) [72]. В процессе широкой имплементации в реальной клинической практике критерии CASPAR демонстрировали высокую чувствительность и специфичность (0,987 и 0,914) как на развернутой, так и на продвинутой стадии ПсА [9,65,69,72,137].

За последние два десятилетия в наиболее актуальных вопросах проблемы ПсА был достигнут существенный прогресс. Наиболее значимые успехи достигнутыми, с одной стороны в расшифровке ключевых вопросов патогенеза заболевания, его ранней диагностики и идентификации, так называемых индикаторов неблагоприятного прогноза, а с другой, - в актуальных вопросах фармакотерапии заболевания [65,67,69,132]. Особо важными успехами, достигнутые в сложных вопросах фармакотерапии ПсА являются: а) внедрение в клиническую практику высокоэффективных БПВП, прежде всего лефлуномида (аравы) и инъекционных форм МТ [32,126,145,263,279] и ГИБП [10,26,46,54,161,265]; б) широкое внедрение основных принципов стратегии Т2Т в терапию заболевания [27,82,153,154,278].

В практической ревматологии последние годы активно внедряется новая стратегия ведения больных - стратегия Т2Т. Стратегия Т2Т впервые была разработана в качестве инновационной фармакотерапевтической стратегии для лечения пациентов с РА [82,129,195,202]. Активное внедрение основных принципов стратегии Т2Т в лечения пациентов с РА, с одной стороны, свидетельствует о существенном преимуществе новой стратегии в достижение состояния клинической ремиссии, а с другой, - послужило основанием для пересмотра терапевтических подходов в целом в ревматологии [82,129,195,202].

Последние годы основные принципы стратегии Т2Т активно внедряются в терапии ПсА и других аутоиммунных заболеваний ревматического профиля [67,139,153,154].

Действительно, в результате активного внедрения современных БПВП, а также инновационных таргетных ГИБП и ингибитор Янус-киназ (JAK) тофацитиниба [3,54,68,161] и особенно основных принципов новой стратегии ведения больных ПсА - стратегии Т2Т, направленных на достижение ремиссии или низкой активности заболевания. парадигма терапии ПсА претерпела коренное изменение [153,154,161,163].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в расшифровке ключевых аспектов патогенеза, ранней диагностики ПсА, идентификации факторов неблагоприятного прогноза, и, что особенно важно, в вопросах терапии заболевания, в проблеме ПсА остаётся много малоизученных и дискуссионных вопросов, которые требуют дальнейшего исследования.

1.2. Атеросклероз: факторы риска, современные взгляды на роль и участие аутоиммунных воспалительных реакций в патогенезе атеросклероза и коронарогенных патологий миокарда (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность)

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и терапии КВП, прежде всего коронарогенного генеза, по-прежнему они остаются как одной из наиболее актуальной проблемы в современной медицине [74,143,148,181,225,262]. За последнее два десятилетия в арсенале практикующих кардиологов появились ряд современных и высоко информативных методов диагностики [15,16,116,156,162], которые способствовали существенному улучшению диагностики как субклинических [47,64,71,172,173], так и атипичных и редко встречающихся форм КВП [18,32,37,77,84,105,169].

В свете воспалительной теории АС [93,95] с учетом, с одной стороны, лидирующая роль КВП в преждевременной и избыточной летальности пациентов как с ПсА, так и с другими аутоиммунными заболеваниями, ревматического профиля [5,13,121,135,165,170], а с другой, - существующее трудности в ранней

диагностики КВП у пациентов данной категории, еще больше актуализирует проблемы, связанные с вопросами коморбидности ПсА и КВП.

В современной научной кардиологии до сих пор отсутствует общепризнанное представление об особенностях атерогенеза. По мнению некоторых авторов, пусковым фактором в развитии атеросклероза является повреждение эндотелиальной ткани [11,48,70,125,230]. Было обнаружено, что в активации процессов АС большое значение имеют такие факторы, как: а) изменения в миграции липидов в сосудистой стенке; б) хронический воспалительный процесс слабой интенсивности ("low-grade"); в) гемостатические нарушения [17,93,95,128,151,229].

Многие современные исследователи сошлись во мнении, что АС, по сути дела, является своеобразным вялотекущим иммуновоспалительным заболеванием [190,230,231,258]. В современной научной кардиологии многие исследователи особое пристальное внимание уделяют анализу и оценке "иммуновоспалительного" компонента патогенеза АС в целом, и роли иммуновоспалительных реакций в атерогенезе и связанных с ним ССО [12,79,80,253,264,265]. По современным представлениям иммуновоспалительный аспект патогенеза АС и активное участие иммуновоспалительных реакций в атерогенезе включают следующие две основные стадии: а) патологическая активация иммунного ответа, в результате чего возникают нарушения баланса в цитокиновой сети – повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (в первую очередь ФНО- α и ИЛ-6) и снижение количества противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что в итоге приводит к эндотелиальной дисфункции; б) патологически активированные эндотелиальные и иммунокомпетентные клетки в большом количестве продуцируют так называемых "проатерогенных" и "прокоагулянтных" медиаторов, которые, с одной стороны, в значительной степени модифицируют липидов, а с другой, - приводят к отложению проатерогенных липидов в артериальной стенке (собственно АС), а также формированию состояния гиперкоагуляции

[93,118,122,129,131,146]. Все эти изменения в конечном итоге приводят к развитию фатальных ССО.

Полученные в последние годы данные, показывают, что хроническое низкоинтенсивное воспаление ("low-grade"), с одной стороны способствует отложению атерогенных липидов в субэндотелиальном пространстве, а с другой, - приводит к "дестабилизации" АТБ и состоянию гиперкоагуляции[5,32,53,80]. В этой связи многие исследователи считают, что хроническое низкоинтенсивное воспаление ("low-grade") является интегральным компонентом в атерогенезе и атеротромбозе[80,92,93,95]. Более того, многие исследователи считают, что общеизвестные лабораторные параметры активности воспалительного процесса ("острофазовые" показатели воспаления, провоспалительные цитокины, аутоантитела, молекулы адгезии) играют большую прогностическую роль в определении риска развития и степени интенсивности атеросклеротического поражения сосудов и возможных осложнений тромботического характера [118,122,185,198].

На сегодняшний день установлено, что значимую роль в атерогенезе и развитие АС и возникающей на его основе коронарогенных патологий миокарда - ИБС и ХСН играют иммуновоспалительные реакции [93,119,232,261,264,269]. Установлено, что существует широкий спектр провоспалительных медиаторов, которые являются основными инициаторами в формировании дисфункции эндотелия в том числе: модифицированные липопротеиды средней и низкой плотности и ряд продуктов, которые образуются в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) [93,119,232,261,264,269]. При этом показано, что ведущими посредниками межклеточных взаимодействий являются не только провоспалительные цитокины, но и противовоспалительные [73,80,137]. Вышеперечисленные медиаторы в свою очередь способствуют гиперэкспрессии эндотелиальных клеток, а также молекул адгезии, усиливают протромботическую активность эндотелия, что в конечном этапе активизируют локальные иммуновоспалительные реакции в АТБ [22,23,52,92-95].

Из данных, представленных в литературе последних лет следует, что по мере прогрессирования АС и коронарогенных патологий миокарда (ИБС, ХСН) происходит избыточное накопление продуктов ПОЛ, одновременно индуцируется гиперэкспрессия провоспалительных и падение уровня противовоспалительных цитокинов [25,80,124,140]. Эти биохимические и иммунологические сдвиги в конечном итоге способствуют формированию дезадаптивной формы ремоделирования миокарда ЛОС с формированием эксцентрической ГЛЖ [52,80,121,140]. В данном аспекте, параллельно с нарастающим ухудшением сократительной функции миокарда, на фоне прогрессирующей дилатации и нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ постепенно формируется ГЛЖ по эксцентрическому типу - более неблагоприятного варианта гипертрофии ЛЖ [52,53,121,155].

По данным современных исследователей присутствие иммунновоспалительных реакций как в миокарде, так и в коронарных артериях, развитие состояние эндотелиальной дисфункции и в целом структурно-функциональной ремоделирование ССС при ИБС и ХСН, с одной стороны, имеют тесные ассоциативные взаимосвязи, а с другой, - являются ключевыми факторами, наличие которых играет фундаментальную роль в формировании клинического течения и прогрессировании коронарогенных заболеваний миокарда [146,148,198,230]. В тоже время показано, что истинные механизмы и роль иммунновоспалительных реакций в атерогенезе и развитии коронарогенных патологий миокарда полностью не раскрыты и по-прежнему остаются объектами дальнейшего исследования.

Ряд исследователей отмечает, что на фоне формирования состояния дисбаланса в цитокиновой сети, под влиянием ряд факторов присутствующих в сложной системы иммунорегуляции происходит активацию аутореактивных Т - лимфоцитов. В результате в большом количестве синтезируются цитокины с провоспалительной активностью. Показано, что указанные провоспалительные цитокины обладают наличием деструктивных патологических эффектов по отношению как артериальных сосудов (в том числе коронарных), так и миокарда

и источников аутоантигенной детерминации в целом [146,148,198,230]. В этом плане, данные литературы показывают, что гиперэкспрессия наиболее распространенных медиаторов иммуновоспалительных реакций, в том числе ФНО-А, ИЛ-6, имеет место не только в крови, но и наблюдается в самом миокарде [23,36,53,122]. В этом аспекте представляется особенно важным данные полученные в исследованиях последних лет, результаты которых показывают, что локальная (миокардиальная) гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-А и ИЛ-6, на фоне дисфункции миокарда, является подтверждением активного участия провоспалительных медиаторов воспаления в процессе структурно-функционального ремоделирования ССС и развитием ССО коронарогенного характера [23,36,235,274,275].

По современным представлениям при коронарогенных патологии миокарда наличие, с одной стороны тесной ассоциативной взаимосвязи, а с другой, наличие взаимопотенцирующие влияние иммуновоспалительных реакций и структурно-функциональное ремоделирование ССС, постепенно формируется своеобразный порочный круг, который в итоге играет фундаментальную роль в дестабилизации течения и прогрессировании ИБС [53,121,124,140,229]. Однако молекулярные механизмы развития, так называемого цитокин-индуцируемого ремоделирования коронарных артерий и миокарда до конца не изучены и во многих аспектах носят предполагаемый характер.

1.3. Кардиоваскулярные аспекты псориатического артрита

Псориатический артрит является одной из основных форм иммуновоспалительных заболеваний суставов и позвоночника [9,65,136,238]. Повсеместная распространенность Пс составляет 2-3%. При этом по данным ряда исследователей распространенность суставного синдрома и спондилита при Пс колеблется в диапазоне от 14,5 до 48,5% [132,180,193,242].

В современной литературе встречается небольшое число работ, посвященных изучению возможных причин летальности пациентов с ПсА, прежде всего связанных с фатальными ССО коронарогенного генеза [19,31,60-62,66]. Тогда, как при других распространенных аутоиммунных заболеваниях,

прежде всего РА и СКВ, доказана ведущая роль ССО коронарогенного генеза (острый ИМ, внезапная сердечная смерть, ХСН) в преждевременной летальности пациентов данной категории [5,82,93,121,263]. При этом многие исследователи считают, что раннее и ускоренное развитие АС является своеобразным системным проявлением РА, СКВ [92,93,95,119]. Данное обстоятельство в литературе объясняется персистенцией хронического низкоинтенсивного воспаления, которому многие исследователи отводят ключевую роль в повышении КВР при многих заболеваниях аутоиммунной природы, прежде всего при РА, СКВ и системных васкулитах [82,93,119,121].

За последнее два десятилетие произошли значительные изменения во взглядах исследователей на патогенез АС и связанных с ним коронарогенных осложнений (ИБС, ХСН), что в итоге позволило рассматривать АС как "воспалительное" заболевание человека [92,93,95]. Данные, представленные в литературе последних лет показывают, что активация иммунного ответа, приводящая к состоянию дисбаланса в цитокиновой сети (гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне относительной недостаточности противовоспалительных медиаторов), индуцирует функциональные изменения со стороны эндотелия [2,12,47,56,71]. Вследствие этого наблюдается усиление синтеза проатерогенных и прокоагулянтных компонентов, способствующих кумуляции липидов в стенке кровеносных сосудов и дестабилизации АТБ и формированию состояния гиперкоагуляции [8,32,43,52,53]. При этом установлено наличие тесных ассоциативных взаимосвязей между фатальными ССО и уровнем концентрации многих провоспалительных медиаторов, которые традиционно применялись для оценки активности иммуновоспалительных реакций [52,56,90,93]. В перечень указанных провоспалительных медиаторов традиционно включают: СРБ, провоспалительные цитокины, клеточные молекулы адгезии, неоптерин, иммунные комплексы [5,23,26,56,232,229].

Многие исследователи считают, что небольшое повышение концентрации СРБ может свидетельствовать о наличии субклинического воспалительного процесса в сосудистой стенке, связанного с атерогенезом [61,92,93,122]. В данном

аспекте показано, что определение концентрации СРБ, особенно с помощью высокочувствительных методов (так называемого высокочувствительного СРБ - "вч-СРБ") позволяет осуществить оценку риска развития и прогрессирования коронарогенных ССО [92,93,243,261].

С учетом вышеизложенного и ключевой роли аутоиммунных воспалительных реакций в патогенезе ПсА [227,238,242], несомненный интерес представляет изучение ФР, этиопатогенетических аспектов, спектра и особенностей кардиоваскулярных нарушений при ПсА. В этом плане в совокупности решение малоизученных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой коморбидности ПсА и ССО как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза требует: а) изучения и оценку распространенности традиционных ФР развития КВП и метаболических нарушений (в рамках МС) и их вклада в развитие КВН при ПсА; б) идентификации спектра и распространенности как субклинических, так и клинически манифестных симптомов КВН у пациентов данной категории; в) анализа и оценки роли "болезнь-ассоциированных" ФР в развитие КВП; г) определения отличительной особенности структурно-функционального ремоделирования коронарных артерий и ЛОС при ПсА; д) определения современных междисциплинарных подходов, направленных на снижение риска развития ССО у пациентов с ПсА [1,19,32,34,232,241].

Установлено, что у пациентов с ПсА, особенно с высокоактивными формами заболевания и наличием висцеральных проявлений, наблюдается высокая распространенность и широкий спектр разнообразных как субклинических, так и клинически манифестных симптомов КВП, которые имеют высокую рейтинговую значимость при оценке тяжести и отдаленных исходов заболевания [19,31,34,232,241].

В современном этапе развития ревматологии изучению роли МС и его отдельных компонентов и тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) в развитии КВП как в популяции [7,29,102,125,150,164], так и у больных с ПсА и других аутоиммунных заболеваниях ревматического профиля, являют объектами

интенсивного исследования [27,114,133,211]. Установлено, что, с одной стороны, все идентифицированные традиционные ФР развития ССО у пациентов с РА одновременно являются и компонентами МС, а с другой, - МС сам по себе является источником гиперпродукции провоспалительных цитокинов [133,134,164,175,]. С другой стороны, признание роли хронического низкоинтенсивного воспаления ("low-grade") интегральным компонентом как в атерогенезе [56,73,174,200], так и в патогенезе ТДР [130,] серьезным образом актуализирует проблемы коморбидности ПсА и МС ТДР[134,152,175,256].

Полученные в последние годы результаты показывают, что, несмотря достигнутые большие успехи в вопросах лечения больных с ПсА и активное внедрение инновационных препаратов в лечения заболевания и оптимизации терапевтических подходов в целом, вопросы связанные с преждевременной летальности пациентов с ПсА не теряют актуальности [19,31,60,197,238,268]. В клиническом сценарии ПсА высокий риск развития ССО и сердечно-сосудистой летальности, превышающей на 35-40% уровень в общей популяции и сопоставимой с таковой у пациентов с СД 2-го типа, являются общепризнанными характеристиками ПсА [19,34,230,241].

За последние два десятилетия в научно-практической ревматологии накоплено достаточно обоснованных данных, результаты которых свидетельствуют о том, что в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с ПсА наибольший удельный вес приходится на ССО, обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклероза (АС) и частым присоединением АГ(ИМ, инсульт, внезапную коронарную смерть) [92,111,117,135,147].

Итоги многолетнего анализа и оценки существующих вопросов в проблеме коморбидности ПсА и КВП, свидетельствуют о том, что развитие и прогрессирования ССО на фоне постоянного присутствия хронического аутоиммунного воспаления, постепенно приобретает ряд отличительных особенностей, в том числе: а) многососудистый характер поражения коронарных артерий; б) рецидивирующий характер течения ОКС и ИМ; в) высокая частота

встречаемости атипичных или бессимптомных форм ИБС (ОКС, ИМ) с высоким риском развития фатальных осложнений; г) высокая частота встречаемости так называемых "ранимых или воспаленных" атеросклеротических бляшек (АТБ); д) присутствие тесной ассоциативной взаимосвязи ССО с висцеральными проявлениями ПсА и компонентами метаболического синдрома [60,66,111,117,135,241]. В этой связи многие исследователи отмечают, что вышеизложенные отличительные особенности кардиоваскулярного континиума при ПсА, в свою очередь, определяют дефицит внимания со стороны лечащего врача и самого пациента с ПСА в отношении КВП, вследствие чего выявление заболевания становится запоздалым, с большой частотой случаев неблагоприятных исходов, многократно превышающих общепопуляционные значения [19,232,251,268].

Результаты ряда ранее опубликованных работ свидетельствуют о высокой частоте встречаемости субклинических симптомов кардиоваскулярных нарушений у 45-75% больных с ПсА, таких как: дисфункция эндотелия, увеличение толщины комплекса интима-медиа, диастолическая дисфункция левого желудочка, адгезивный перикардит, патологии клапанного аппарата сердца [19,135,147,232,251]. В тоже время авторы отмечают недостаточную скудность встречаемости клинически манифестных симптомов КВП (ИБС, ХСН, миокардит, перикардит) при РА и ПсА - всего у 20-25% обследованных лиц.

В современной ревматологии, несмотря на многолетнее изучение комплекса вопросов, связанных с проблемой вовлечения КВС в орбиту патологических нарушений при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (ПсА, РА, системных васкулитах, СКВ), истинные механизмы КВП при РА, ПсА и других системных аутоиммунных заболеваниях до конца не изучены и по-прежнему остаются объектом интенсивного изучения современных исследователей [5,89,97,107,111]. В этом аспекте большинство авторов весьма аргументировано отмечают, что высокий кардиоваскулярный риск при ПсА не может быть обусловлен лишь наличием традиционных факторов риска (ФР) развития ССО и

склоняются к мнению о мультифакториальном генезе КВП при ПсА [31,34,60,62,66].

Данные, представленные в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что основными факторами, которые с одной стороны, имеют тесные ассоциативные взаимосвязи, а с другой, - играют ключевую роль в развитии и прогрессирования широкого спектра КВП при ПсА являются: традиционные ФР развития ССО, постоянное применение препаратов с кардиоваскулярной токсичности (прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП и глюкокортикоидов - ГК) и хроническое аутоиммунное воспаление [13,31,45,57,58,62]. При этом многие исследователи считают, что хроническое аутоиммунное воспаление является ведущим патогенетическим механизмом АС и атерогенеза [61,66,93,198,247].

В настоящее время накоплено много данных о том, что у больных с ПсА хроническое аутоиммунное воспаление в значительной степени негативно модифицирует традиционные ФР, прежде всего АГ и липидный спектр крови и в значительной степени потенцирует их вклад в развитие и прогрессирование ССО [31,60,66]. В итоге АГ и дислипидемия атерогенного профиля в тесной ассоциативной взаимосвязи с аутоиммунными воспалительными реакциями постепенно становятся ведущими инициаторами не только прогрессирования КВП при ПсА, но и структурно-функциональной перестройки КВС в целом, что предполагает возможность формирования своеобразного "коморбидного патогенеза" [19,31,34,41,60,66].

Таким образом, несмотря на высокую распространенность и широкий спектр КВПу больных ПсА, а также лидирующую роль ССО в преждевременной летальности пациентов данной категории, истинные причинно-патогенетические механизмы кардиоваскулярных нарушений при ПсА до конца не изучены, остаются во многом противоречивыми и требуют дальнейшего исследования. Все это серьезным образом осложняет вопросы, связанные с объективной оценкой КВР в условиях хронического воспаления, диагностики, идентификации, терапии и профилактики КВП у больных ПсА.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика наблюдаемых больных

В исследование были включены 64 пациента с подтвержденным диагнозом (по критериям CASPAR, 2006 г.) активным ПсА (основная группа) и 32 больных с Пс без признаков поражения суставов воспалительного характера (группа сравнения).

Согласно протоколу диссертационной работы обследовано 64 пациента с достоверным диагнозом ПсА (по критериям CASPAR, 2006 г.), соответствующего диагностическим критериям CASPAR, 2006 г. [65], в возрасте от 26 до 68 лет (средний возраст $48,5 \pm 3,6$). Все пациенты с ПсА обследовались стационарно в кардиоревматологическом отделении Городского медицинского центра (ГМЦ) №2 им. академика К.Т. Таджиева в период с 2016 по 2020 гг. и осматривались автором данной диссертационной работы в качестве аспиранта кафедры.

Среди больных основной группы было 29 женщин и 29 мужчин (таблица 2.1).

На начальном этапе практического выполнения настоящего исследования у всех пациентов как в основной группы, так и группы сравнения было получено письменное согласие каждого больного.

Все обследованные пациенты как с ПсА, так и с Пс осматривались лично автором настоящего исследования в качестве либо лечащего врача, либо аспиранта кафедры.

Согласно цели, поставленным задачам и протоколу настоящего исследования были идентифицированы критерии включения и исключения пациентов в основную группу.

Критериями включения пациентов в основной группе являлись:

1. Достоверный диагноз раннего и развернутого ПсА (по критериям CASPAR, 2006 г);

2. Наличие факторов (или индикаторов) неблагоприятного прогноза: полиартикулярный и эрозивный характер суставного синдрома, высокая активность и наличие висцеральных проявлений ПсА, присутствие увеита, а также энтезисов и дактилитов, дебют в возрасте до 30 лет, потребность в ежедневном приеме НПВП или ГК;
3. Преимущественное присутствие II и III степени воспалительной активности заболевания ($DAS28 > 3,2$);
4. Письменное согласие больного.

Критериями исключения являлись:

1. Моноартикулярный характер суставного синдрома.
2. Инфекционные заболевания в стадии обострения;
3. Наличие следующих тяжелых сопутствующей патологией: ХСН в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, пациенты с признаками почечной и печеночной недостаточность, выраженная дыхательная недостаточность;
4. Отказ больного от участия в исследовании.

С целью анализа и оценки активности тяжести основного заболевания (ПсА), состояния внутренних органов (прежде всего КВС) и поиска коморбидных заболеваний у пациентов как основной группы, так и группы сравнения применялись современные и информативные клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

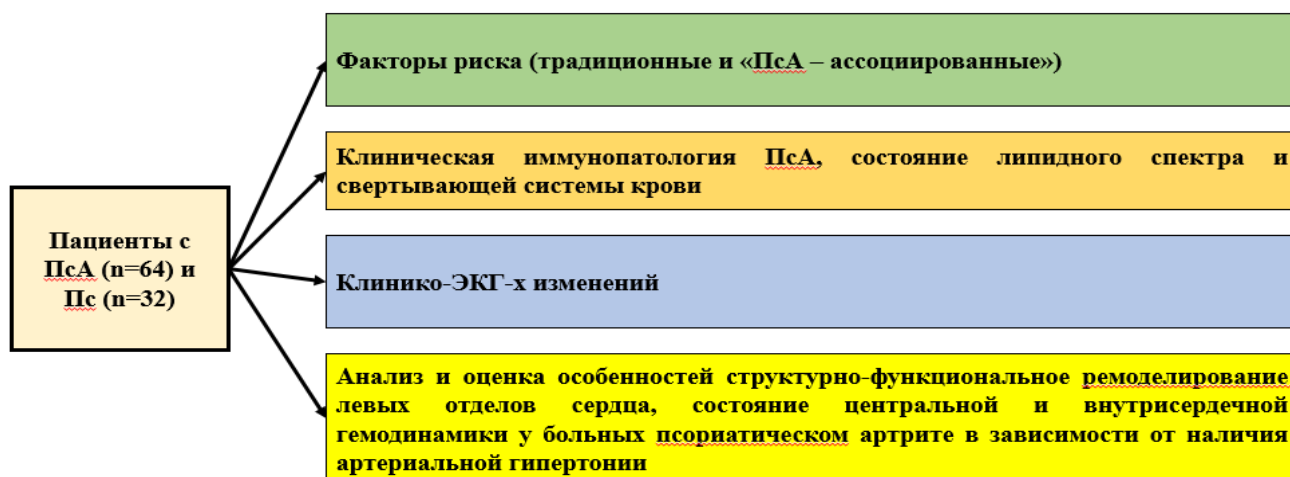


Рисунок 2.1. - Протокол исследования.

Пациенты в основной группе в зависимости от наличия сопутствующей первичной АГ были рандомизировано распределены на две группы. Первая группа объединила 28 больных ПсА с АГ, во вторую группу вошли 36 пациентов, у которых отсутствовала сопутствующая АГ (рисунок 2.1).

Общая клиническая характеристика обследованных пациентов с ПсА в целом (n=64) и в зависимости от наличия или отсутствия АГ (больные I и II групп) с учетом основных общепринятых параметров, характеризующих активность и тяжесть течения заболевания в соответствии с современной классификацией ПсА, представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Исходная клиничко-иммунологическая характеристика больных с ПсА (n=64), (Ме 25q;75q)

Показатели	Все пациенты с ПсА (n=64)	ПсА без АГ (n=36)	ПсА с АГ (n=28)	P
Пол, м ж, n (%)	35(54,7) 29(45,3)	19(52,8) 17(47,2)	16(57,1) 12(42,9)	>0,05
Возраст, годы	48,5 [26,5;68]	46,2 [26;64]	50,5 [39,5;69]	>0,05 [#]
Длительность ПсА < 36 мес, n (%)	49 (76,4)	22 (61,1)	7 (25,0)	<0,01
Длительность ПсА > 36 мес, n (%)	15 (23,4)	14 (38,9)	21 (75,0)	<0,01
Дебют в возрасте до 30 лет, (%)	22 (34,4)	7 (19,4)	15 (53,6)	<0,01
Начало заболевания с поражением суставов, n (%)	11 (17,2)	4 (11,1)	7 (25,0)	>0,05*
Пс - экссудативный, n (%)	25 (39,1)	9 (25,0)	14 (50,0)	<0,05
DAS28, баллы	5,2 [3,1;6,8]	4,6[3,0;5,8]	5,6[3,4;7,1]	<0,05 [#]
IgM РФ + , n (%)	4 (6,3)	3 (8,3)	1 (3,6)	>0,05*
АЦПП +, n (%)	5 (7,8)	2 (5,6)	2 (7,1)	>0,05*
СРБ, мг/л	18,5 [10,5;30,4]	16,5 [10;20,5]	20,5 [12;32,5]	<0,05 [#]
Степень активности (I, II, III), %	12,5/35,7/51,5	14,3/49,9/35,8	5,6/58,3/36,1	>0,05
Системные проявления, n (%)	34 (53,1)	13 (36,1)	21 (75,0)	<0,01

Примечание: СРБ-С-реактивный белок; РФ - ревматоидный фактор; АЦПП-антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; p – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов с ПсА без АГ и ПсА с АГ (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера, [#]по U-критерию Манна-Уитни)

Данные, представленные в таблице 2.1 показывают, что в основной группе имеет место некоторое преобладанием числа больных женского пола. Возраст пациентов в основной группе к началу исследования колебался от 26 до 68 лет и средний возраст обследованных больных с ПсА составил 48,5±3,6 года.

Согласно протоколу настоящего исследования и современным стандартам обследования и лечения пациентов с ПсА [9,65,180] все больные в основных группах в момент включения их в данную диссертационную работу (при первой госпитализации в ревматологическое отделение ГМЦ № 2) подвергались комплексному обследованию. При этом у пациентов с ПсА основными показателями, которые стали объектами всестороннего анализа и оценки являлись: анамнестические данные, некоторые социально-демографические данные, информация о характера дебюта и дальнейшего течения заболевания, спектр и наиболее отличительные особенности проводимой терапии (с момента дебюта ПсА до первой госпитализации больного), спектр и устойчивость висцеральных проявлений заболевания, а также функциональное состояние больных и клинико-иммунологические и рентгенологические параметры, отражающие, с одной стороны активность и тяжесть ПсА, а с другой, - функциональное состояния внутренних органов, прежде всего - КВС.

Среди пациентов основной группы (n=64) подавляющее большинство больных - 49 (76,4%) было включено в исследование в поздние стадии заболевания. При этом было установлено, что в момент включения пациента ПсА в исследование (при первой госпитализации) время от дебюта суставного синдрома (с момента верификации у больного симптомов, свидетельствующих о синовите) в среднем составил $4,4 \pm 1,3$ года. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что подавляющее большинство пациентов в основной группе при первой госпитализации в клинику уже имели достаточно продолжительный суставной анамнез и находились в поздних стадиях ПсА. Диагноз раннего ПсА (при продолжительности суставного синдрома <36 мес) имел место лишь у 15 (23,4%) больных, у которых диагноз заболевания впервые был верифицирован в нашей клинике.

Из вышеизложенного следует, что у подавляющего большинства обследованных пациентов диагноз ПсА был верифицирован лишь в развернутой стадии болезни, что в корне противоречит принципам современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [153,154,180].

Продолжительность "суставного синдрома" у больных с ПсА (основная группа) менее 36 мес (ранний ПсА) отмечалась у 15 (23,4%), а более 36 мес, но менее 5 лет - у 19 (29,7%) обследованных пациентов. У всех оставшихся больных основной группы - 30 (46,8,2%) продолжительность "суставного синдрома" (в рамках ПсА) составляла более 5 лет, что свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов в основной группе в момент включения их в исследование страдали поздними формами ПсА.

Если олигоартикулярный вариант ПсА был верифицирован лишь у 11 (17,2%) обследованных лиц, то полиартикулярный вариант течения заболевания без и с системными проявлениями присутствовал соответственно у 53 (82,8%) и 34 (53,04%) больных. При этом у всех пациентов с полиартикулярным вариантом течения ПсА (82,8%) суставной синдром, независимо от наличия или отсутствия висцеральных проявлений заболевания имел эрозивный характер. Подавляющее большинство обследованных больных ПсА были серонегативными как по РФ (93,6%), так и по АЦЦП (92,2%).

У всех пациентов с ПсА (n=64) при первой госпитализации в клинику с целью определения активности, особенностей течения и тяжести заболевания были всесторонне проанализированы и оценены следующие параметры: а) подсчет числа болезненных и припухших суставов (ЧБС, ЧПС) из 28 (в системе индекса DAS28 - diseaseactivityscore - индекс активности ПсА); б) суставной индекс - суммарное числовое выражение интенсивности болей по 4-х балльной системе в ответ на пальпацию врачом 28 суставов (в рамках индекса DAS28); г) оценка выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала), вычисляемая в мм, которая на сегодняшний день является общепризнанным методом в определении как степени активности ПсА, так и оценки эффективности проводимой терапии; д) продолжительность утренней скованности - УС (в минутах); е) подсчет индекса DAS28.

С целью адекватной оценки интенсивности воспалительного процесса у пациентов ПсА нами был использован международный индекс DAS28 [9,136,137]. В современной практической ревматологии индекс DAS28 является

общепризнанным международным инструментом для оценки активности ПсА и определяется по данным обследования 28 суставов (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных). Данный индекс рассчитывается по следующей формуле: $DAS28 = 0,56 \times ЧБС - 0,28 \times ЧПС + 0,7 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times ВАШ$ [136]. Интерпретация полученных значений: $DAS28 < 2,6$ свидетельствует о клинической ремиссии, значения индекса в пределах 2,6 - 3,2 указывают на наличие I степени тяжести воспалительного поражения, индекс $DAS28$ от 3,2 до 5,1 свидетельствует о II степени тяжести процесса, а при показателе индекса свыше 5,1 свидетельствуют о III степени активности воспалительного процесса [9,136,137].

У пациентов основной группы нами также был осуществлен активный и целенаправленный поиск и идентификация системных проявлений ПсА с применением современных информативных методов диагностики (как клинико-лабораторных, так и инструментальных).

В целом наличие системных или экстраартикулярных проявлений ПсА было верифицировано у 34 (53,04%) обследованных лиц, спектр и частота встречаемости которых представлены на рисунке 2.2. Данные, представленные на рисунке 2.2 показывают, что у пациентов основной группы наиболее распространенными висцеральными проявлениями ПсА являлись: аутоиммунная анемия - $Hg < 100$ г/л (у 63,9% обследованных пациентов с ПсА), периферическая нейропатия различной локализации (у 24,9%), полиамиотрофия (похудание) (у 28,1%), субфебрильная лихорадка (у 17,2%), увеличение периферических лимфоузлов различной локализации лимфаденопатия (у 20,3%), реактивные серозиты (у 12,5%), симптомы "псориатического васкулита" (у 23,4%). Довольно редкими системными проявлениями ПсА являлись: поражения легких, почек и печени (гепатомегалия), которые встречались соответственно у 4,5, 3,2 и 7,8% обследованных пациентов основной группы (рисунок 2.2).

Анализ и оценка распространенности системных проявлений ПсА показал, что они были наиболее распространенными, стойкими и многочисленными (от 2 до 5) у больных с высокоактивными формами заболевания, что указывает на

ключевую роль активности воспалительного процесса в патогенезе большинства висцеральных проявлений заболевания.

При анализе висцеральных проявлений ПсА отдельно изучались и оценивались субклинические и клинически манифестные симптомы, наличие которые свидетельствуют о поражении ССС у пациентов с высокоактивными формами ПсА (о них говорится в соответствующем разделе данной диссертационной работы).



Рисунок 2.2. - Спектр и частота встречаемости висцеральных проявлений ПсА у пациентов основной группы (n =64)

В полисиндромной картине ПсА, наряду с характерными кожным и суставным синдромами, а также наличием широкого спектра висцеральных проявлений заболевания, другим немаловажным фактором является высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний [1,65,180].

В этой связи у больных основной группы нами также были проанализированы и оценены характер распространенности и спектр коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний (рисунок 2.3).

В основной группе наблюдаемых больных наличие коморбидных патологий было выявлено в 49 (76,4%) случаях. Согласно результатам, приведенным на рисунке 2.3, у больных с ПсА чаще наблюдались следующие коморбидные заболевания: артериальная гипертензия - в 43,7% случаев, сердечно-сосудистая

патология - в 65,5% случаев, метаболический синдром - в 53,4% случаев, заболевания органов пищеварительного тракта - в 17,2% случаев, сахарный диабет 2-го типа - в 14,0%, и различные нарушения со стороны органов дыхания - в 10,9%. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов с активными формами ПсА (59,2%) наблюдается наличие двух и более коморбидных заболеваний.

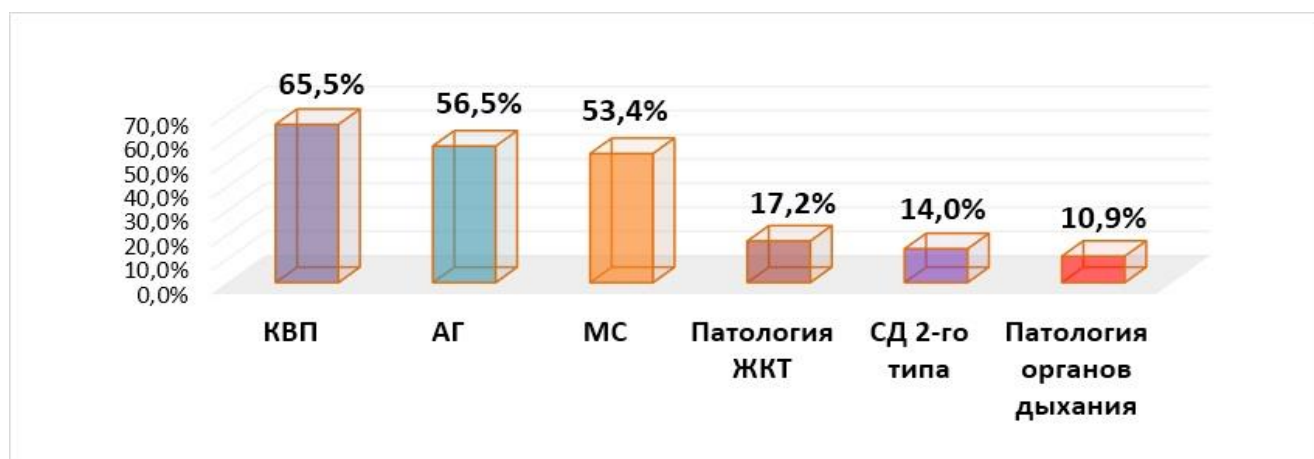


Рисунок 2.3. - Спектр и частота встречаемости коморбидных заболеваний у пациентов с ПсА (%).

У всех больных основной группы также были изучены и оценены: а) клиничко-анатомический вариант суставного синдрома, согласно классификации, предложенной В.В. Бадочкиным, 2005 г. [9]; б) наличие энтезитов и дактилитов, присутствие которых по современным представлениям отражает тяжесть состояния пациентов с ПсА [9,65,69,180]; в) характер псориатического поражения кожи (таблицы 2.2 и 2.3).

Таблица 2.2. - Клиничко-анатомическая характеристика суставного синдрома у пациентов с ПсА (n=64)

Вариант/клинические проявления СС	Пациенты с ПсА (n =64)	
	n	%
Клиничко-анатомический вариант СС:		
А. Дистальный	9	14,1
Б. Олигоартритический	11	17,2
В. Полиартритический	30	46,9
Г. Спондилоартритический	12	18,8
Д. Остеолитический	2	3,1

продолжение таблицы 2.2.

Клиническая форма СС:	n	%
А. Обычная	42	65,6
Б. Тяжелая	20	31,3
Злокачественная	2	3,1
Наличие системных проявлений:	n	%
А. На момент обследования	34	53,1
Б. В анамнезе	8	12,5
Энтезит/энтезиты:	n	%
А. На момент обследования	39	60,9
Б. В анамнезе	11	17,2
Дактилит/дактилиты:	n	%
А. На момент обследования	21	32,8
Б. В анамнезе	14	21,9

При анализе и определении особенностей суставного синдрома у больных ПсА (таблица 2.2) было установлено, что наиболее распространенными вариантами являлись полиартикулярный (у 46,8%) и олигоартикулярный (у 17,2%) формы течения артрита. При этом доминирующим типом течения артрита являлось - тяжелое течение, которое было зарегистрировано у 31,3% обследованных лиц.

В процессе поиска энтезитов и дактилитов было установлено, что указанные симптомы являются довольно распространенными проявлениями ПсА и в целом были зарегистрированы соответственно у 60,8 и 32,8% обследованных больных (таблица 2.2).

В процессе клинического обследования больных основной группы у каждого пациента с ПсА совместно с врачом дерматовенерологом (научным консультантом данной работы к.м.н., доцентом Саидзода Б.И.) описывали характер псориатического поражения кожи с указанием: а) стадии Пс (прогрессирования, стабилизации, регресса, ремиссии); б) распространенность кожных проявлений Пс (площадь псориаза) по индексу PASI – Psoriasis Area Severity Index [9] (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Характеристика кожных проявлений Пс у больных ПсА

Характеристика Пс	Больные с ПсА (n =64)	
	n	%
Псориаз:		
А. На момент обследования	48	75,0
Б. В анамнезе	16	25,0

продолжение таблицы 2.3.

Псориатическое поражение ногтей	44	68,8
Стадия Пс:	n	%
А. Прогрессирование	18	28,1
Б. Стабилизация	14	21,9
В. Регресс	22	34,4
Г. Ремиссия	10	15,6
PASI:	n	%
А. 0	12	18,8
Б. 0,3-9,9	30	46,9
В. 10-19,9	10	15,6
Г. 20-50	9	14,1
Д. >50	3	4,7

В последние годы установлено, что с одной стороны, БПВП, прежде всего МТ и ГИВП обладают «вазо – и кардиопротективной» активностью, а с другой, - НПВП и ГК демонстрируют негативное влияние на состояние КВС в целом [57,59,95,97,165]. В этой связи у обследованных пациентов с ПсА (основная группа) нами ретроспективно были проанализированы и оценены характер и объем проводимой лекарственной терапии до момента включения последних в данную работу (таблица 2.4).

В этом плане в качестве основных источников информации были выбраны: а) подробный сбор и анализ анамнестических данных; б) данные, полученные из амбулаторных и стационарных карт пациентов. В ходе ретроспективного анализа и оценки характера проводимой терапии у обследованного больного ПсА были охарактеризованы: а) длительность "псориатического анамнеза", когда больному впервые был рекомендован прием препаратов, как симптоматического (НПВП, ГК), так и базисного ряда - БПВП (МТ, сульфасалазин, лефлуномид, Циклоспорин А - сандиммун); б) продолжительность назначенной терапии; в) режим приема, суточные дозы препаратов и возможные причины их отмены (таблица 2.4).

Данные, представленные в таблице 2.4 показывают, что наиболее распространенными противовоспалительными препаратами, которые были назначены пациентам с ПсА до момента включения их в настоящее исследование являлись НПВП и ГК.

Таблица 2.4. - Спектр, частота назначения и дозировки НПВП, ГК и БПВП пациентам с ПсА (n=64) до первой госпитализации

Препарат		Число больных абс(%)	Диапазон суточных доз (мг)	Наиболее длительно применявшаяся доза (мг)
ГК (преднизолон) - курсами		22(34,4)	2,5 - 10	7,5
ГК (преднизолон) - постоянно		24(37,5)	5 - 10	5
БПВП	Сулфасалазин	8(12,5)	1500-2000	1500
	Метотрексат	3(4,7)	200-400	200
	Багеда	4(6,3)	200 - 400	200
	Циклоспорин А	2(3,1)	-	-
НПВП	Диклофенак	14(21,9)	50 - 150	100
	Нимесулид (Найз)	28(43,8)	100 - 200	100
	Целебрекс	6(9,4)	200 - 600	400
	Кетонал Дуо	5(7,8)	50 - 150	100
	Индометацин	4(6,3)	25 - 100	50

При этом подавляющее большинство пациентов с ПсА 48 (74,8%) до первой госпитализации в клинику (в ревматологическое отделение ГМЦ № 2) рекомендованные НПВП принимали практически в постоянном режиме (не менее 5 раз в неделю) и значительная часть больных - 24 (37,4%) в аналогичном режиме принимала и ГК (преднизолон) (в среднем более 3 лет). Более того, наряду с пероральным приемом ГК, определенное количество пациентов с ПсА 19 (29,6%) периодически (не менее 2 раз за последние 12 месяцев) принимали ГК (в основном кеналог-40 и дипроспан) в виде интраартикулярных инъекций.

Данные, представленные в таблице 2.4, свидетельствуют о том, что если до первой госпитализации подавляющее большинство пациентов с ПсА принимали препараты симптоматического ряда практически в постоянном режиме, то БПВП лишь в редких случаях. В целом из общего количества обследованных больных с ПсА (n=64) до момента их включения в настоящее исследование всего 17 (26,5%) пациентов принимали БПВП (сульфасалазин, МТ, багеду, циклоспорин А), что в корне противоречит основным принципам современной фармакотерапевтической концепции ПсА в рамках стратегии Т2Т.

Наиболее отличительными характеристиками пациентов в основной группе являлись: запоздалая диагностика ПсА (в среднем спустя 2,5-3,0 года от момента появления признаков синовита); высокая распространенность и широкий спектр

висцеропатий и коморбидных заболеваний, а также аутоиммунной анемии; большая продолжительность "псориатического анамнеза"; длительный и неконтролируемый прием как НПВП, так и ГК (нередко в больших кумулятивных дозах); редкое применение БПВП.

2.2. Общая клиническая характеристика пациентов в группе сравнения

В группу сравнения вошли пациенты с Пс (18 женщин и 14 мужчин), у которых отсутствовали признаки поражения периферических суставов воспалительного характера, проходивших стационарное обследование и лечение в условиях ГКБ КЗ г. Душанбе, в период с 2017 по 2010 гг.. Группа сравнения объединила 32 больных с Пс без признаков суставного синдрома. Возраст обследованных больных с Пс к началу исследования колебался от 32 до 63 лет, при этом средний возраст составил $46,7 \pm 3,4$, которые находились на стационарном обследовании и лечении в ГККБ в период с 2014 по 2019 гг. (таблица 2.5)

Таблица 2.5. - Клиническая характеристика больных с Пс (n=32)

Характеристика Пс	Больные с ПсА (n =32)	
	n	%
Клинические формы:		
А. Вульгарная (обычная)	-	76
Б. Экссудативная	-	-
В. Пустулезная	-	-
Стадии:	n	%
А. Прогрессирование	13	40,6
Б. Стабилизация	11	34,4
В. Регресс	8	25,0
PASI:	n	%
А. 0	2	6,3
Б. 0,3-9,9	16	50,0
В. 10-19,9	3	9,4
Г. 20-50	7	21,9
Д. >50	4	12,5

Из лиц группы сравнения (пациенты с Пс) были сформулированы выборки, которые были практически сопоставимы с больными, страдающими ПсА по полу, возрасту, индексу массы тела и показателям липидного спектра крови. С целью клинической оценки состояния пациентов в группе сравнения дополнительно

описывали: а) клинические формы Пс (обычная (вульгарная), экссудативная, пустулезная или псориазная эритродермия); б) стадии Пс (прогрессирующая, стационарная, регресса); в) распространенность кожных проявлений Пс (площадь псориаза) по индексу PASI. Полученные в этом аспекте результаты представлены в таблице 2.5 и практически мало отличаются от данных, представленных в работах других исследователей.

В контрольную группу были включены 40 здоровых человек, среди которых 28 лиц женского пола и 12 – мужского. Возрастной диапазон в данной группе варьировал от 26 до 66 лет (в среднем $53,2 \pm 3,4$ года).

2.3. Методы лабораторно-инструментальных исследований

Всем пациентам, как с ПсА (основная группа), так и с Пс (группа сравнения), включенным в настоящее исследование при первой госпитализации в клинику (в ревматологическое отделение ГМЦ № 2, г. Душанбе) и при необходимости, и в амбулаторных условиях проводилось комплексное лабораторное исследование. Наряду с общепринятыми методами лабораторной диагностики, комплексное лабораторное исследование включало в себя: биохимический анализ крови с исследованием основных показателей липидного обмена и гемостаза, количества билирубина, концентрации мочевой кислоты, уровня креатинина, АЛТ и АСТ, С-реактивного белка, фибриногена, и ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Для изучения состояния липидного обмена исследовали: показатели общего холестерина (ОХС), ЛПВП и триглицеридов (ТГ) с определением ЛПНП по формуле: $\text{ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / 2,2$ [ммоль/л]. Индекс атерогенности (ИА) определяли по специальной формуле: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$ [28].

Спектр основных иммунологических параметров у обследованных больных включал в себя определение содержания и концентрации: а) отдельных параметров клеточного иммунитета (CD4^+ , CD8^+ в %, методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077, Histopaque, «Sigma», США); б) общепринятых показателей гуморального иммунитета: IgA , IgM , IgG – в мг/% (методом радиальной иммунодиффузии по Манчини); в) ФНО-а

и ИЛ-6 (в пг/мл – методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест систем ЗАО «Вектор-Бест», Российская Федерация); г) РФ - ревмофактор (по реакции латекс-агглютинации) и АЦЦП (иммуноферментным методом); д) СРБ (в мг/л, методом латекс-агглютинации).

Исследование основных гемокоагуляционных параметров крови проводили на программируемом коагулометре "Минилаб-701". С целью анализа и оценки гемокоагуляционных параметров крови нами были применены диагностических наборов фирмы "Ренам" (Российская Федерация) [55].

Для оценки состояния системы гемостаза определяли уровень тромбоцитов в крови, количество фибриногена (г/л), концентрацию продуктов деградации фибрин/фибриногена (ПДФ, мг/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек.), показатель международного нормализованного отношения (МНО, у.е.).

Вышеперечисленные исследования выполнялись в лаборатории ГМЦ №2 (зав. к.б.н. Амонов Б.П.).

Исследование показателей иммунной системы проводилось в лаборатории "Асри XXI" и ЦНИЛ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Всем пациентам обеих групп проводилось УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование грудной клетки, пораженных суставов и пояснично-крестцовых отделов позвоночника (с целью верификации наличия спондилита). Некоторым пациентам (с целью диагностики раннего ПсА) проводились МРТ и УЗИ суставов.

2.4. Комплексная оценка состояния кардиоваскулярной системы

С целью комплексной оценки состояния КВС у обследованных больных использовались:

1. Анализ и оценка традиционных ФР развития ССО (в системе SCORE), таких как АГ, ожирение (по ИМТ), курение, наличие кардиоваскулярной патологии среди близких родственников, сахарный диабет, нарушения липидного обмена (увеличение ОХС свыше 5,0 ммоль/л, ЛПНП более 3,0 ммоль/л,

триглицеридов более 1,7 ммоль/л, уменьшение числа ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л у лиц женского пола и ниже 1,0 ммоль/л - у пациентов мужского пола);

2. Расчет 10-летнего риска развития фатальных ССО по шкале SCORE и шкале SCOR/EULAR, которая учитывает вклад, так называемых "болезнь-ассоциированных" ФР развития ССО [92];

3. Инструментальные методы диагностики: ЭКГ (в 12 общепринятых отведениях), ХМТ ЭКГ (с помощью **портативного кардиорегистратора** ?? с записью на твердотельный накопитель и последующей компьютерной обработкой полученных данных), стандартное ЭхоКГ –е исследование сердца в М-, В- и Доплер режимах, на УЗИ-аппарате "PHILLIPS 8D-800" (Германия) в общепринятых ЭхоКГ-х позициях) [156], УЗИ - ультрасонография сонных артерий (УСА) в режиме реального времени на УЗИ-аппарате "PHILLIPS 8D-800" (Германия), оснащенным линейным датчиком 7,5 МГц, и по особым показаниям коронароангиография (КА).

При УСА визуализацию общих сонных артерий (ОСА) выполняли после 10-минутного отдыха пациента с помощью дуплексного сканирования в М- и В - режимах. При этом проявлением субклинического АС ОСА считали утолщение КИМ $>0,9<1,2$ мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки (АТБ) в ОСА являлось увеличение толщины КИМ $<1,2$ мм с протрузией в сторону просвета сосуда [156].

В процессе ЭхоКГ-е исследование сердца у обследованных пациентов с ПсА объектами всестороннего анализа и оценки стали следующие общепринятые морфофункциональные показатели, которые нашли широкое применение в оценке структурно-функционального состояния ЛОС: конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка - ЛЖ (КДР и КСР, см), конечные диастолический и систолический объемы (КДО и КСО, мл), относительная толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ОТ ЗСЛЖд, см), относительная толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ОТ МЖПд, см), индекс сферичности ЛЖ в диастолу (ИСЛЖ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г/м²), относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ (ОТС=ТМЖП+ТЗСЛЖ/КДР) - с целью идентификации

отдельных вариантов ГЛЖ (концентрическая ГЛЖ = $ОТС > 0,45$ + увеличение ИММЛЖ; эксцентрическая ГЛЖ = $ОТС < 0,45$ + ИММЛЖ).

Также были изучены и оценены: состояние клапанного аппарата сердца и перикарда, параметры, характеризующие состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики (минутный объем крови - МОК, л/мин, ударный объем ЛЖ - УО ЛЖ, мл, сердечный индекс - СИ, л/мин/м², фракции выброса ЛЖ ФВ, %).

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в рамках стандартной ЭхоКГ-и с учетом показателей трансмитрального диастолического потока - ТМДП (максимальная скорость раннего диастолического потока (Е), максимальная скорость предсердной систолы (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (ВИР - IVRT), время раннего диастолического наполнения ЛЖ (ВЗРДН - DT), конечное диастолическое давление - КДД в полости ЛЖ) в импульсном доплерографическом режиме в соответствии рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН [156].

2.5. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» фирмы StatSoft Inc. 1984-2012 г. Показатели приведены в виде среднего значения (М) и стандартной ошибки (m). Статистическая значимость различия показателей между группами по количественным признакам оценивалась по t-критерия Стьюдента - при нормальном распределении. При распределении выборки отличным от нормального использовали критерий Манна-Уитни для независимых групп и Вилкоксона – для зависимых. При этом определяли медиану (Me) и 1 – 3 кавртили [1Q; 3Q]. Значимость корреляционной связи определяли по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Анализ и оценка распространенности факторов риска развития атеросклероза (традиционных и "болезнь-ассоциированных"), клинико-электрокардиографических изменений, состояния липидного спектра и свертывающей системы крови у пациентов активным псориатическим артритом

3.1. Анализ и оценка роли традиционных и "болезнь-ассоциированных" факторов риска развития коронарогенных сердечно-сосудистых осложнений и клинико-электрокардиографических изменений у пациентов с активным псориатическим артритом

На начальном этапе выполнения настоящего исследования нами с целью определения уровня КВР и поиска клинических и субклинических симптомов коронарогенных КВП у пациентов основной группы (с ПсА), группы сравнения (с Пс) и контроля была проанализирована и оценена распространенность традиционных (в системе шкала SCORE) и так называемых "ПсА-ассоциированных" ФР, проводилась ССА и изучалась роль иммуновоспалительного процесса (СРБ, ФНО-а, ИЛ-6, ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета) в атерогенезе.

У обследованных больных в обеих группах определялись такие антропометрические показатели, как: рост, вес, окружность талии, индекс массы тела по Кеттле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Показатели индекса массы тела считались нормальными при их колебании в пределах 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, увеличение показателя свыше 25 и до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ свидетельствует об избыточном весе, а при повышении свыше 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – говорили о наличии ожирения [156].

У всех пациентов изучались вероятные факторы риска возникновения осложнений со стороны кардиоваскулярной системы (по шкале SCORE): первичная АГ, повышенная масса тела, генетическая предрасположенность по КВП, гиподинамия, нарушение белкового баланса (увеличение показателей ОХС > 5,0 ммоль/л, ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, уменьшение ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л у лиц женского пола и уменьшение ниже 1,0 ммоль/л у лиц мужского

пола). У наблюдаемых лиц в контрольной группе вычисляли десятилетний суммарный риск сердечнососудистых патологий по SCORE.

Согласно современным рекомендациям стратификация суммарного КВР у пациентов с ПсА и Пс, а также у лиц контрольной группы проводилась по общеизвестной шкале SCORE. В связи, с одной стороны, с особенностями проявления и течения кардиоваскулярного континуума в условиях хронического аутоиммунного воспаления, а с другой, - с дискутабельностью вопроса о значимости традиционных ФР в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с данной патологией, согласно EULAR (2010 г.) у обследованных пациентов с ПсА (n=64) был дополнительно оценен риск ССО по шкале SCOR/EULAR 2010 г. с использованием поправки (умножитель 1,5) при наличии следующих неблагоприятных характеристик ПсА: продолжительность "псориазического анамнеза" с суставным синдромом более 10 лет, высокая активность (по индексу DAS28) и присутствие висцеральных проявлений заболевания [123].

С целью поиска и диагностики субклинического АС обследованным пациентам выполнена АСА, при этом наличие субклинического АС было верифицировано при увеличении толщины КИМ более 0,9 мм. Одним из признаков наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях являлось местное утолщение комплекса интима-медиа более, чем на 50% по отношению к окружающим тканям, либо его утолщение более 1,2 мм с протрузией к сосудистому просвету [156].

Таблица 3.1. - Сравнительная характеристика традиционных ФР и частоты встречаемости ССО у больных ПсА и Пс

Показатель	ПсА (n=64)	Пс (n=32)	Контроль (n=40)	Q- критерий Кохрена
Возраст, годы	48,5±3,6	46,7±3,4	53,6±4,8	>0,05 [#]
АГ, n (%)	26 (40,6)	7 (21,9) p ₁ >0,05	8 (20,0) p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	<0,05
ДЛП, n (%)	41 (64,1)	15 (46,9) p ₁ >0,05	9 (22,5) p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,001

продолжение таблицы 3.1.

ОХС, >5,1 ммоль/л, n (%)	34 (53,1)	16 (50,0)	15 (37,5)	>0,05
ТГ, >1,8 ммоль/л, n (%)	23 (35,9)	10 (31,3) p ₁ >0,05	2 (5,0) p ₁ <0,001* p ₂ <0,01*	<0,001
ИМТ (>25 кг/м ²), n (%)	27 (42,2)	13 (40,6)	25 (62,5)	>0,05
Курение, n (%)	11 (17,2)	7 (21,9)	11 (27,5)	>0,05
Абдоминальное ожирение, n (%)	33 (51,6)	15 (46,9) p ₁ >0,05	9 (22,5) p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	<0,01
Наследственность по КВП, n (%)	10 (15,6)	6 (18,8)	12 (30,0)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	9 (14,1)	5 (15,6)	2 (5,0)	>0,05
SCORE >5%, n (%)	20 (31,3)	5 (15,6) p ₁ >0,05*	1 (2,5) p ₁ <0,001* p ₂ <0,05*	<0,001
КВП, n (%): Стенокардия	9 (14,1)	6 (18,8) p ₁ >0,05	1 (2,5) p ₁ <0,05* p ₂ <0,05*	<0,05
ИМ	5 (7,8)	1 (3,1)	1 (2,5)	>0,05
Инсульт	2 (3,1)	0	0	
Очаговый кардиосклероз	8 (12,5)	1 (3,1)	0	
бим	18 (28,1)	3 (9,4)	0	
любые из вышеперечисленных	42 (65,6)	11 (34,4) p ₁ <0,01	2 (5,0) p ₁ <0,001* p ₂ <0,01*	<0,001

Примечание: #Н-критерий Краскела-Уоллиса; p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе пациентов с ПсА, p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе пациентов с Пс (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

В таблице 3.1. приведены основные характеристики факторов риска развития кардиоваскулярных патологий у пациентов с ПсА и Пс и лиц контрольной группы.

Было установлено, что подавляющее большинство больных как в основной группе - с ПсА (85,6%), так и в группе сравнения - с Пс (81,12%) имело хотя бы один фактор риска развития ССО. Также было определено, что наиболее распространенными традиционными ФР являлись: АГ (соответственно у 43,7 и 21,8% больных с ПсА и Пс), дислипидемия (соответственно у 63,9 и 56,2% пациенто), ожирение - ИМТ>30 кг/м² или абдоминальное ожирение (соответственно у 51,5 и 46,8% больных) и СД 2-типа (соответственно у 14,04 и 15,6% пациентов). В то же время, отягощенный наследственный анамнез по

ранним КВП и курение регистрировались значительно реже (у 15,6 и 18,7% и 17,6 и 21,8% больных с ПсА и Пс соответственно). При этом была установлена высокая частота встречаемости КВП (ИБС, инсульт) у больных активным ПсА и Пс, чем в контрольной группе (65,5 и 34,3% соответственно; $p < 0,01$)

У больных с ПсА и Пс в сочетании с АГ (43,7 и 21,8% соответственно) средняя величина САД составила $158,6 \pm 14,6$ мм рт. ст., ДАД – $98,6 \pm 8,9$ мм рт. ст. В этом аспекте выявленная нами высокая распространенность АГ соответствует данным, полученным в работах других современных исследователей и является подтверждением того, что ПсА, возможно, является независимым фактором риска АГ. На это указывает тот факт, что у большинства пациентов с ПсА в сочетании с АГ (60,9%) первые эпизоды повышения АД впервые были зарегистрированы после дебюта ПсА. С другой стороны, у больных ПсА в сочетании с АГ был идентифицирован ряд характерных факторов, связанных как с тяжестью заболевания, так и с его терапией, которые тесно ассоциировались с развитием АГ у больных с ПсА: возраст пациентов, длительный и неконтролируемый приём ГК и НПВП, поздняя диагностика и присутствие висцеральных проявлений заболевания, а также интенсивный характер воспалительного процесса по индексу DAS28.

У обследованных больных с ПсА и Пс одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистой патологии, помимо АГ, являлось нарушение белкового баланса (таблица 3.1). Дислипидемия атерогенного профиля, которая характеризовалась статистически значимыми ($p < 0,05-0,01$) изменениями содержания ОХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП выявлялась у подавляющего большинства пациентов с ПсА и Пс (соответственно у 63,9 и 56,2% обследованных лиц).

По современным представлениям клиническая значимость метаболических нарушений в рамках МС, в частности ожирения, у пациентов с ПсА и Пс в настоящее время является одним из наиболее обсуждаемых вопросов в рамках проблемы коморбидности КВП у пациентов данной категории. В литературе высказывается предположение о том, что воздействие провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО- α и ИЛ-6) способствует отложению висцерального

жира при ПсА и Пс, что в итоге объясняет высокую частоту встречаемости увеличения ИМТ, в частности абдоминального ожирения у больных ПсА и Пс (таблица 3.1).

С целью анализа и оценки роли традиционных факторов развития кардиоваскулярных заболеваний изучалась частота их встречаемости среди пациентов с ПсА и Пс. В этом плане было выявлено, что в группах больных с ПсА и Пс общее количество пациентов без наличия традиционных факторов риска (по шкалы SCORE) оказалось заметно ниже (14,4 и 18,7%, соответственно), чем среди лиц контрольной группы (27,5%, $p < 0,001$). По другим параметрам соотношения общего числа традиционных ФР ССО наиболее статистически значимые различия были зарегистрированы у пациентов с ПсА и Пс с наличием трех ФР ССО коронарного генеза - у 32,7 и 21,8% пациентов, а в контрольной группе они наблюдались в 7,5% случаев ($p < 0,001$).

Таблица 3.2. - Атеросклеротическое поражение сонных артерий и клинические признаки КВП в зависимости от количества традиционных ФР у пациентов с ПсА и Пс

Показатели	ПсА (n=64)			Пс (n=32)		
	I группа (1 ФР, n=18)	II группа (>ФР, n=37)	P	I группа (1 ФР, n=8)	II группа (>ФР, n=18)	P
Возраст, годы	46,1±3,2	56,5±4,4	>0,05 [#]	45,2±3,5	54,0±4,3	>0,05 [#]
Длительность ПсА и Пс, мес	>36	>36		>36	>36	
АТБ, n (%)	4 (22,2)	15 (40,5)*	>0,05	1 (12,5)	4 (22,2)*	>0,05
Увеличение толщины КИМ+АТБ, n(%)	5 (27,8)	31 (83,8)*	<0,001	2 (25,0)	8 (44,4) *	>0,05
Стенокардия, n (%)	2 (11,1)	8 (21,6)	>0,05	2 (25,0)	6 (33,3)	>0,05
ИМ, n (%)	0	5 (13,5)		0	1 (5,6)	
Инсульт, n (%)	0	3 (8,1)		0	1 (5,6)	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между I и II группами (по точному критерию Фишера, [#]по U-критерию Манна-Уитни); * $p < 0,05$ – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами больных с ПсА и с Пс (по точному критерию Фишера)

В ходе исследования было установлено, что не менее двух традиционных ФР ССО встречалось у большей части больных с ПсА и Пс (56,2 и 43,7%

соответственно). В зависимости от количества традиционных ФР все обследованные больные с ПсА (n=64) и Пс (n=32) были распределены на 2 группы: в первую вошли пациенты с наличием одного фактора риска, во вторую – с наличием двух и более ФР ССО (таблица 3.2.). Полученные в этом плане результаты демонстрируют нарастание числа больных с увеличением толщины КИМ, частоты АТБ и клинически манифестных симптомов КВП как у пациентов с ПсА, так и с Пс, имеющих 2 и более традиционных кардиоваскулярных ФР, что подтверждает роль и активное участие традиционных ФР в развитие коронарогенных ССО при ПсА и Пс. С другой стороны было выявлено, что повышение числа традиционных факторов риска у пациентов с ПсА и Пс тесно ассоциируется с повышением риска развития атеросклеротического поражения сосудов.

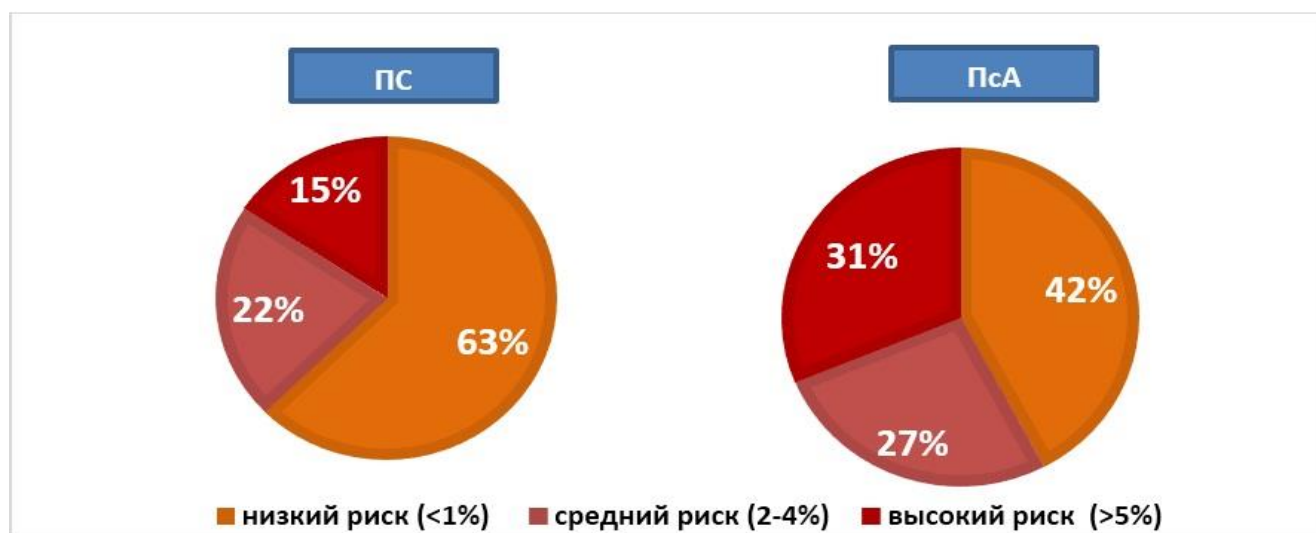


Рисунок 3.1. - Сравнение суммарного кардиоваскулярного риска у пациентов с ПсА и Пс по шкале SCORE

На основании всестороннего анализа и оценки частоты встречаемости традиционных ФР ССО у больных с ПсА и Пс суммарный риск развития серьезных (фатальных) кардиоваскулярных событий был оценен по шкале SCORE (рисунок 3.1.). Данные, представленные на рисунке 3.1, свидетельствуют о том, что в большинстве случаев у больных с ПсА (42,2%) и Пс (62,6%) был отмечен низкий десятилетний риск (<1%) развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE. Среди обследованных больных у 31,2% пациентов

с ПсА и у 15,6% с Пс наблюдался высокий риск (более 5%) возникновения кардиоваскулярных осложнений по шкале SCORE, а остальные пациенты соответственно - 26,6 и 21,8% имели средний риск (2-4%) развития ССО атеросклеротического генеза.

Все больные основной группы (n=64) в зависимости от значений суммарного риска развития фатальных кардиоваскулярных событий, обусловленных АС, были распределены согласно результатам по шкале SCORE на три группы (таблица 3.3): 1 - с "низким" (SCORE<1%) риском коронарогенных ССО. 2 - "средним" (SCORE = 2-4%) и 3 - высоким (SCORE >5%). Из таблицы 3.3 следует, что у пациентов с ПсА с «высоким» и «средним» риском развития кардиоваскулярных осложнений по шкале SCORE характерным являлось увеличение размеров КИМ и чаще встречалось наличие АТБ, чем в группе больных с "низким" риском развития кардиоваскулярных осложнений.

Таблица 3.3. - Субклинические признаки атеросклеротического поражения сонных артерий в зависимости от значения SCORE у больных ПсА (n=64)

Показатели	Больные с ПсА (n=64)			p
	Низкий риск (n=27)	Средний риск (n=17)	Высокий риск (n=20)	
Возраст, лет	37,3±2,8	45,1±3,6 p ₁ <0,05 [#]	55,1±4,2 p ₁ <0,001 [#] p ₂ <0,05	<0,001*
КИМ, макс.,мм	0,84±0,03	0,98±0,04 p ₁ <0,01 [#]	1,08 ±0,06 p ₁ <0,001 [#] p ₂ >0,05 [#]	<0,001*
АТБ, n, %	3 (11,1)	7 (41,2) p ₁ <0,05	11 (55,0) p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	<0,01
Утолщение КИМ+АТБ, n (%)	6 (22,2)	11 (64,7) p ₁ <0,01	19 (95,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость между группами (по Q-критерию Кохрена, * по H-критерию Краскела-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе пациентов с низким риском, p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе пациентов со средним риском (по критерию χ^2 , в том числе по точному критерию Фишера; [#]по U-критерию Манна-Уитни)

При оценке суммарного риска развития ССО по шкале SCORE/EULAR, принимая во внимание поправку на присутствие ПсА-обусловленных ФР ССО, общее количество больных с повышенным риском развития кардиоваскулярных патологий в группе пациентов с ПсА увеличилось с 31,2 до 46,8%. Необходимо подчеркнуть, что изменения показателей ФР ССО с учетом вышеуказанной поправки значительно влияли на общую структуру риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПсА, свидетельством чему является множество приводимых в литературе сообщений о необходимости их учета [13, 66].

Согласно этим данным, у больных с ПсА, РА, а также с иными аутоиммунными хроническими патологиями ревматического характера повышенный риск развития коронарогенных сердечно-сосудистых обусловлен не только наличием традиционных факторов риска, но и является следствием возникновения иммуновоспалительных изменений, приводящих к развитию данных патологий и АС. Согласно данным ряда ученых у значительной части пациентов с РА и ПсА ССО были зарегистрированы при малочисленности и/или отсутствие "классических" ФР, что предполагает активный поиск и идентификацию "болезнь-ассоциированных" ФР для стратификации риска развития ССО у данных пациентов. В то же время, на сегодняшний день остается открытым вопрос о значимости традиционных и так называемых "болезнь-ассоциированных" факторов риска в возникновении КВП при ПсА и других аутоиммунных заболеваниях остается открытым.

В связи с чем у обследованных пациентов с ПсА нами, наряду с анализом и оценкой распространенности традиционных ФР развития ССО, осуществлялись поиск и идентификация так называемых "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО. В этом плане мы вели поиск тех факторов, которые, с одной стороны, отражают активность и тяжесть ПсА, а с другой, - могли бы иметь непосредственное и/или опосредственное участие в увеличении риска развития кардиоваскулярных осложнений у больных данной категории.

По результатам анализа и оценки распространенности "ПсА-ассоциированных" факторов риска было обнаружено заметное увеличение показателей С-реактивного белка и/или СОЭ (в системе индекса DAS28). Так, увеличение показателя СРБ выше 18 мг/л, что на сегодняшний день признано одним из основных факторов развития АС, наблюдалось у 73,4% больных с ПсА. Другими факторами развития АС и его коронарогенных ССО у пациентов с активным ПсА, являлись: поздняя выявляемость, системный характер заболевания, его интенсивность и продолжительность, неоптимальное использование НПВП и ГК в течение длительного времени и без применения БПВП.

У больных с ПсА (основная группа) при определении субклинических форм АС проводилось дуплексное сканирование СА с последующим вычислением толщины КИМ в трех отдельных точках с определением её среднего показателя [64].

В таблице 3.4 приведены показатели ФНО-а, СРБ и толщины КИМ у пациентов с ПсА и в контрольной группе. Было установлено, что показатели ФНО-а и СРБ тесно ассоциировали с активностью ПсА. Данные показатели в среднем составили $6,5 \pm 0,5$ и $24,5 \pm 1,8$, соответственно, что со статистической значимостью превышало таковые в контрольной группе ($p < 0,05$). Кроме того, было установлено наличие прямой корреляционной зависимости показателей ФНО-а, СРБ от величины КИМ ($r = 0,3$; $p < 0,05$ и $r = 0,4$; $p < 0,01$).

Таблица 3.4. - Уровень концентрации ФНО, СРБ и толщина КИМ сонных артерий у пациентов с ПсА и в контроле

Показатель	Пациенты с ПсА (n=64)	Группа контроля (n=32)	p
СРБ, мг/л	$24,5 \pm 1,8$	$5,8 \pm 1,6$	$< 0,001$
ФНО-а, пг/мл	$6,5 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,2$	$< 0,01$
КИМ средняя, мм	$0,82 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,04$	$< 0,05$
КИМ, макс., мм	$0,94 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,04$	$< 0,05$
АТБ (КИМ > 1,2 мм), n(%)	19 (29,7)	4 (12,5)	$< 0,001^*$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни; *по точному критерию Фишера)

Во время УЗ-исследования СА, повышение показателей КИМ наблюдалось у 65,5% больных с ПсА ($p < 0,01$). Среди больных в основной группе у 32% обследованных наблюдалось наличие АТБ (таблица 3.4). У больных основной группы в возрастной категории до 30 лет в 17,2% наблюдений отмечалось увеличение толщины КИМ, тогда как в группе контроля среди лиц до 40 лет такие изменения не отмечены.

С целью выявления участия иммуновоспалительных реакций в атерогенезе все пациенты с ПсА ($n=64$) были разделены на две группы с учетом степени увеличения показателей ФНО-а и СРБ (таблица 3.5). Результаты исследования показали достоверные различия между уровнем ФНО-а, СРБ и клиническими и субклиническими проявлениями АС.

У больных с активным ПсА было выявлено наличие зависимости показателей ФНО-а и СРБ от тяжести атеросклеротических изменений.

Таблица 3.5. - Частота встречаемости КВП и увеличение толщины КИМ у пациентов с ПсА в зависимости от уровня концентрации СРБ и ФНО-а

Показатель	Концентрации ФНО-а (пг/мл), СРБ (мг/л)		p
	СРБ<18мг/л (n=31) ФНО-а<7 (n=31)	СРБ>18мг/л (n=33) ФНО-а>7 (n=33)	
КВП, n (%)	13 (41,8)	29 (87,8)	<0,001
АГ, n (%)	11 (35,4)	25 (75,7)	<0,01
КИМ>0,68+АТБ n (%)	12 (38,6)	24 (72,6)	<0,01
КИМ средняя, мм	0,78±0,03	0,88±0,04	<0,01*
КИМ макс, мм	0,86±0,03	0,98±0,06	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по U-критерию Манна-Уитни)

При изучении состояния КВС у больных с ПсА было установлено, что субъективные проявления были стертыми, и обусловленными развитием КВП, в большинстве случаев у пациентов (73,3%) не отмечались жалобы относительно поражения сердечнососудистой системы. Однако при более подробном опросе и глубоком анализе состояния орагов кровообращения у многих больных (43,8%) были обнаружены некоторые признаки, свидетельствующие о наличии КВП. Таковыми признаками являлись: наличие сердцебиения и появление одышки во время физического напряжения (в 26,5% случаев), приглушение сердечных тонов

(в 29,6% случаев), аускультативно выслушивается наличие систолического шума в зоне проекции верхушки сердца (в 34,3% случаев). У больных с ПсА несколько реже отмечались такие клинические проявления, как: наличие приступов стенокардии (в 14,04% случаев), патологические изменения при определении верхушечного толчка – в основном наблюдалось его усиление (в 10,9% случаев), дислокация левых границ сердца в левую сторону (в 17,2% случаев), а также признаки кожного васкулита (у 14,04%).

Во всех случаях больным выполнялось ЭКГ-исследование в 12 отведениях. При изучении характера ЭКГ-х изменений основными объектами анализа и оценки являлись следующие показатели: частота и характер аритмии, отклонений в проводимой системе сердца, увеличение размеров сердца, изменения участка ST и зубца T.

Данные отклонения различного характера наблюдались у пациентов у 38 (59,3%) больных с ПсА и у 8 (21,8%) больных с Пс (таблица 3.6).

У больных с ПсА и Пс ЭКГ изменения имели многочисленный и разнонаправленный характер. При этом наиболее распространенными ЭКГ-изменениями у наблюдаемых пациентов являлись: гипертрофия отделов сердца (в основном левого желудочка - у 48,7% пациентов с ПсА и у 15,6% с Пс), наличие желудочковой экстрасистолии (17,2% и 12,4% случаев, соответственно), наличие предсердной экстрасистолии (15,6% и 15,6% случаев, соответственно), блокада правой ножки пучка Гисса (18,7% и 9,4% случаев, соответственно) и левой ножки (10,9% и 3,12% случаев, соответственно), диффузное снижение процессов реполяризации (у 56,2 и 31,2%). Довольно редко было зарегистрировано наличие мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, постинфарктного кардиосклероза и острого ИМ.

У обследованных больных с ПсА по данным ХМТ ЭКГ изменения сегмента ST ишемического характера (при отсутствии болевых стенокардических ощущений), чаще всего, наблюдались в стадии обострения заболевания полиуставного характера - в 28,08% случаев. В литературе наблюдаемые изменения сегмента ST ишемического характера на фоне отсутствия болевых

ощущений по типу стенокардии относят к эпизодам безболевой ишемии миокарда БИМ [49,127]. В нашем случае эпизоды БИМ были обнаружены только у больных с тяжелым и длительным (свыше 10 лет) течением ПсА. При велоэргометрическом исследовании больных с Пс случаи безболевой ишемии миокарда наблюдались заметно реже - у 6,4% пациентов.

Таблица 3.6. - Спектр и частота встречаемости основных ЭКГ изменений у пациентов с ПсА и Пс

ЭКГ-изменения	ПсА (n=64)	Пс (n=32)	p
ГЛЖ, n (%)	28 (43,8)	5 (15,6)	<0,01
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	11 (17,2)	4 (12,5)	>0,05
Предсердная экстрасистолия, n (%)	10 (15,6)	5 (15,6)	>0,05
Диффузное снижение процессов реполяризации, n (%)	30 (46,9)	10 (31,3)	>0,05
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	18 (28,1)	4 (12,5)	>0,05
Блокада правой ножки пучка Гисса, n(%)	12 (18,8)	3 (9,4)	>0,05
Блокада левой ножки пучка Гисса, n (%)	7 (10,9)	1 (3,1)	>0,05
ЭКГ признаки постинфарктного кардиосклероза, n (%)	8 (12,5)	1 (3,1)	>0,05
ЭКГ признаки ИМ, n (%)	5 (7,8)	0	-

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

В 5 (7,8%) случаях у пациентов основной группы (с ПсА) по ЭКГ данным при динамическом наблюдении, а также при позитивных анализах крови на применение тропонина, назначаемого по согласованию с кардиологом, был установлен интрамуральный ИМ. В 8 (12,5%) случаях у пациентов данной группы был установлен "постинфарктный кардиосклероз".

По полученным нами в ходе исследования результатам был обнаружен общий характер у больных данной подгруппы: поздняя верификация ПсА, повышенная клиничко-лабораторная активность патологии (DAS28) с многочисленными системными симптомами, определение традиционных ФР ССО, повышенная коагуляционная активность, неоптимальный прием в течение длительного времени как НПВП, так и ГК (в большей части без приема БПВП), течение ИБС чаще всего было атипичным с отсутствием болевого синдрома и наличием хронологической связи с суставным синдромом.

Все больные с ПсА с подтвержденным в дальнейшем интрамуральным ИМ были госпитализированы по причине "обострения" суставного синдрома полиартикулярного характера, главным образом из-за самостоятельного прекращения приема ГК. Среди больных основной группы впервые интрамуральный инфаркт миокарда было выявлен при плановом проведении ЭКГ-исследования (в основном на 2-е сутки после поступления), при этом отмечалось отсутствие болей у пациентов. При этом при более тщательном опросе и изучении анамнеза было установлено, что больные отмечали наличие одышки и перебои в области сердца.

3.2. Клиническая иммунопатология псориатического артрита, состояния липидного спектра и свертывающей системы крови у пациентов с псориатическим артритом и псориазом

У обследованных пациентов с ПсА с целью выявления возможных ассоциативных (корреляционных) взаимосвязей иммунологических показателей и отдельных клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих состояние КВС, были проанализированы и оценены характер патологических сдвигов концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и содержания ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета (таблица 3.7.).

Сравнительная характеристика основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у наблюдаемых лиц основной и контрольной группы представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7. - Уровень концентрации ФНО-а и ИЛ-6 и состояния клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с активным ПсА (n=33)

Показатель	Пациенты с ПсА (n=64)	Контрольная группа (n=40)	p
ФНО-а, пг/мл	6,4± 0,4	-	-
ИЛ-6, пг/мл	5,6± 0,2	-	-
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2± 0,3	7,8± 0,4	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,6± 0,2	2,11± 0,12	<0,001
CD 4+, %	44,2± 3,6	28,2± 2,2	<0,001
CD 8+, %	34,5± 2,3	16,2± 1,6	<0,001
CD 4+/CD 8+	1,27± 0,03	1,74± 0,04	<0,001

Продолжение таблицы 3.7.

CD 20, %	36,5± 2,8	24,2± 1,7	<0,001
CD 95, %	37,8± 2,9	29,5± 1,8	<0,001
Ig A,	258,2± 23,5	197,8± 18,6	<0,001
Ig M,	162,4± 14,3	105,2± 8,4	<0,001
Ig G,	1556,8± 134,2	1320,6± 112,8	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В целом у пациентов с активным ПсА наиболее значимыми и характерными изменениями концентрации ФНО-а и ИЛ-6 и содержания показателей клеточного иммунитета являлись: а) статистически достоверное увеличение концентрации ФНО-а и ИЛ-6 ($p < 0,05$); б) уменьшение количества лейкоцитов; в) увеличение уровня Т-хелперов (CD 4+) на фоне уменьшения уровня Т-супрессоров (CD 8) ($p < 0,05$); г) значительный рост иммунорегуляторного индекса супрессии ($p < 0,05$), как результат увеличения процентного содержания CD4+ и количественного уменьшения содержания CD 8+; д) повышение уровня В-лимфоцитов, а также субпопуляции лимфоцитов, содержащих CD 95 ($p < 0,05$); е) достоверное увеличение содержания основных классов иммуноглобулинов - Ig A, Ig M, Ig G ($p < 0,05-0,01$).

Таким образом, выявленные характерные изменения в количественной оценке содержания провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и показателей, характеризующих состояние клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с высокоактивными формами ПсА соответствуют современным представлениям о патогенетических механизмах заболевания.

У всех пациентов как с ПсА и Пс, так и в группе контроля осуществлялись анализ и оценка состояния липидного спектра крови. При этом состояние липидного обмена у обследованных больных и лиц контрольной группы оценивали путем определения в сывороточной крови уровня ОХС, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности.

Результаты исследования показали, что в большинстве случаев у пациентов как с ПсА, так и с Пс (у 58,2 и 69,2% соответственно) имело место нарушение обмена липидов различной степени выраженности. Кроме того, нами проводился

сравнительный анализ основных параметров липидного профиля крови между обеими группами наблюдаемых лиц, результаты приведены в таблице 3.8. У пациентов с ПсА и Пс отмечалось статистически значимое повышение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ИА и снижение уровня ХС ЛВП ($p < 0,05-0,001$). В то же время, у пациентов с ПсА как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов, патологические сдвиги всех изучаемых параметров, отражающих состояние липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛВП, ИА), носили более яркий характер и в целом демонстрировали достоверность различия ($p < 0,05-0,001$) при сравнении с таковыми показателями у лиц контрольной группы (таблица 3.8).

В ходе исследования состояния липидного обмена у пациентов с ПсА нами было замечено, что выраженность дислипидемии имеет тесные ассоциативные взаимосвязи с активностью воспалительного процесса и присутствием висцеральных проявлений заболевания и была минимальной при низкой активности у больных ПсА без висцеральных проявлений.

Таблица 3.8. - Параметры липидного спектра крови у пациентов с ПсА и Пс по сравнению с группой контроля

Показатели	ПсА (n=64)	Пс (n=32)	Группа контроля (n=40)	Н-критерий Краскела- Уоллиса
ОХС, ммоль/л	6,4±1,2	6,1±1,3 $p_1 > 0,05$	4,52±0,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,16±0,04*	0,98±0,06 $p_1 < 0,001$	0,48±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,02	3,4±0,04 $p_1 < 0,001$	2,1±0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,03	1,23±0,04 $p_1 < 0,001$	1,51±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Индекс атерогенности	4,7±0,08	3,9±0,06 $p_1 < 0,001$	3,1±0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе пациентов с ПсА; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе пациентов с Пс (по U-критерию Манна-Уитни)

Учитывая полученные результаты, целесообразным явилось изучение корреляционных связей между основными показателями липидного обмена и интенсивностью воспалительного процесса, а также продолжительностью лечения с использованием ГК.

Данные, полученные при сравнительном анализе и оценки состояния липидного спектра крови у пациентов с активным ПсА в зависимости от степени воспалительной активности заболевания, сопоставлены с контролем и представлены в таблице 3.9.

Было установлено, что у больных с I степенью активности ПсА наблюдалось увеличение показателей липидного состава в крови, при этом различия показателей в данной группе по отношению к контрольной были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

У больных со II степенью ПсА наблюдалось более высокое содержание показателей липидного спектра крови, средний уровень которых за исключением ИА, статистически значимо отличался от таковых показателей в контрольной группе ($p < 0,05-0,01$). При анализе и оценке характера дислипидемии у больных ПсА с III степенью активности было выявлено статистически значимое повышение концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение содержания ХС ЛПВП ($p < 0,01-0,001$).

Таблица 3.9. - Анализ и оценка состояния липидного спектра крови у больных ПсА в зависимости от степени активности заболевания (I, II, III), по сравнению с контролем (n=64)

Показатель	Контроль (n=40)	Пациенты с ПсА (n=64)		
		I (n=8)	II (n=23)	III (n=33)
ОХС, ммоль/л	4,52±0,2	5,1±0,2	6,3±0,2***	7,2±0,2***
ТГ, ммоль/л	0,48±0,03	0,57±0,03	1,18±0,04***	1,46±0,06***
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1±0,02	2,2±0,08	3,8±0,04***	4,1±0,06***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,51±0,04	1,36±0,09	0,78±0,02***	0,62±0,02***

Примечание: *** $p < 0,001$ – статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

С целью более корректной оценки возможности ассоциативной взаимосвязи между степенью активности ПсА и параметрами, отражающими состояние

липидного обмена крови, все пациенты с ПсА были разделены на две группы в зависимости от уровня С-реактивного белка и СОЭ (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Связь между параметрами липидного спектра крови, СРБ и СОЭ у пациентов с ПсА (n=64)

Показатель	Концентрация СРБ и уровень СОЭ		p
	<18 мг/л (n=31) <30 мм/ч.	> 18 мг/л (n=33) >30 мм/ч.	
ОХС, ммоль/л	5,1±0,9	7,4±1,2	<0,05
ТГ, ммоль/л	0,92±0,03	1,40±0,06	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,03	4,7±0,07	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,03	0,97±0,02	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В первую группу был включен 31 пациент с незначительно повышенными уровнями СРБ (до 18 мг/л) и СОЭ (до 30 мм/ в ч.). Во вторую группу были включены 33 наблюдаемых больных со значительным ростом данных показателей (более 18 мг/л и более 30 мм/в ч, соответственно).

В ходе исследования были обнаружены статистически значимые различия между основными показателями активности воспалительного процесса (СРБ, СОЭ) и параметрами, отражающих состояние липидного спектра крови.

Полученные нами результаты (таблицы 3.9, 3.10) показали, что по мере прогрессирования воспалительного процесса у больных с ПсА отмечалось усугубление дислипидемии атерогенного характера. Также, в группе больных с активным ПсА наблюдалось наличие прямой зависимости между уровнями С-реактивного белка, СОЭ и показателями ОХС и триглицеридов (таблица 3.11.). Также установлено, что интенсивность иммуновоспалительной реакции отражается на степени нарушения липидного обмена.

Большинство ученых указывает на то, что дислипидемия у больных с ПсА и другими аутоиммунными патологиями обусловлена не только активностью заболевания, но и таким значимым фактором, как неоптимальный прием ГК в течение длительного времени.

По этой причине, для определения наличия зависимости уровня дислипидемии от приема ГК мы разделили всех больных с активным ПсА (n=64)

на две подгруппы. Первую подгруппу составили 22 больных, где при лечении не использовались ГК. Во вторую подгруппу вошли 24 пациента, длительно принимающих ГК (нередко в больших кумулятивных дозах). Полученные нами результаты показали, что между подгруппами пациентов с активным ПсА наблюдаются статистически значимые ($p < 0.05-0,01$) различия по всем изучаемым показателям.

Было установлено наличие положительной корреляционной связи между индексом DAS28 и показателями ОХС ($r=0,32$ и $r=0,29$ соответственно; $p < 0,05$), а также между показателями СРБ и уровнем ХС ЛПНП ($r=0,36$ и $r=0,32$ соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, было установлено наличие прямой корреляционной связи между патологическими сдвигами параметров липидного спектра крови и длительностью приема и кумулятивной дозой ГК, подтверждающих положение о том, что системное воспаление и фармакотерапия ПсА и Пс играют ключевую роль в формировании атерогенного профиля липидного спектра крови.

У обследованных пациентов с активным ПсА, наряду с всесторонним анализом и оценкой состояния липидного спектра крови, нами было осуществлены анализ и оценка состояния свертывающей системы крови. Результаты исследования общепринятых параметров, отражающих состояние свертывающей системы крови у больных активным ПсА сопоставлены с аналогичными показателями контрольной группы и представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11. - Параметры свертывающей системы крови у больных активным ПсА (n=64)

Показатель	Пациенты с ПсА (n=64)	Группа контроля (n=40)	p
ПТ время, сек	11,6±0,5	16,2±1,3	<0,001
АЧТВ, с	25,6±1,6	35,4±2,6	<0,001
ПТИ, %	73,8±5,9	94,6±7,8	<0,001
МНО, у.е.	1,36±0,06	1,52±0,12	<0,05
Фибриноген, г/л	5,4±0,5	3,5±0,5	<0,001
РФМК, мг %	8,4±0,08	5,1±0,16	<0,001

продолжение таблицы 3.11.

ПДФ, мг %	8,2±0,06	4,6±0,03	<0,001
-----------	----------	----------	--------

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

При анализе результатов исследования гемокоагуляционных параметров крови, которые были сопоставлены с аналогическими показателями у лиц контрольной группы (таблица 3.11), наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05-0,01$) снижение показателей протромбинового времени, АЧТВ, а также заметное снижение показателей ПТИ и МНО. Кроме того, было выявлено повышение уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов и ПДФ ($p < 0,01$). По нашему мнению, основным показателем, указывающим на изменение состояния гемостаза у больных с высокоактивными формами ПсА, является значительное снижение показателя АЧТВ. Обусловлено это тем, что данный показатель указывает на наличие дисфункции основных факторов свертывающей системы крови, а также является косвенным признаком дефицита прокалликреина (фактор Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (фактор Фитцджеральда).

Таблица 3.12. - Корреляционная связь между параметрами воспалительной активности ПсА, свертывающей и липидного спектра крови

	СРБ	ОХС	КИМ	DAS28	РФМК	АЧТВ	Фиб-н	СОЭ
СРБ	I	-	-	-	-	-	-	-
ОХС	0,33	I	-	-	-	-	-	-
КИМ	0,28	0,24	I	-	-	-	-	-
DAS28	0,55	0,21	0,24	I	-	-	-	-
РФМК	0,24	0,26	0,32	0,23	I	-	-	-
АЧТВ	-0,26	0,06	0,21	-0,08	-0,43	I	-	-
Фиб-н	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	-0,06	I	-
СОЭ	0,44	0,32	0,26	0,24	0,22	-0,03	0,06	I
ТГ	0,18	0,76	0,08	0,04	0,33	-0,02	0,08	-

По результатам исследования состояния гемокоагуляционной системы у пациентов с ПсА было установлено увеличение, прежде всего, уровней АЧТВ, МНО, растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена.

Наблюдаемое нарастание повышенной свертываемости крови на фоне усугубления тяжести течения ПсА, безусловно, свидетельствует о наличии корреляционной связи между данными параметрами. В связи с этим, мы решили провести корреляционный анализ между отдельными параметрами свертывающей системы крови и лабораторными показателями интенсивности воспалительного процесса при ПсА (СОЭ, С-реактивный белок, иммуноглобулин G) (таблица 3.12).

В результате было установлено наличие прямой зависимости показателей С-реактивного белка, фибриногена от величины растворимых фибрин-мономерных комплексов ($r=0,076$; $r<0,05$), уровня СОЭ от величины растворимых фибрин-мономерных комплексов ($r=0,076$; $r<0,05$), показателей С-реактивного белка и СОЭ от уровня холестерина и триглицеридов ($r=0,31$ $r=0,46$ $r=0,18$ $r=0,33$). Корреляционная связь между показателями СРБ и АЧТВ была обратной ($r= -0,28$).

Глава 4. Анализ и оценка особенностей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца, состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных псориатическим артритом в зависимости от наличия артериальной гипертонии

4.1. Псориатический артрит и артериальная гипертония

Артериальная гипертензия - это состояние, при котором систолическое АД составляет 140 мм рт. ст. и более и/или диастолическое АД повышается до 90 мм рт.ст. и выше при условии, что данные показатели наблюдались при их измерении не менее трех раз, выполненные в разное время, в состоянии покоя и без употребления медицинских препаратов, оказывающих влияние на показатели АД [177].

В современной практической ревматологии многие исследователи уделяют пристальное внимание проблеме коморбидности иммуновоспалительных заболеваний ревматического профиля (прежде всего РА, ПсА и СКВ) [5,111,135,147,176]. Многими исследователями уделяется большое внимание проблеме коморбидности при псориатическом артрите и других патологиях иммуновоспалительного характера, в виду повышенной частоты инвалидности у данной категории больных, значительного снижения их качества жизни и увеличения риска преждевременных летальных случаев. В связи с этим, целесообразным считается пересмотр и поиск путей улучшения тактики лечения таких больных [50,60,66,107].

В современной практической медицине широкое распространение получили различные термины, которые применяются в описание одновременного присутствия нескольких заболеваний у одного пациента. Если в англоязычной медицинской литературе широко применяются такие термины, как "коморбидность" и "мультиморбидность", то в русскоязычной литературе аналогичными терминами являются - "сочетанная патология", "полипатия" и "полиморбидность". Комплексная и объективная оценка состояния больного,

страдающего несколькими патологиями требует необходимости всестороннего анализа их взаимного влияния, что в целом является основополагающим положением в клиническом подходе в практической медицине - "лечить не болезнь, а больного". В связи с этим, большинство современных исследователей сошлись во мнении, что широкое внедрение термина "мультиморбидность" в практическую медицину считается оправданным, так как он характеризует не саму патологию, а индивидуально больного с наличием большого числа различных хронических заболеваний [66,100,107].

Среди иммуновоспалительных заболеваний ревматического профиля ПсА является достаточно распространенной патологией. Наиболее отличительными особенностями ПсА являются: стойкая потеря трудоспособности больных, высокий риск развития кардиоваскулярных нарушений, высокая стоимость лечения, а также необходимость постоянного мониторингования лабораторных и нередко и инструментальных показателей, отражающих активность и тяжесть заболевания [65,180,193,238].

Последние годы в терапии ПсА широкое применение нашли современные синтетические БПВП (прежде всего МТ и лефлуномид) и ГИБП, особенно в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания - концепции Т2Т [67,69,154,180]. Однако, несмотря на это продолжительность жизни больных ПсА по данным, представленным в литературе последних лет, существенно не изменилась [111,147,180]. В связи с этим, большой интерес к вопросам коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний при ПсА является весьма обоснованным подходом. Поскольку наличие коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний оказывает негативное влияние на выбор терапевтической стратегии, возможность достижения конечной цели стратегии Т2Т (состояние низкой активности заболевания/ремиссии) и в целом ухудшает эффективность и безопасность проводимой терапии. В этом плане, ряд авторов весьма обосновано отмечают, что у пациентов с РА и ПсА без учета вклада мультиморбидного фона имплементация основных принципов стратегии Т2Т в реальной клинической практике становится практически невозможной

[82,153,154]. Поскольку присутствие мультиморбидных заболеваний, особенно КВП и МС, с одной стороны, требует оптимизации терапевтической стратегии ПсА в целом, а с другой, - в значительной степени лимитирует широкое применение не только препаратов симптоматического ряда (прежде всего НПВП и ГК), но и препаратов из группы БПВП и ГИБП [58,59,132,134,147].

По данным современных исследователей одним из наиболее распространенных коморбидных заболеваний у пациентов с ПсА является АГ, частота встречаемости которого достигает от 45 до 78% [60,189,232]. В целом установлено, что в структуре кардиоваскулярного континуума у больных ПсА особое место занимает АГ, поскольку она в реальной клинической практике является первым объективно прослеживаемым маркером КВП при ПсА [66,189,232].

Таким образом, данная гипотеза о возможном наличии общих связей в механизме развития ПсА, АС и АГ с их полноценным исследованием, безусловно, будет играть ключевую роль в определении истинного вклада аутоиммунных реакций и АГ в атерогенезе и структурно-функциональной перестройки КВС в целом.

В таком случае целесообразным считается изучение особенностей структурно-функциональных изменений со стороны ЛОС у пациентов с ПсА в зависимости от наличия АГ.

Было определено, что при артериальной гипертензии суммарный риск развития тяжелых кардиоваскулярных осложнений прямо коррелирует с показателями АД, увеличение которых считается одним из главных прогнозирующих клинических признаков КВП [176,177]. В то же время, артериальная гипертензия и псориатический артрит на сегодняшний день рассматриваются как часто встречаемая ассоциация.

Согласно полученным нами результатам, увеличение показателей АД (в рамках АГ) у больных с ПсА является одним из распространенных признаков развития кардиоваскулярной патологии. Среди наблюдаемых нами больных с ПсА артериальная гипертензия наблюдалась в 43,7% случаев. По этой причине

все больные с ПсА были разделены нами на 2 группы с учетом наличия артериальной гипертензии. Первую группу составили 28 больных с ПсА, у которых имелась артериальная гипертензия, а вторую группу составили 36 пациентов с ПсА с отсутствием таковой (таблица 4.1).

Таблица 4.1. Сравнительная исходная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика больных ПсА в зависимости от наличия или отсутствия АГ (n=64)

Показатели	ПсА без АГ (n=36)	ПсА с АГ (n=28)	P
Пол, м	19(52,8)	16(57,1)	>0,05
ж, п (%)	17(47,2)	12(42,9)	
Длительность ПсА > 36 мес, п (%)	14 (38,9)	21 (75,0)	<0,01
Дебют в возрасте до 30 лет, (%)	7 (19,4)	15 (53,6)	<0,01
Начало заболевания с поражением суставов, п (%)	4 (11,1)	7 (25,0)	>0,05*
DAS28, баллы	4,6[3,0;5,8]	5,6[3,4;7,1]	<0,05 [#]
СРБ, мг/л	16,5 [10;20,5]	20,5 [12;32,5]	<0,05 [#]
Степень активности (I, II, III), %	14,3/49,9/35,8	5,6/58,3/36,1	>0,05
Системные проявления,п (%)	13 (36,1)	21 (75,0)	<0,01
НПВП, в постоянном режиме, п,%	16 (44,4)	24(85,7)	<0,001
ГК (<10 мг), п,%	2 (5,6)	22 (78,6)	<0,001*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера, [#]по U-критерию Манна-Уитни)

Верификацию АГ у наблюдаемых пациентов с ПсА проводили в случае трехкратного подтверждения высоких показателей САД (свыше 140 мм.рт.ст.) и/или ДАД (свыше 90), либо в случае приема противогипертензивных средств [177].

В группу пациентов с ПсА в сочетании с АГ были включены 28 больных, у которых наблюдалась высокая активность заболевания (DAS28>4,2 у 82,2% пациентов), у которых наличие АГ было верифицировано спустя 2,5-5 лет с момента дебюта основного заболевания, при этом длительность артериальной гипертензии в среднем составляла $5,8 \pm 1,6$ лет. При этом у больных ПсА в сочетании с АГ были идентифицированы наиболее отличительные особенности (по сравнению больными ПсА без АГ) (таблица 4.1). Чаще всего у больных данной группы отмечалось: а) продолжительное течение заболевания (свыше 10 лет); б) многочисленные проявления патологии со стороны внутренних органов;

в) увеличение показателей СРБ, ФНО-а и ИЛ-6; г) повышенные значения коагуляционных показателей; д) неоптимальный прием НПВП и ГК в течение длительного времени; е) практически отсутствие приема БПВП.

Кроме того, у пациентов с ПсА и АГ было обнаружено наличие прямой корреляционной связи между показателями СОЭ, СРБ и значениями САД ($r=0,3$; $p<0,05$). В 60,7% случаев у данных пациентов наблюдалось наличие аутоиммунной анемии, в 42,8% случаев - полиамиотрофии, в 28,6% случаев отмечалось наличие лихорадочного синдрома, в 24,9% случаев у пациентов диагностирован адгезивный перикардит, ещё в 17,8% случаев наблюдались проявления псориатического васкулита.

Было установлено, что группа больных ПсА в сочетании с АГ объединяет в себя 28 пациентов с высокой степенью активности воспалительного процесса и с многочисленными системными проявлениями заболевания и длительным "псориатическим анамнезом", практически постоянно находившихся на приеме НПВП и ГК, у которых спустя 2,5-5 лет с момента дебюта основного заболевания (ПсА) была верифицирована сопутствующая АГ.

Результаты изучения спектра и частоты встречаемости субклинических и клинически манифестных симптомов, свидетельствующих о развитии кардиоваскулярной патологии при коморбидности ПсА и АГ, отражены в таблице 4.2.

Было выявлено, что чаще всего в структуре основных клинических проявлений у пациентов с ПсА в сочетании с артериальной гипертензией наблюдались: затруднение вдоха и перебои в работе сердца во время физической нагрузки (в 24,9% случаях), усиление второго тона на аорте при аскультации (в 85,2% случаев), наличие систолического шума в области верхушки сердца (в 78,5% случаев), а также более выраженный верхушечный толчок (в 67,8% случаев). Болевые ощущения за грудиной стенокардического характера являлись довольно редкими находками и в целом были выявлены у 5 пациентов (17,8%) из 28 обследованных лиц.

Таблица 4.2. - Клинико-ЭКГ-я и ЭхоКГ-я оценка состояния КВС у больных ПсА в сочетании с АГ

Параметры		Число больных (n=28)	%
Инспираторная одышка и сердцебиение при физической нагрузки		7	25,0
Загрудинные боли по типу стенокардии		5	17,9
Систолический шум на верхушке		22	78,6
Усиленный верхушечный толчок		19	67,9
Акцент II тона на аорте		24	85,7
Гипертрофия ЛЖ	ЭКГ	24	85,7
	ЭхоКГ	18	64,3
Нарушение ритма и проводимости		12	42,9
Признаки СДЛЖ		6	21,4
Признаки ДДЛЖ		14	50,0
Толщина КИМ (>0,92 мм)		21	75,0

Однако, несмотря на достаточную скудность клинических симптомов КВП у больных ПсА в сочетании с АГ, частота встречаемости ЭКГ-х и ЭхоКГ-х симптомов у пациентов данной коморбидности была значительно больше и в целом отмечалась у многих пациентов (свыше 85% наблюдений). Стоит отметить, что по данным ЭхоКГ исследования ГЛЖ (с повышением ИММЛЖ, $p < 0,01$) определялась у 18 (64,3%) пациентов, тогда как при ЭКГ исследовании наличие ГЛЖ наблюдалось у 22 (78,6%) пациентов в данной группе (таблица 4.2.). Большое число наблюдений ГЛЖ при сочетании ПсА и АГ указывает на наличие существенного вклада АГ в развитие данного неоднородного и независимого ФР развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений у данных больных.

При оценке состояния КВС другим немаловажным аспектом являлось изучение состояния систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с ПсА и АГ. При анализе показателей ФВ по данным ЭхоКГ нарушение систолической функции ЛЖ - систолическая дисфункция ЛЖ (СДЛЖ) имело место всего у 6 (21,4%) пациентов с ПсА в сочетании с АГ, у которых показатели ФВ ЛЖ стабильно были ниже 45%. У больных с ПсА в сочетании с АГ, у которых имела место СДЛЖ одновременно были обнаружены многочисленные симптомы, характерные для ХСН. В тоже время, если наличие СДЛЖ было диагностировано у незначительной части больных ПсА в сочетании с АГ, то ДДЛЖ у больных данной коморбидности встречалась часто и в целом была верифицирована у 14

(49,9%) обследованных лиц. Более того, у обследованного больного ПсА в сочетании с АГ отмечалось наличие тесной прямой корреляционной связи между ДДЛЖ и ИММЛЖ, а также между ДДЛЖ и индексом DAS28. Это указывает на наличие закономерных особенностей в структурно-функциональной перестройке ЛОС и свидетельствует о неоднородности и характерных особенностях поражения миокарда при коморбидности ПсА и АГ.

Другим немаловажным аспектом в оценке структурно-функциональных особенностей ремоделирование ССС у больных ПсА в сочетании с АГ являлась оценка состояния аорты и сонных артерий. При этом, если наличие АС аорты (при рентгенологических и ЭхоКГ-х исследованиях) было диагностировано у 16 из 28 больных ПсА в сочетании с АГ, то при дуплексном УЗ-исследовании сонных артерий, у многих больных (21, 74,9%) пациентов данной коморбидности было обнаружено значимое утолщение КИМ ($0,94 \pm 0,11$; $p < 0,01$). Данный факт свидетельствует о высокой частоте встречаемости субклинических симптомов КВП у больных ПсА в сочетании с АГ.

Таким образом, наличие корреляционной связи между показателями АГ и интенсивностью воспалительного процесса (по показателям СРБ, СОЭ, индекса DAS28), а также клиническими симптомами ПсА, длительностью течения и тяжестью основного заболевания и нерациональным использованием НПВП и ГК в лечении данной категории больных указывает, по нашему мнению, на то, что особенности течения АГ у этих больных зависят от характера иммунопатологических изменений, наблюдаемых при ПсА, а также и от тактики лечения. Также необходимо подчеркнуть, что АГ играет значительную роль в структурно-функциональной перестройке ССС у больных с ПсА.

4.2. Особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца и состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных псориатическим артритом в зависимости от наличия артериальной гипертонии

Во всех случаях пациентам с ПсА ($n=64$) выполнялись ЭхоКГ исследования с использованием ультразвукового оборудования "PHILLIPS 8D-800"

(производство Германия). Изучались такие основные параметры состояния ЛОС, как: КДР и КСР, см; КДО и КСО, мл; ОТ ЗСЛЖд, см; ОТ МЖПд, см; ИСЛЖ, ММЛЖ, г/м². Кроме того, изучались наиболее значимые показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики: ударный объем левого желудоска, мл, МОК, л/мин, фракция выброса (ФВ) - %.

Итоговые результаты анализа и оценки основных морфофункциональных параметров, отражающих структурно-функциональное состояние ЛОС показали, что у пациентов с ПсА различные ЭхоКГ изменения среди 64 наблюдаемых нами пациентов наблюдались в 44 (68,6%) случаях (рисунок 4.1, таблица 4.3).

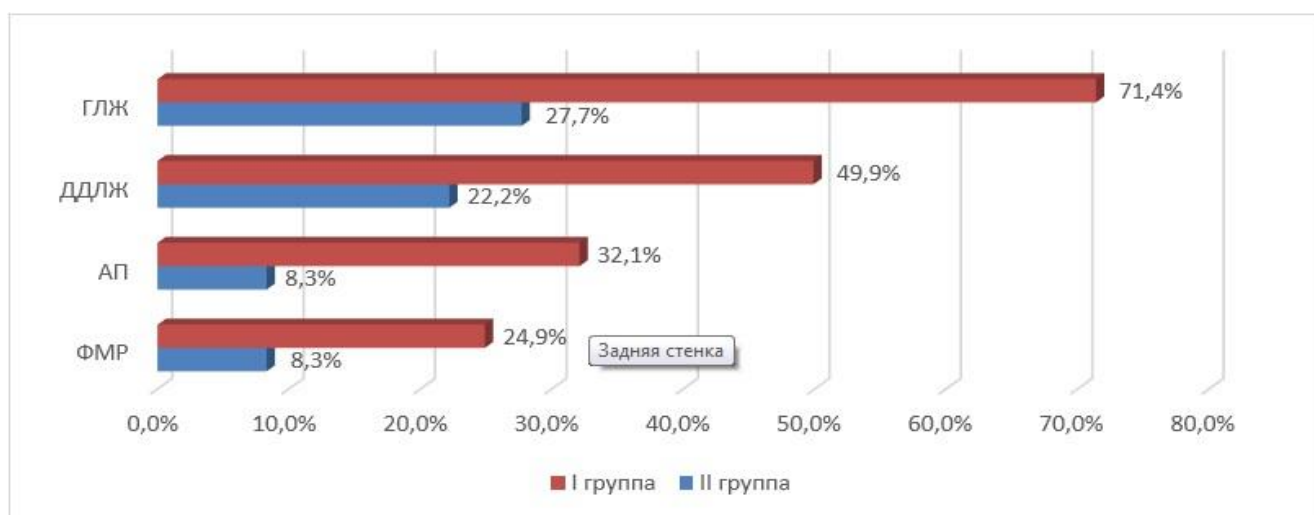


Рисунок 4.1. - Спектр и частота встречаемости выявленных ЭхоКГ-изменений у больных ПсА I (n=) и II (n) групп (%).

Полученные нами результаты, представленные на рисунке 4.1 и в таблице 4.3. показывают, что в целом у пациентов с активным ПсА ЭхоКГ изменения, характеризующие структурно-функциональное состояние ЛОС, носят многочисленный и разнонаправленный характер. В целом, наиболее распространенными ЭхоКГ-изменениями, отражающими особенности структурно-функционального ремоделирования ЛОС у пациентов I (ПсА в сочетании с АГ) и II (ПсА без АГ) групп являлись: ГЛЖ, ДДЛЖ, функциональная митральная регургитация (ФМР) и адгезивный перикардит (АП). Указанные ЭхоКГ-изменения среди больных первой группы наблюдались в 18 (71,4%), 14 (49,9%), 7 (24,9%) и 9 (32,1%) случаях, соответственно. Среди пациентов второй

группы данные изменения были отмечены в 10 (27,7%), 8 (22,2%), 3 (8,3%) и 3 (8,3%) случаях, соответственно. Несколько реже при ЭхоКГ-исследовании наблюдались диастолическая дисфункция левого желудочка, экссудативный перикардит, эндокардит и нарушения клапанного аппарата сердца. Данные патологии среди пациентов первой группы были обнаружены в 6 (21,4%), 4 (14,3%), 6 (21,4%) и 4 (14,3%) случаях, соответственно. а среди пациентов II группы данные симптомы наблюдались у 1 (2,7%), 1 (2,7%), 2 (5,5%) и 1 (2,7%) пациентов, соответственно.

В таблице 4.3 приведены показатели частоты встречаемости некоторых ЭхоКГ-признаков у больных с ПсА в зависимости от интенсивности патологии.

Таблица 4.3. - Спектр и частота встречаемости ЭхоКГ-изменений у пациентов с ПсА (n=64) в зависимости от степени активности воспалительного процесса

ЭхоКГ симптом	Степень активности ПсА			Всего	
	I (n=8)	II (n=23)	III (n=33)	абс.	%
ГЛЖ, n,%	1 (12,5%)	9(39,1%)	18(54,5%)	28	43,8
СДЛЖ, n,%	0 (0)	2 (8,7%)	4 (12,1%)	6	9,4
ДДЛЖ, n,%	1 (12,5%)	7 (30,4%)	14 (42,4)	22	34,4
ФМР, n,%	0 (0)	2 (8,7%)	5 (15,2)	7	10,9
Эндокардит, n %	0 (0)	2 (8,7%)	3 (9,1)	5	7,8
Перикардит, n,%	2 (25,0%)	3 (13,0%)	7 (21,2%)	12	18,8

Нами были зарегистрированы колебания изучаемых ЭхоКГ-х параметров как в количественном, так и в спектральном плане в широком диапазоне (таблица 4.3). Было обнаружено, что у больных с ПсА при прогрессировании воспалительного процесса (по индексу DAS28) отмечается увеличение числа случаев встречаемости ЭхоКГ-изменений.

По данным литературы последних лет, характерные ЭхоКГ-е изменения со стороны миокарда, перикарда, эндокарда, клапанного аппарата сердца, аорты и легочной артерии у пациентов с ПсА высокой активности и без клинических кардиальных проявлений ("немая псориатическая болезнь сердца") являются на сегодняшний день малоизученными.

В связи с этим в ходе проведения данного исследования нами при изучении показателей ЭхоКГ у пациентов с ПсА оценивалось наличие изменений со

стороны миокарда, перикарда, эндокарда, клапанов сердца, аорты и легочной артерии, которые не имели клинических проявлений (таблица 4.4).

Таблица 4.4. Спектр и частота встречаемости субклинических ЭхоКГ-изменений у больных ПсА (n=64)

ЭхоКГ симптом	n	%
Адгезивный перикардит	16	25,0
Уплотнение и расширение аорты	32	50,0
Фиброз структуры аортального клапана	24	37,5
Фиброз структуры митрального клапана	13	20,3
ГНПКС	12	18,8
ГЗПКС	4	6,3
ФМР	11	17,2

Результаты, полученные при углубленном ЭхоКГ-ом исследовании больных с активного ПсА, показали, что наиболее распространенными субклиническими симптомами, свидетельствующими об изменениях со стороны перикарда, эндокарда, клапанного аппарата сердца, аорты и легочной артерии являлись: бессимптомный (адгезивный) перикардит, уплотнение и расширение аорты и легочной артерии, гемодинамически незначимая патология клапанов сердца (таблица 4.4). Эти ЭхоКГ-изменения среди пациентов ПсА обнаружены в 16 (24,9%), 24 (37,9%) и 12 (18,7%) случаях, соответственно.

У пациентов с ПсА наиболее типичными ЭхоКГ-и находками со стороны клапанного аппарата сердца являлись фиброз структуры аортального клапана (20,3%), уплотнение створок митрального клапана (18,7%), недостаточность митрального клапана I степени - не связанная с пролапсом митрального клапана (10,9%), недостаточность аортального клапана I степени (12,4%) и ФМР (17,2%).

Среди многочисленных ЭхоКГ-х симптомов отдельного внимания требует выявление признаков поражения перикарда (и эндокарда), поскольку данный феномен в отличие от большинства других ЭхоКГ-х симптомов имеет, с одной стороны, некоронарогенный механизм развития, а с другой - отражает активность ПсА и свидетельствует о прямом вовлечении перикарда (возможно эндокарда и миокарда) в иммунновоспалительный патологический процесс.

У обследованных нами пациентов с ПсА поражение перикарда, преимущественно адгезивного (неэкссудативного) характера - в виде утолщения/уплотнения перикарда эхокардиографически было выявлено у 24,9% больных, страдающих высокоактивными формами ПсА, в том числе у 9 (14,04) больных с III степенью активности заболевания по индексу DAS28. Среди обследованных больных с ПсА (n=64) частота встречаемости адгезивного перикардита была достаточно высока (у 24,9% больных), однако наличие экссудативного перикардита было верифицировано довольно редко. В целом среди пациентов основной группы (с ПсА) по результатам клинико-ЭхоКГ-х исследований только у четырех (6,2%) больных с высокоактивными формами ПсА и с многочисленными висцеральными проявлениями нами было верифицировано наличие экссудативного перикардита с умеренными уровнями выпота - < 200 мл в полость перикарда.

Наличие поражения перикарда у пациентов с активными формами ПсА имело тесные ассоциативные взаимосвязи с присутствием других висцеральных проявлений заболевания, такими как аутоиммунная анемия, лихорадка, "псориатический васкулит" - кожная форма и полиамиотрофия.

Установлено, что важнейшими функциональными компонентами, сопутствующими структурным и функциональным ремоделированиям миокарда ЛЖ, являются процессы сокращения (систола) и расслабления (диастола) миокарда. В этой связи, в процессе изучения морфофункциональных и гемодинамических параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние ЛОС, центральное место занимают всесторонний анализ и оценка тех показателей, которые отражают состояние как систолической, так и диастолической функции ЛЖ.

Среди пациентов в основной группе (с ПсА) в процессе всестороннего анализа и оценки показателей ФВ ЛЖ и состояния систолической функции ЛЖ наличие нарушения систолической функции ЛЖ - СДЛЖ было верифицировано у 6 (9,4%) больных из 64 обследованных. Основным диагностическим

инструментом, который позволил нам, также как и другим исследователям, верифицировать наличие СДЛЖ, являлось устойчивое снижение ФВ <45%.

В подгруппе больных ПсА с наличием СДЛЖ (n=6) были выявлены, с одной стороны, клинические симптомы ХСН (инспираторная одышка, сердцебиение, приступы сердечной астмы, периферические отеки, гепатомегалия, застойные хрипы), а с другой, - высокая активность ПсА с многочисленными системными проявлениями заболевания, наличие АГ, ИБС (в том числе постинфарктный кардиосклероз у 3 обследованных), длительный прием НПВП и ГК.

Однако, несмотря на довольно редкое выявление наличие СДЛЖ у 22 (37,4%) пациентов с ПсА при всестороннем анализе и оценке состояния трансмитрального диастолического потока было верифицировано присутствие ДДЛЖ, преимущественно по I типу - тип замедленной релаксации ДДЛЖ легкой степени тяжести.

По данным литературы гемодинамические изменения (перегрузка давлением и/или объемом) играют ключевую роль в старте ремоделирования ЛОС, дальнейшее прогрессирование которого приводит к функциональной неполноценности миокарда и развитию серьезных (фатальных) сердечно-сосудистых событий [6,20,28,36,41,44]. Другими немаловажными факторами, которые оказывают неблагоприятное влияние на миокард и в итоге способствуют прогрессированию ремоделирования ЛОС являются: ишемия, воспаление (в рамках ПсА и других аутоиммунных заболеваний), наличие аутоиммунной анемии [80,90,113,155,178].

С учетом вышеизложенного у пациентов основной группы - ПсА в сочетании с АГ (I группа) и ПсА без АГ (II группа), с целью выявления особенностей структурно-функционального ремоделирования ЛОС, объектом всестороннего анализа и оценки стали общепринятые морфофункциональные параметры, которые в совокупности определяют структурно-функциональное состояние ЛОС (таблица 4.5.).

Из данных, представленных в таблице 4.5. следует, что у больных ПсА I и II групп независимо от наличия АГ и других параметров, характеризующих

активность и тяжесть заболевания, имеет место статистически достоверное ($p < 0,05-0,01$) увеличение таких линейных, объемных систолодиастолических показателей и толщины стенок ЛЖ, как: КДР, КДО, ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ. Следует отметить, что наиболее значимые патологические сдвиги указанных морфофункциональных параметров ЛОС зарегистрировались у пациентов I группы (ПсА в сочетании с АГ).

Таблица 4.5. - Морфофункциональные показатели ЛОС у больных ПсА в сочетании с АГ (I группа) и без АГ (II) группа

Показатель	Группа контроля (n=40)	I группа (n=28)	II группа (n=36)	Н-критерий Краскела-Уоллиса
КДР, см	4,32±0,04	4,8±0,04 $p_1 < 0,001$	4,6±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
КДО, мл	104,6±7,5	137,4±9,8 $p_1 < 0,001$	110,3±7,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	<0,001
КСО, мл	39,7±2,6	42,6±3,2	40,4±2,9	>0,05
ОТ МЖП, (д), см	1,21±0,03	1,69±0,08 $p_1 < 0,001$	1,42±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
ОТ ЗСЛЖ (д), см	1,61±0,08	1,81±0,09 $p_1 < 0,05$	1,62±0,07 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	<0,05
КСМС, дин/см ²	71,8±6,6	74,5±6,3	72,4±6,2	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	98,6±8,3	134,2±11,4 $p_1 < 0,001$	116,4±9,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	<0,01
ИСЛП	0,62±0,03	0,84±0,06 $p_1 < 0,001$	0,72±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	<0,001
ИСЛЖ	0,58±0,04	0,79±0,05 $p_1 < 0,001$	0,68±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	<0,001
УО, мл	75,4±5,8	94,2±7,8 $p_1 < 0,01$	76,3±6,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	<0,01
МОК, л/мин	4,62±1,5	7,6±0,3 $p_1 < 0,05$	4,8±0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	<0,05

Продолжение таблицы 4.5.

ФВ, %	66,3±4,4	75,4±5,8 p ₁ <0,05	64,4±5,3 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	<0,05
СИ, л/мин/м ²	2,8±0,02	4,8±0,04 p ₁ <0,001	3,2±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в I группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Из данных, представленных в таблице 4.5, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов I и II групп, помимо указанных изменений, наблюдается также статистически достоверное (p<0,05-0,01) увеличение показателей ИММДЖ, ИСЛП (д) и ИСЛЖ (д), наиболее существенные сдвиги которых наблюдались у больных ПсА в сочетании с АГ.

У обследованных больных I и II групп были всесторонне проанализированы и оценены объемные показатели ЛЖ, которые в совокупности определяют состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики: КДО, ФВ, УО и МОК (таблица 4.5.). Результаты исследования указывали на нарушение систолической функции левого желудочка у больных первой группы по гиперкинетическому типу, свидетельством чего явилось заметное увеличение (по отношению к контрольной группе) показателей КДО, ФВ, УО, МОК (p<0,05-0,01). У пациентов с ПсА без артериальной гипертензии (вторая группа) также отмечалось некоторое увеличение данных показателей (таблица 4.5), при этом эти изменения при сравнении с контрольной группой не имели статистической значимости (p>0,05).

В целом, итоговые результаты всестороннего анализа и оценки морфофункциональных (или структурно-геометрических) показателей, характеризующих функциональное состояние ЛОС у больных с активным ПсА, особенно в сочетании с АГ, в первую очередь демонстрируют изменение формы ЛОС - трансформация нормальной эллипсоидной формы в сферическую модель. Об этом свидетельствует и статистически значимое повышение показателей

ИСЛП и ИСЛЖ (таблица 4.5) при сравнении с таковыми показателями в группе контроля ($p < 0,001$).

При определении вариантов структурно-функциональной перестройки ЛОС у больных I и II групп было обнаружено, что чаще наблюдалось ремоделирование с образованием ГЛЖ по концентрическому типу (рисунки 4.2. и 4.3). Кроме того, если у пациентов II группы наблюдалась явная тенденция к сохранению физиологической формы ЛЖ (рисунок 4.3.), то у некоторых пациентов I группы отмечалась обратная картина - формирование ГЛЖ по эксцентрическому варианту (рисунок 4.2).



Рисунок 4.2. - Типы структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ у больных I группы (ПсА в сочетании с АГ).



Рисунок 4.3. - Типы структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ у больных II группы (ПсА без АГ).

4.3. Анализ и оценка состояния трансмитрального диастолического потока у больных активным псориатическим артритом в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

На сегодняшний день мало изученными остаются структура и распространенность субклинических КВН при ПсА. С другой стороны, роль субклинических изменений сердца и сосудов, как предикторов развития серьезных (фатальных) ССО при ПсА с позиции доказательной медицины практически не определена.

Согласно данным, представленных в литературе последних лет, спектр субклинических КВН включает в себя наличие следующих изменений со стороны

КВС: дисфункция эндотелия, увеличение толщины КИМ, АТБ, ГЛЖ, ДДЛЖ.С другой стороны, роль субклинических изменений сердца и сосудов, как предикторов развития серьезных (фатальных) ССО при ПсА с позиции доказательной медицины практически не определена.

По современным представлениям о патофизиологии ремоделирования ЛОС и синдрома ХСН, СДЛЖ рассматривается как один из компонентов, наряду с нарушением диастолической функции ЛЖ и формированием ДДЛЖ [4,6,44].

В связи с вышеизложенным нами в ходе выполнения настоящего исследования была поставлена задача изучить и оценить состояние трансмитрального диастолического потока у пациентов с ПсА I и II групп.

С целью анализа и оценки состояния трансмитрального диастолического потока у пациентов с ПсА изучали и оценивали следующие параметры: пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (скорость E, м/с), пиковую скорость потока предсердной систолы (скорость A, м/с), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР, м/с), отношение E/A, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, м/с), конечное диастолическое давление (КДД, мм. рт. ст.) в полости ЛЖ (таблица 4.6.).

Таблица 4.6. - Показатели трансмитрального диастолического потока у больных ПсА в сочетании с АГ (I группа) и без АГ (II группа)

Показатель	Группа контроля (n=40)	I группа (n=28)	II группа (n=36)	Н-критерий Краскела-Уоллиса
Скорость E, м/с	0,82±0,04	0,62±0,05 p ₁ <0,001	0,71±0,04 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	<0,001
Скорость A, м/с	0,58±0,02	0,73±0,04 p ₁ <0,001	0,62±0,03 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	<0,001
E/A, у.е	1,4±0,06	0,84±0,02 p ₁ <0,001	1,1±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ВИР/IVRT, м/с	65,1±5,2	94,2±7,6 p ₁ <0,001	84,5±6,5 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001
DT, м/с	189,6±14,6	226,4±18,8 p ₁ <0,01	208,2±11,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	<0,05

Продолжение таблицы 4.6.

КДД ЛЖ, мм.рт.ст.	9,42±0,32	12,4±0,43 p ₁ <0,001	10,8±0,28 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
-------------------	-----------	------------------------------------	---	--------

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в I группе (по U-критерию Манна-Уитни)

В процессе анализа и оценки состояния трансмитрального диастолического потока и, в целом, диастолической функции ЛЖ у пациентов с ПсА наблюдалось нарушение процесса активного расслабления (релаксация) миокарда ЛЖ. Данное утверждение было верифицировано на основании статистически достоверного (p<0,01) увеличения ВИР и снижения скорости E по сравнению с данными контрольной группы (таблица 4.6.). В целом, данные, представленные в таблице 4.6. демонстрируют наличие статистически достоверных изменений таких параметров трансмитрального диастолического потока, как скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (скорость E), скорость потока предсердной систолы (скорость A), отношение E/A и DT, по сравнению с данными контроля у больных ПсА вне зависимости от наличия артериальной гипертензии. Наблюдаемые патологические изменения со стороны основных показателей, характеризующих особенности диастолического наполнения ЛЖ у больных активным ПсА свидетельствуют о формировании ДДЛЖ по I типу - "тип замедленной релаксации". Следует отметить, что при изучении состояния диастолической функции ЛЖ у пациентов с ПсА, наблюдаемые патологические изменения со стороны трансмитрального диастолического потока были наиболее выраженными у больных с ПсА и АГ (таблица 4.6.).

Таким образом, у больных с высокоактивными формами ПсА по мере прогрессирования заболевания, присоединения висцеральных проявлений заболевания и АГ наблюдается ряд характерных патологических сдвигов со стороны морфофункциональных параметров ЛОС, которые в совокупности свидетельствуют о значительной структурно-функциональной перестройки (ремоделирование) ЛОС.

Глава 5. Обсуждение результатов

ПсА - хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, обусловленное псориазом, при котором в костно-суставном аппарате происходит воспалительное поражение аутоиммунного характера, вследствие чего возникает эрозивный синовит с прогрессирующим течением, резорбция костных структур, развитие спондилоартрита и т.д. [9,65,136,238].

В типичном клиническом сценарии ПсА, который отличается большим разнообразием, наиболее характерными проявлениями являются интенсивное воспаление периферических синовиальных суставов (наиболее часто по типу прогрессирующего симметричного олиго - и полиартрита), энтезисов - место прикрепления связок, сухожилий и суставной капсулы в кости (в виде теносиновит) и наличием спондилоартрита и сакроилеита [9,36,132,193,222]. В целом, ПсА отличается чрезвычайной гетерогенностью как клинических, так и иммунопатологических нарушений. При этом установлено, что малоизученная ассоциация генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунокомпетентных клеток является основополагающим патогенетическим механизмом ПсА [9,65,137, 238, 242].

В клинической картине ПсА, наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, другими немаловажными составляющими компонентами являются наличие системных (висцеральных) проявлений заболевания и высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний [132,160,180,238]. Наличие висцеральных проявлений ПсА и коморбидных (нередко и мультиморбидных) заболеваний, с одной стороны отличается высоким проностическим рейтингом в оценке тяжести ПсА и всегда требует пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом (прежде всего лимитирует прием ГК и НПВП) и его интенсификацию в частности, а с другой, - считается ФР летального исхода, прежде всего от фатальных ССО [1,65,144,238,242].

По мнению некоторых авторов, пусковым фактором в развитии атеросклероза является повреждение эндотелиальной ткани [11,48,70,125,230].

Было обнаружено, что в активации процессов АС большое значение имеют такие факторы, как: а) изменения в миграции липидов в сосудистой стенке; б) хронический воспалительный процесс слабой интенсивности ("low-grade"); в) гемостатические нарушения [17,93,95,128,151,220].

Многие современные исследователи сошлись во мнении, что АС, по сути дела, является своеобразным вялотекущим иммуновоспалительным заболеванием, при котором поражается интима артерии [17,95,128,220,231,258]. По современным представлениям иммуновоспалительный аспект патогенеза АС и активное участие иммуновоспалительных реакций в атерогенезе включает следующие две основные стадии: а) патологическую активацию иммунного ответа, в результате чего формируется состояние дисбаланса в цитокиновой системе, что в итоге приводит к эндотелиальной дисфункции; б) патологически активированные эндотелиальные и иммунокомпетентные клетки в большом количестве продуцируют так называемых "проатерогенных" и "прокоагулянтных" медиаторов, которые, с одной стороны, в значительной степени модифицируют липидов, а с другой, - приводят к отложению проатерогенных липидов в артериальной стенке (собственно АС), а также формированию состояния гиперкоагуляции [93,118,122,129,131,146]. Все эти изменения в конечном итоге приводят к развитию фатальных ССО.

Полученные в последние годы результаты показывают, что, несмотря достигнутые большие успехи в вопросах лечения больных с ПсА и активное внедрение инновационных препаратов в лечения заболевания и оптимизации терапевтических подходов в целом, вопросы связанные с преждевременной летальности пациентов с ПсА не теряют актуальности [1,19,31,34,241]. В клиническом сценарии ПсА высокий риск развития ССО и кардиоваскулярной летальности, превышающей на 35-40% уровень в общей популяции и сопоставимой с таковой у пациентов с СД 2-го типа, являются общепризнанными характеристиками ПсА [19,34,232,241].

За последние два десятилетия в научно-практической ревматологии накоплено достаточно обоснованных данных, результаты которых

свидетельствуют о том, что в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с ПсА наибольший удельный вес приходится на ССО, обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием АС и частым присоединением АГ (ИМ, инсульт, внезапная коронарная смерть) [31,60,197,238,268].

В современной ревматологии, несмотря на многолетнее изучение комплекса вопросов, связанных с проблемой вовлечение КВС в орбиту патологических нарушений при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (ПсА, РА, системные васкулиты, СКВ), истинные механизмы КВП при РА, ПсА и других системных аутоиммунных заболеваний до конца не изучены и по-прежнему остаются объектом интенсивного изучения современных исследователей [5,89,97,107,111]. В этом аспекте большинство авторов весьма аргументировано отмечают, что высокий кардиоваскулярный риск при ПсА не может быть обусловлен лишь наличием традиционных факторов риска (ФР) развития ССО и склоняются к мнению о мультифакториальном генезе КВП при ПсА [31,34,60,62,66].

Данные, представленные в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что основными факторами, которые с одной стороны, имеют тесные ассоциативные взаимосвязи, а с другой, - играют ключевую роль в развитии и прогрессирования широкого спектра КВП при ПсА являются: традиционные ФР развития ССО, постоянное применение препаратов с кардиоваскулярной токсичности (прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП и глюкокортикоидов - ГК) и хроническое аутоиммунное воспаление [13,31,45,57,58,62]. При этом многие исследователи считают, что хроническое аутоиммунное воспаление и "ПсА-ассоциированные" ФР развития ССО являются ведущими патогенетическими механизмами АС и атерогенеза [61,66,93,198,247].

По данным современных исследователей одним из наиболее распространенных коморбидных заболеваний у пациентов с ПсА является АГ, частота встречаемости которой достигает от 45 до 78% [60,189,232]. В целом установлено, что в структуре кардиоваскулярного континуума у больных ПсА

особое место занимает АГ, поскольку она в реальной клинической практике является первым объективно прослеживаемым маркером КВП при ПсА [66,198,223]. Более того, установлено, что наличие АГ у больных ПсА имеет тесные ассоциативные взаимосвязи как с характеристиками, которые отражают тяжесть ПсА (длительность, активность и висцеральные проявления заболевания), так и с особенностями проводимой терапии [61,93,232]. С другой стороны, АГ, которая является одним из основных независимых предикторов развития серьезных ССО, у больных с высокоактивными формами ПсА постепенно становится активным инициатором прогрессирования и осложненного течения АС структурно-функционального ремоделирования КВС в целом [6,41,57,66]. Однако, с одной стороны, существующие данные о взаимосвязи АГ и ПсА, возможных патогенетических механизмов повышения АД и ее распространенности при ПсА во многом остаются противоречивыми, с другой, - также дискуссионными остаются данные о вкладе АГ в развитие ССО при ПсА [66,198,223].

С учетом вышеизложенного и ключевой роли аутоиммунных воспалительных реакций в патогенез не только ПсА, но и КВП [23,93,95,238], решение малоизученных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой коморбидности ПсА и ССО как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза требует: а) изучения и оценки распространенности традиционных ФР развития КВП и метаболических нарушений (в рамках МС) и их вклад в развитие КВН при ПсА; б) идентификации спектра и распространенности как субклинических, так и клинически манифестных симптомов КВН у пациентов данной категории; в) анализа и оценки роли "болезнь-ассоциированных" ФР в развитие КВП; г) определения отличительной особенности структурно-функционального ремоделирования коронарных артерий и ЛОС при ПсА; д) определения современных междисциплинарных подходов, направленных на снижение риска развития ССО у пациентов с ПсА [1,19,31,34,232,241].

В данном аспекте нам представляется целесообразным обсудить комплексную клинико-лабораторную и инструментальную оценку состояния КВС у больных активным ПсА.

В исследование были включены 2 группы больных: а) основная группа - в которую вошли 64 пациента с ПсА; б) группа сравнения - которая включала 32 больных с Пс без признаков поражения суставов воспалительного характера.

В основную группу вошли 64 пациента с подтвержденным диагнозом (по критериям CASPAR, 2006 г.) активным ПсА [9], в возрасте от 26 до 68 лет (средний возраст $48,5 \pm 3,6$). Пациенты в основной группе в зависимости от наличия сопутствующей первичной АГ были рандомизировано распределены на две группы. Первая группа обьеденила 28 больных ПсА с АГ, во вторую группу вошли 36 пациентов, у которых отсутствовал сопутствующий АГ.

У наблюдаемых пациентов с ПсА и Пс основными объектами анализа и оценки являлись: распространенность ФР развития ССО (как традиционных, таки болезнь-обусловленных), особенность клинико-ЭКГ-х симптомов и структурно-функционального ремоделирования ЛОС, а также состояния липидного спектра и свертывающей системы крови и участия иммунологических маркеров (СРБ, ФНО-а) в атерогенезе и ремоделирование миокарда.

При изучении состояния КВС у больных с ПсА было установлено, что субъективные проявления были стертыми, и обусловленными развитием КВП, в большинстве случаев у пациентов (73,3%) не отмечались жалобы относительно поражения сердечнососудистой системы. Однако при более подробном опросе и глубоком анализе состояния орагнов кровообращения у многих больных (43,8%) были обнаружены некоторые признаки, свидетельствующие о наличии КВП. Таковыми признаками являлись: наличие сердцебиения и появление одышки во время физического напряжения (в 26,5% случаев), приглушение сердечных тонов (в 29,6% случаев), аускультативно выслушивается наличие систолического шума в зоне проекции верхушки сердца (в 34,3% случаев).

На начальном этапе выполнения настоящего исследования нами с целью определение уровня КВР и поиска клинических и субклинических симптомов

коронарогенных КВП у пациентов основной группы (с ПсА), группы сравнения (с Пс) и контроля была проанализирована и оценена распространенность традиционных (в системе шкала SCORE) и так называемых "ПсА-ассоциированных" ФР, проводилась ССА и изучалась роль иммуновоспалительного процесса (СРБ, ФНО-а, ИЛ-6, ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета) в атерогенезе.

У всех пациентов изучались вероятные факторы риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (по шкале SCORE): первичная АГ, повышенная масса тела, генетическая предрасположенность по КВП, гиподинамия, нарушение белкового баланса (увеличение показателей ОХС > 5,0 ммоль/л, ЛПНП > 3.0 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, уменьшение ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л у лиц женского пола и уменьшение ниже 1,0 ммоль/л у лиц мужского пола). У наблюдаемых лиц в контрольной группе вычисляли десятилетний суммарный риск сердечно-сосудистых патологий по SCORE [13,62,66].

С целью анализа и оценки роли традиционных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний изучалась частота их встречаемости среди пациентов с ПсА и Пс. В этом плане было выявлено, что в группах больных с ПсА и Пс общее количество пациентов без наличия традиционных факторов риска (по шкалы SCORE) оказалось заметно ниже (14,4 и 18,7%, соответственно), чем среди лиц контрольной группы (27,5%, $p < 0,001$). По другим параметрам соотношения общего числа традиционных ФР ССО наиболее статистически значимые различия были зарегистрированы у пациентов с ПсА и Пс с наличием трех ФР ССО коронарогенного генеза - у 32,7 и 21,8% пациентов, а в контрольной группе они наблюдались в 7,5% случаев ($p < 0,001$). Аналогичные результаты ранее были получены в работах других исследователей [13,66,251,268].

В зависимости от количества традиционных ФР все обследованные больные с ПсА ($n=64$) и Пс ($n=32$) были распределены на 2 группы: в первую вошли пациенты с наличием одного фактора риска, во вторую – с наличием двух и более ФР ССО. Полученные в этом плане результаты и данные, представленные в работах других исследователей [13,62,66], демонстрируют нарастание числа

больных с увеличением толщины КИМ, частоты АТБ и клинически манифестных симптомов КВП как у пациентов с ПсА, так и с Пс, имеющих 2 и более традиционных кардиоваскулярных ФР, что подтверждает роль и активное участие традиционных ФР в развитие коронарогенных ССО при ПсА и Пс. С другой стороны было выявлено, что повышение числа традиционных факторов риска у пациентов с ПсА и Пс тесно ассоциируется с повышением риска развития атеросклеротического поражения сосудов.

На основании всестороннего анализа и оценки частоты встречаемости традиционных ФР ССО у больных с ПсА и Пс суммарный риск развития серьезных (фатальных) кардиоваскулярных событий нами, также, как и другими исследователями [50] был оценен по шкале SCORE. При этом было установлено, что в большинстве случаев у больных с ПсА (42,2%) и Пс (62,6%) был отмечен низкий десятилетний риск (<1%) развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE. Среди обследованных больных у 31,2% пациентов с ПсА и у 15,6% с Пс наблюдался высокий риск (более 5%) возникновения кардиоваскулярных осложнений по шкале SCORE, а остальные пациенты соответственно - 26,6 и 21,8% имели средний риск (2-4%) развития ССО атеросклеротического генеза, что согласуется с данными других исследователей [13,66,251].

При оценке суммарного риска развития ССО по шкале SCORE/EULAR, принимая во внимание поправку на присутствие ПсА-обусловленных ФР ССО, общее количество больных с повышенным риском развития кардиоваскулярных патологий в группе пациентов с ПсА увеличилось с 31,2 до 46,8%. У больных с ПсА и Пс в сочетании с АГ (43,7 и 21,8% соответственно) средняя величина САД составила $158,6 \pm 14,6$ мм рт. ст., ДАД – $98,6 \pm 8,9$ мм рт. ст. В этом аспекте выявленная нами высокая распространенность АГ соответствует данным, полученным в работах других современных исследователей и является подтверждением того, что ПсА, возможно, является независимым фактором риска АГ. На это указывает тот факт, что у большинства пациентов с ПсА в сочетании с АГ (60,9%) первые эпизоды повышения АД впервые были зарегистрированы

после дебюта ПсА. С другой стороны, у больных ПсА в сочетании с АГ был идентифицирован ряд характерных факторов, связанных как с тяжестью заболевания, так и с его терапией, которые тесно ассоциировались с развитием АГ у больных с ПсА: возраст пациентов, длительный и неконтролируемый приём ГК и НПВП, поздняя диагностика и присутствие висцеральных проявлений заболевания, а также интенсивный характер воспалительного процесса по индексу DAS28.

У обследованных больных с ПсА и Пс одним из ведущих факторов развития кардиоваскулярной патологии, помимо АГ, являлось нарушение белкового баланса. Дислипидемия атерогенного профиля, которая характеризовалась статистически значимыми ($p < 0,05-0,01$) изменениями содержания ОХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП выявлялась у подавляющего большинства пациентов с ПсА и Пс (соответственно у 63,9 и 56,2% обследованных лиц).

Данные, представленные в литературе последних лет, свидетельствуют о том, что у пациентов с ПсА, РА, а также с иными аутоиммунными хроническими патологиями ревматического характера повышенный риск развития коронарогенных сердечно-сосудистых обусловлен не только наличием традиционных факторов риска, но и является следствием возникновения иммуновоспалительных изменений, приводящих к развитию данных патологий и АС [13,60,66]. В связи с чем, у обследованных пациентов с ПсА нами, наряду с анализом и оценкой распространенности традиционных ФР развития ССО, осуществлялся поиск и идентификация так называемых "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО. В этом плане, мы вели поиск тех факторов, которые, с одной стороны, отражают активность и тяжесть ПсА, а с другой, - могли бы иметь непосредственное и/или опосредственное участие в увеличении риска развития кардиоваскулярных осложнений у данных больных.

По результатам анализа и оценки распространенности "ПсА-ассоциированных" факторов риска было обнаружено заметное увеличение показателей С-реактивного белка и/или СОЭ (в системе индекса DAS28). Так, увеличение показателя СРБ выше 18 мг/л, что на сегодняшний день признано

одним из основных факторов развития АС, наблюдалось у 73,4% больных с ПсА. Полученные нами результаты и данные, представленные в литературе последних лет [13,19,59,62], показывают, что другими факторами развития АС и его коронарогенных ССО у пациентов с активным ПсА, являлись: поздняя выявляемость, системный характер заболевания, его интенсивность и продолжительность, неоптимальное использование НПВП и ГК в течение длительного времени и без применения БПВП.

У больных с ПсА (основная группа) при определении субклинических форм АС проводилось дуплексное сканирование СА с последующим вычислением толщины КИМ в трех отдельных точках с определением её среднего показателя [11,60,66,92,151].

Было установлено, что показатели ФНО-а и СРБ тесно ассоциировали с активностью ПсА. Данные показатели в среднем составили $6,5 \pm 0,5$ и $24,5 \pm 1,8$, соответственно, что со статистической значимостью превышало таковые в контрольной группе ($p < 0,05$). Кроме того, было установлено наличие прямой корреляционной зависимости показателей ФНО-а, СРБ от величины КИМ ($r = 0,3$; $p < 0,05$ и $r = 0,4$; $p < 0,01$).

Наличие ЭКГ изменений в различных вариациях у пациентов с ПсА и Пс были зарегистрированы у 38 (59,3%) и 8 (21,8%) обследованных соответственно. В целом у больных с ПсА и Пс ЭКГ изменения имели многочисленный и разнонаправленный характер. При этом наиболее распространенными ЭКГ-изменениями у наблюдаемых пациентов являлись: гипертрофия отделов сердца (в основном левого желудочка - у 48,7% пациентов с ПсА и у 15,6% с Пс), наличие желудочковой экстрасистолии (17,2% и 12,4% случаев, соответственно), наличие предсердной экстрасистолии (15,6% и 15,6% случаев, соответственно), блокада правой ножки пучка Гисса (18,7% и 9,4% случаев, соответственно) и левой ножки (10,9% и 3,12% случаев, соответственно), диффузное снижение процессов реполяризации (у 56,2 и 31,2%). Довольно редко было зарегистрировано наличие мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, постинфарктного кардиосклероза и острого ИМ.

У обследованных больных с ПсА по данным ХМТ ЭКГ изменения сегмента ST ишемического характера (при отсутствии болевых стенокардических ощущений), чаще всего, наблюдались в стадии обострения заболевания полисуставного характера - в 28,08% случаев. В литературе наблюдаемые изменения сегмента ST ишемического характера на фоне отсутствия болевых ощущений по типу стенокардии относят к эпизодам безболевой ишемии миокарда БИМ [14,15,127]. В нашем случае эпизоды БИМ были обнаружены только у больных с тяжелым и длительным (свыше 10 лет) течением ПсА. При велоэргометрическом исследовании больных с Пс случаи безболевой ишемии миокарда наблюдались заметно реже - у 6,4% пациентов.

У обследованных пациентов с ПсА с целью выявления возможных ассоциативных (корреляционных) взаимосвязей иммунологических показателей и отдельных клиничко-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих состояние КВС, были проанализированы и оценены характер патологических сдвигов концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и содержания ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета.

У обследованных пациентов с ПсА с целью выявления возможных ассоциативных (корреляционных) взаимосвязей иммунологических показателей и отдельных клиничко-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих состояние КВС, были проанализированы и оценены характер патологических сдвигов концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и содержания ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета.

В целом у пациентов с активным ПсА, наиболее значимыми и характерными изменениями концентрации ФНО-а и ИЛ-6 и содержания показателей клеточного иммунитета являлись: а) статистически достоверное увеличение концентрации ФНО-а и ИЛ-6 ($p < 0,05$); б) уменьшение количества лейкоцитов; в) увеличение уровня Т-хелперов (CD 4+) на фоне уменьшения уровня Т-супрессоров (CD 8) ($p < 0,05$); г) значительный рост иммунорегуляторного индекса супрессии ($p < 0,05$), как результата увеличения процентного содержания CD4+ и количественного уменьшения содержания CD

8+; д) повышение уровня В-лимфоцитов, а также субпопуляции лимфоцитов, содержащих CD 95 ($p < 0,05$); е) достоверное увеличение содержания основных классов иммуноглобулинов - Ig A, Ig M, Ig G ($p < 0,05-0,01$).

При анализе и оценке состояния липидного спектра крови у пациентов как с ПсА, так и Пс нами было установлено статистически достоверное ($p < 0,05-0,01$) увеличение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ИА и снижение уровня ХС ЛВП. В то же время, у пациентов с ПсА как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов патологические сдвиги всех изучаемых параметров, отражающих состояние липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛВП, ИА) носили более яркий характер и целом демонстрировали достоверность различия ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с таковыми показателями у лиц контрольной группы.

Полученных нами результаты и анализ данных, представленных в литературе [13,60,66], показывает, что при распределении больных с активного ПсА на подгруппы со значениями СРБ менее и более 18 мг/л и СОЭ менее и более 30 мм/ в ч. показывает статистически значимые различия между уровнями общепринятых лабораторных показателей активности воспалительного процесса (СРБ, СОЭ) и параметрами, отражающими состояние липидного спектра крови.

Полученные нами результаты (таблицы 14, 15) показали, что по мере прогрессирования воспалительного процесса у больных с ПсА отмечалось усугубление дислипидемии атерогенного характера. Также, в группе больных с активным ПсА наблюдалось наличие прямой зависимости между уровнями С-реактивного белка, СОЭ и показателями ОХС и триглицеридов. Также установлено, что интенсивность иммуновоспалительной реакции отражается на степени нарушения липидного обмена, о чем ранее сообщали другие исследователи [13,32,66].

Большинство ученых указывает на то, что дислипидемия у больных с ПсА и другими аутоиммунными патологиями обусловлена не только активностью заболевания, но и таким значимым фактором, как неоптимальный прием ГК в течение длительного времени.

По этой причине, для определения наличия зависимости уровня дислипидемии от приема ГК мы разделили всех больных с активным ПсА ($n=64$) на две подгруппы. Первую подгруппу составили 22 больных, где при лечении не использовались ГК. Во вторую подгруппу вошли 24 пациента, длительно принимающих ГК (нередко в больших кумулятивных дозах). Полученные нами результаты показали, что между подгруппами пациентов с активным ПсА наблюдаются статистически значимые ($p<0.05-0,01$) различия по всем изучаемым показателям.

Таким образом, в процессе активного поиска возможных причинно-патогенетических механизмов нарушения липидного спектра крови у пациентов с активными формами РА и ПсА нами были выявлены, с одной стороны, прямая корреляционная взаимосвязь между индексом DAS28 и уровнем ОХС ($r=0,32$ и $r=0,29$ соответственно; $p<0,05$) и между уровнем СРБ и ХС ЛПНП ($r=0,36$ и $r=0,32$ соответственно; $p<0,05$), а с другой, - наличие тесной ассоциативной взаимосвязи патологических сдвигов параметров липидного спектра крови с длительностью приема и кумулятивной дозой ГК, подтверждают положение о том, что системное воспаление и фармакотерапия РА и ПсА играют ключевую роль в формировании атерогенного профиля липидного спектра крови [5,32,61,92,117,154].

При анализе результатов исследования гемокоагуляционных параметров крови, которые были сопоставлены с аналогичными показателями у лиц контрольной группы, наблюдалось статистически значимое ($p<0,05-0,01$) снижение показателей протромбинового времени, АЧТВ, а также заметное снижение показателей ПТИ и МНО. Кроме того, было выявлено повышение уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов и ПДФ ($p<0,01$). По нашему мнению, основным показателем, указывающим на изменение состояния гемостаза у больных с высокоактивными формами ПсА, является значительное снижение показателя АЧТВ. Обусловлено это тем, что данный показатель указывает на наличие дисфункции основных факторов свертывающей системы крови, а также является косвенным признаком дефицита прокалликреина

(фактор Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (фактор Фитцджеральда) [55,174].

Во всех случаях пациентам с ПсА (n=64) выполнялись ЭхоКГ исследования с использованием ультразвукового оборудования "PHILLIPS 8D-800" (производство Германия). Изучались такие основные параметры состояния ЛОС, как: КДР и КСР, см; КДО и КСО, мл; ОТ ЗСЛЖд, см; ОТ МЖПд, см; ИСЛЖ, ММЛЖ, г/м². Кроме того, изучались наиболее значимые показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики: ударный объем левого желудоска, мл, МОК, л/мин, фракция выброса (ФВ) - %.

Итоговые результаты анализа и оценки основных морфофункциональных параметров, отражающих структурно-функциональное состояние ЛОС показали, как и данные литературы [13,60,66,250], что в целом у пациентов с активным ПсА ЭхоКГ изменения, характеризующие структурно-функциональное состояние ЛОС, носят многочисленный и разнонаправленный характер. В целом, наиболее распространенными ЭхоКГ-изменениями, отражающими особенности структурно-функционального ремоделирования ЛОС у пациентов I (ПсА в сочетании с АГ) и II (ПсА без АГ) групп являлись: ГЛЖ, ДДЛЖ, функциональная митральная регургитация (ФМР) и адгезивный перикардит (АП). Указанные ЭхоКГ-изменения среди больных первой группы наблюдались в 18 (71,4%), 14 (49,9%), 7 (24,9%) и 9 (32,1%) случаях, соответственно. Среди пациентов второй группы данные изменения были отмечены в 10 (27,7%), 8 (22,2%), 3 (8,3%) и 3 (8,3%) случаях, соответственно. Несколько реже при ЭхоКГ-исследовании наблюдались диастолическая дисфункция левого желудочка, экссудативный перикардит, эндокардит и нарушения клапанного аппарата сердца. Данные патологии среди пациентов первой группы были обнаружены в 6 (21,4%), 4 (14,3%), 6 (21,4%) и 4 (14,3%) случаях, соответственно. а среди пациентов II группы данные симптомы наблюдались у 1 (2,7%), 1 (2,7%), 2 (5,5%) и 1 (2,7%) пациентов, соответственно. Аналогичные данные наблюдались и в работах других ученых [13,60,66,250].

По данным литературы последних лет [13,60,66], характерные ЭхоКГ-е изменения со стороны миокарда, перикарда, эндокарда, клапанного аппарата сердца, аорты и легочной артерии у пациентов с ПсА высокой активности и без клинических кардиальных проявлений ("немая псориатическая болезнь сердца") являются на сегодняшний день малоизученными [13,121,155].

В связи с этим в ходе проведения данного исследования нами при изучении показателей ЭхоКГ у пациентов с ПсА оценивалось наличие изменений со стороны миокарда, перикарда, эндокарда, клапанов сердца, аорты и легочной артерии, которые не имели клинических проявлений.

Результаты, полученные нами при углубленном ЭхоКГ-ом исследования больных с активного ПсА, согласуются с данными других исследователей [13,66,180] и показывают, что наиболее распространенными субклиническими симптомами, свидетельствующими об изменениях со стороны перикарда, эндокарда, клапанного аппарата сердца, аорты и легочной артерии являлись: бессимптомный (адгезивный) перикардит, уплотнение и расширение аорты и легочной артерии, гемодинамически незначимая патология клапанов сердца. Данные субклинические ЭхоКГ-изменений у больных ПсА были выявлены соответственно у 16 (24,9%), 24 (37,9%), 12 (18,7%) больных.

Согласно данным многих исследователей в процессе изучения морфофункциональных и гемодинамических параметров, характеризующих структурно-функциональное состояния ЛОС, центральное место занимает всесторонний анализ и оценка тех показателей, которые отражают состояние как систолической, так и диастолической функции ЛЖ [5,18,28,30,33].

Среди пациентов в основной группе (с ПсА) в процессе всестороннего анализа и оценки показателей ФВ ЛЖ и состояния систолической функции ЛЖ наличие нарушения систолической функции ЛЖ - СДЛЖ было верифицировано у 6 (9,4%) больных из 64 обследованных. Основным диагностическим инструментом, который позволил нам, также как и другим исследователям, верифицировать наличие СДЛЖ, являлось устойчивое снижение ФВ <45%.

В подгруппе больных ПсА с наличием СДЛЖ (n=6) были выявлены, с одной стороны, клинические симптомы ХСН (инспираторная одышка, сердцебиение, приступы сердечной астмы, периферические отеки, гепатомегалия, застойные хрипы), а с другой, - высокая активность ПсА с многочисленными системными проявлениями заболевания, наличие АГ, ИБС (в том числе постинфарктный кардиосклероз у 3 обследованных), длительный прием НПВП и ГК.

Однако, несмотря на довольно редкое выявление наличия СДЛЖ, у 22 (37,4%) пациентов с ПсА при всестороннем анализе и оценке состояния трансмитрального диастолического потока было верифицировано присутствие ДДЛЖ, преимущественно по I типу - тип замедленной релаксации ДДЛЖ легкой степени тяжести.

По результатам исследования ведущих морфофункциональных параметров ЛОС было установлено, что у больных ПсА I и II групп независимо от наличия АГ и других параметров, характеризующих активность и тяжесть заболевания, имеет место статистически достоверное ($p < 0,05-0,01$) увеличение таких линейных, объемных систолодиастолических показателей и толщины стенок ЛЖ, как: КДР, КДО, ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ. Обращает на себя внимание и тот факт, что у пациентов I и II групп, помимо указанных изменений, наблюдается также статистически достоверное ($p < 0,05-0,01$) увеличение показателей ИММДЖ, ИСЛП (д) и ИСЛЖ (д), наиболее существенные сдвиги которых наблюдались у больных ПсА в сочетании с АГ.

У обследованных больных I и II групп были всесторонне проанализированы и оценены объемные показатели ЛЖ, которые в совокупности определяют состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики: КДО, ФВ, УО и МОК. Результаты исследования указывали на нарушение систолической функции левого желудочка у больных первой группы по гиперкинетическому типу, свидетельством чего явилось заметное увеличение (по отношению к контрольной группе) показателей КДО, ФВ, УО, МОК ($p < 0,05-0,01$). У пациентов с ПсА без артериальной гипертензии (вторая группа) также отмечалось некоторое

увеличение данных показателей (таблица 4.5), при этом эти изменения при сравнении с контрольной группой не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

В целом, итоговые результаты всестороннего анализа и оценки морфофункциональных (или структурно-геометрических) показателей, характеризующих функциональное состояния ЛОС у больных с активным ПсА, особенно в сочетании с АГ, в первую очередь демонстрируют изменение формы ЛОС - трансформация нормальной эллипсоидной формы в сферическую модель. Об этом свидетельствует и статистически значимое повышение показателей ИСЛП и ИСЛЖ при сравнении с таковыми показателями в группе контроля ($p < 0,001$), что согласуется с данными, представленными в литературе последних лет [13,66,180]

У больных активным ПсА, независимо от наличия АГ с учетом, с одной стороны, достоверного увеличения значения КДО ЛЖ ($p < 0,05$), а с другой, - отсутствия статистически значимого увеличения значения **КСМС ($p ? 0,05$)** можно констатировать, что структурно-функциональное ремоделирование ЛОС в целом имеет компенсаторно-адаптивный характер, направленный на поддержание сердечного выброса [121,155,180].

При определении вариантов структурно-функциональной перестройки ЛОС у больных I и II групп было обнаружено, что чаще наблюдалось ремоделирование с образованием ГЛЖ по концентрическому типу. Кроме того, если у пациентов II группы наблюдалась явная тенденция к сохранению физиологической формы ЛЖ, то у некоторых пациентов I группы отмечалась обратная картина - формирование ГЛЖ по эксцентрическому варианту [33,156,168,197,235].

У больных активным ПсА наличие достоверных изменений значения таких параметров трансмитрального диастолического потока, как ВИР и скорость E ($p < 0,05$) свидетельствуют о нарушении релаксационной функции миокарда ЛЖ [6,63,111,140,235]. В целом, в результате всестороннего анализа и оценки основных показателей трансмитрального диастолического потока у больных активным ПсА было выявлено наличие ДДЛЖ по 1 типу - "тип замедленной релаксации". Присутствие ДДЛЖ по 1 типу, как в нашей работе, так и в

исследованиях других авторов был верифицирован на основании статистически достоверного ($p < 0,05-0,01$) изменения таких параметров диастолического наполнения ЛЖ, как скорость E, A и DT и отношение E/A [6,63,140].

В целом, результаты настоящего исследования согласуются с данными других исследователей [13,60,140,180] и свидетельствуют о том, что наиболее ранним маркером, свидетельствующим о дезадаптивном ремоделировании миокарда ЛЖ и его функциональной неполноценности, является у пациентов с ПсА, особенно в сочетании с АГ является ДДЛЖ по 1 типу. При этом, нами также, как другими исследователями было выявлено, что у пациентов с ПсА ГЛЖ является практически постоянным спутником ДДЛЖ, подтверждением чего является присутствие тесных ассоциативных взаимосвязей между ИММЛЖ и ВИР ($r=0,38$; $p < 0,01$) [16,33,63,121,155].

Гипертрофия ЛЖ, которая в настоящее время признана независимым ФР развития фатальных ССО являлась довольно распространенным ЭхоКГ-м симптомом у пациентов с ПсА (особенно в сочетании с АГ) и в целом была выявлена у 18 (71,4%) больных. В группе больных ПсА без АГ наличие ГЛЖ наблюдалась у 10 (27,7%) обследованных лиц, что диктует необходимость поиска возможных причин столь высокой распространенности ГЛЖ у больных с активным ПсА без сопутствующего АГ.

В литературе последних лет встречается большое количество исследований, результаты которых свидетельствуют о существенной роли аутоиммунных воспалительных реакций в ремоделирование миокарда и развитии различных типов ГЛЖ у пациентов кардиологического профиля [5,17,52,53,92]. В этом аспекте, выявленные нами статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнями "острофазовых" показателей активности воспаления в крови, таких как СРБ и СОЭ и отдельными морфофункциональными параметрами ЛОС ОТС ($r=0,42$; $p < 0,01$ и $r=0,36$; $p < 0,05$) дают основание предполагать участие воспалительных реакции в патогенезе ремоделирования миокарда и формирование ГЛЖ.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. В основе старта и дальнейшего прогрессирования кардиоваскулярного континуума, который объединяет широкий спектр субклинических и клинически манифестных симптомов у больных активным ПсА, лежит взаимозависимое и взаимообусловленное влияние как традиционных, так и «ПсА-ассоциированных» факторов риска развития ССО (в рамках шкалы SCORE SCORE/EULAR, 2010 г.). Болезнь-обусловленные - «ПсА-ассоциированные» факторы (активность, длительность и наличие висцеральных проявлений заболевания, кардиоваскулярная токсичность противовоспалительной терапии) в значительной степени отрицательно модифицируют характер традиционных ФР (прежде всего липидного спектра и АГ) и потенцируют их вклад в атерогенез и создают предпосылки для формирования «коморбидного патогенеза».

2. Коморбидность активного ПсА с кардиоваскулярной патологией представляется в качестве своеобразной модели нарушения иммунитета, липидного спектра и свертывающей системы крови, который характеризуется активацией как клеточного, так и гуморального иммунитетов, свертывающей системы крови и нарушением липидного обмена атерогенной направленности (индекс атерогенности $>3,6$). Идентифицированы два основных фактора, способствующие развитию дислипидемии и гиперкоагуляции: активность заболевания и глюкокортикоидная терапия.

3. У пациентов с активным ПсА по мере прогрессирования заболевания и присоединения АГ наблюдается ряд характерных субклинических и клинических симптомов, свидетельствующих о структурно-функциональном ремоделировании сонных артерий и ЛОС: увеличение толщины КИМ, АТБ, нарушение ритма и проводимости сердца, БИМ, ГЛЖ, ДДЛЖ, адгезивный перикардит, ФМР и гемодинамически незначимая клапанная патология.

4. Процессы, лежащие в основе патогенетических механизмах структурно-функциональной перестройки ЛОС и сосудистой патологии при ПсА сложны и мультифакторны, имеют тесные ассоциативные взаимосвязи как между собой, так

и с активностью и тяжестью заболевания, и отчасти с интенсивностью противовоспалительной терапии, что позволяет рассматривать патологию различных звеньев КВС при ПсА как единый многофакторный процесс. Ведущими факторами развития кардиоваскулярного континуума при ПсА являются: традиционные ФР, АГ, активность и системный характер «псориатического процесса» и кардиоваскулярная токсичность противовоспалительной терапии (длительный и неконтролируемый прием НПВП и ГК, нередко в больших кумулятивных дозах).

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Стратификация кардиоваскулярного риска, адекватная оценка суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и идентификация групп высокого риска у больных активным ПсА диктует необходимость постоянного мониторинга и оценки, как традиционных (в рамках шкалы SCORE), так и «ПсА-ассоциированных» (в рамках шкалы SCORE/EULAR, 2010 г.,) факторов риска.

2. Исследование состояния иммунитета, липидного спектра и свертывающей системы крови при коморбидности ПсА и КВП способствует своевременному выявлению патологических изменений, требующих динамического контроля и соответствующей коррекции.

3. Пациенты с активными формами ПсА представляют собой группу высокого риска в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Регулярный мониторинг состояния кардиоваскулярной системы с применением современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики (активный поиск клинических симптомов, ЭКГ, ХМТ ЭК, ЭхоКГ, дуплексное сканирование сонных артерий, исследование состояния липидного спектра и свертывающей системы крови, концентрации СРБ) способствует раннему выявлению КВП и проведению необходимых терапевтических и профилактических мероприятий у больных ПсА.

Список литературы

Список использованных источников

1. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома / Е.В. Акимова [и др.] // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. - 2018. № 2 (41). - С. 29-36.
2. Анализ иммуно-биохимических маркеров в развитии рестеноза после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией / А.А. Семенихина [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI Веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 626-635.
3. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения / М.А. Борисова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №90 (5). – С. 44-49.
4. Алехин М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса /М. Н. Алехин., А. М. Гришин, О. А. Петрова// Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 40-45.
5. Аршинов А.В. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции / А.В. Аршинов, Н.Ю. Левшин, И.Г. Маслова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С. 304-310.
6. Аршин Е.В. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертонией с ревматоидным артритом /Е.В. Аршин, В.В. Щёктова // Российский кардиологический журнал. - 2009. - №3 (53). - С. 32-37.
7. Ассоциации распространенности некоторых психосоциальных факторов риска и артериальной гипертензии у мужчин открытой городской популяции (по данным одномоментного эпидемиологического исследования) / Е.В. Акимова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №9. - С. 7-11.
8. Афанасьев И.А. Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом: безопасность лечения / И.А. Афанасьев, Н.М. Никитина, А.П. Ребров // Практическая медицина. – 2015. – № 3-2 (88). – С. 135-138.

9. Бадокин В.В. Клиника и диагностика псориатического артрита / В кн. Бадокин В.В. (и др.): под ред. В.В. Бадокина. – М.: Изд. «Литтерра», 2012. – 587с.
10. Балабанова Р.М. Ревматологической службы России 90 лет: от кабинетов борьбе с ревматизмом до центров генно-инженерной терапии / Р.М. Балабанова // OpinionLeader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.21-25.
11. Балахонова Т.В. Ультразвуковые методы исследования сосудов / Т.В. Балахонова, О.Ю. Атьков // // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 139-147.
12. Баринов Э. Ф. Возможности управления ранним этапом воспаления и тромбообразования при различных сердечно-сосудистых заболеваниях /Э. Ф. Баринов // Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 56-61.
13. Баткаева Н.В. Структура кардиоваскулярной патологии у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитального когорта / Н.В. Баткаева, Т.В. Коротаева, Э.А. Баткаев // Научно-практическая ревматология. - 2017. - 5 (55). - С. 493-499.
14. Безболевая ишемия миокарда (патогенез, диагностика, лечение, прогноз) / А.И. Абдурахманова [и др.] // Практическая медицина. – 2011. - № 52. – С. 9-13.
15. Безболевая ишемия миокарда как вариант клинического течения ишемической болезни сердца / Р.А. Галяви[и др.] // Вестник современной клинической медицины – 2011. – Т.4, № 2. – С.8-10.
16. Безболевая ишемия миокарда при неблагоприятной кластеризации факторов риска: состояние коронарного кровотока и некоторые особенности структурно-функционального состояния миокарда / И.В. Патеюк [и др.] // Медицинский журнал – 2012 - №4. – С. 76-78.
17. Биомаркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий / Т.Э. Владимирская [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2017. - №12. – С. 28-32.
18. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. Кардиология 2014; 4:4-9).

19. Брынина А.В. Клинико-anamнестические особенности псориаза и ишемической болезни сердца у лиц с коморбидной патологией / А.В. Брынина // Журнал гродненского государственного медицинского университета - 2016. - №4. - С. 81-85.
20. Васюк Ю.А. Эхокардиография / Ю.А. Васюк, П.В. Крикунов, Е.Л. Школьник // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 106-139.
21. Васильева А.О. Ассоциация расстройств тревожно-депрессивного спектра и суставного синдрома у женщин / А.О. Васильева, П.А. Шестерня, М.М. Петрова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (6). – С.641-646.
22. Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. Сердечная Недостаточность 2009; 3:286-90).
23. Владимирская Т.Э. Роль апоптоза кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда при ишемической болезни сердца / Т.Э. Владимирская, И.А. Швед // Здравоохранение (Республика Белоруссии). – 2015. - № 10 (20). С. 32-35.
24. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные / Е.В. Супоницкая [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №1. – С.78-83.
25. Влияние сахарного диабета 2–го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Н. Ворожцова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, №1. – С. 14-20.
26. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом / Л.А. Князева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.286-292.
27. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.173-183.

28. Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский // М.: Изд-во «МЕДпресс-информ», 2011. – 895 с.
29. Выраженность тревоги и депрессии у женщин с ревматоидным артритом в зависимости наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска и характера болевого синдрома / Е.В. Егорова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.36-37.
30. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике / М.Н. Чамурлиева [и др.] // Современная ревматология. – 2016. - № 10 (4). – С. 47-50
31. Гайдукова И.З. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии кардиоваскулярной патологии у больных псориатическим артритом: автореф. дис. канд. мед. наук / Саратов, 2016. - С. 25.
32. Герасимова Е.В. Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом. / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. - 2017. - № 55 (3). - С. 311-320.
33. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса / О.Д. Остроумова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №9. - С.77-88.
34. Горячева С. А. Риск кардиоваскулярной патологии у больных псориатическим артритом / С.А. Горячева, О.П. Фомина // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56 (3, прил. 2) - С. 30-31.
35. Горячева С.А. Анемический синдром у больных ревматоидным артритом / С.А. Горячева, О.П. Фомина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.29-30.
36. Григорян С.В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / С.В. Григорян, Л.Г. Азарапетян, К.Г. Адамян // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №9. - С. 71-76.
37. Гуревич М.А. Отдельные сложно диагностируемые формы ишемической болезни сердца (безболевая ишемия миокарда, синдром х, гибернирующий

- иоглушенный миокард, острый коронарный синдром) // М.А. Гуревич, Л.В. Архипова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 28 (291). – С. 6-13.
38. Давыдова А.В. Толщина эпикардальной жировой ткани как предиктор кардиоваскулярного риска / А.В. Давыдова, В.С. Никифорова, Ю.Ш. Халимов // CONSILUM MEDICUM. – 2018. – Том 20, №. 10. – С. 91-95.
39. Дворецкий Л.И. Кардиологический больной с анемией / С.Л. Дворецкий, Н.В. Дятлов // Фарматека. – 2013. - № 6 (259). – С. 22-31.
40. Дземешкевич С.Л. Синдром левожелудочковой гипертрофии / С.Л. Дземешкевич, Ю.В. Фролова // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №9. - С. 6-10.
41. Дзяк Г.В. артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка: роль блокады РААС / Г.В. Дзяк // Консилиум. - 2015. - № 1 (9). - С. 5-7.
42. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях / С.Г. Горохова // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2016. – 291с.
43. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» / Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (2). – С.164-170.
44. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии/ И.Г. Кириллова [и др.] // Терапевтический архив. - 2015. - № 5. - С. 17-22.
45. Дисфункция почек у пациентов разного пола с псориатическим артритом / О.Г. Карпова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56 (3, прил. 2) - С. 42-43.
46. Долгосрочная безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML 28124) / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.280-285.

47. Драпкина О.М. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность / О.М. Драпкина, О.М. Кабурова // Консилиум. - 2015. - № 1 (9). - С. 7-10.
48. Драпкина О.М. Плейотропные эффекты статинов: влияние на жесткость сосудов / О.М. Драпкина, Л. Палаткина, Е. Зятенкова // Консилиум. - 2015. - № 1 (9). - С. 52-54.
49. Джураев Ш.М. Оценка эффективности коронарного стентирования у больных с постинфарктным кардиосклерозом с безболевогой формой ишемии миокарда: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Ш.М. Джураев // Душанбе. -2019. - с. 23.

Е

50. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Российский кардиологический журнал. – 2017. - №6. С. 84-86.
51. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. / Р.М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.15-21.
52. Закирова Н.Э. Роль иммунновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. №10 (5). - С. 488-494.
53. Закирова А.Н. Роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и реологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца /А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова // Российский кардиологический журнал. - 2006. № 2. – С. 24-27.
54. Иммунологические эффекты биоаналогаритуксимаба (ацеллбия. «биокад») у больных ревматоидным артритом / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56(5). – С.556-563.
55. Исследования гемостаза / Пособие для врачей лаборантов по методам // Под ред. Козлова А.А., - М.: 2003. - 93 с.

56. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца/ Н.Э. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - № 2. – С. 16-19.
57. Каратеев А.Е. Дестабилизации артериальной гипертензии как осложнении терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2018. - № 12 (2). – С. 64-72.
58. Каратеев А.Е. Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? / А.Е. Каратеев, Д.С. Зубков // Современная ревматология. – 2018. - №12 (1). – С. 85-92.
59. Каратеев А.Е. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы – 2 устарело / А.Е. Каратеев, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - 55(2). – С. 218-223.
60. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите - результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения / И.З. Гайдукова [и др.] // Практическая медицина. - 2015. - № 3 (88) - С. 123-129.
61. Кардиоваскулярный риск и воспалительные поражения суставов / А.Р. Бабаева [и др.] // Вестник ВолгГМУ. - 2017. - № 1 (61) - С. 3-9.
62. Карпова О.Г. Клинико-диагностическое значение канальцевой дисфункции как фактора риска кардиоваскулярной патологии у больных псориатическим артритом: автореф. дис. канд. мед. наук / Волгоград, 2013. - С. 24.
63. Клинико-функциональная оценка электрической нестабильности сердца при диастолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС / И.П. Татарченко [и др.] // Терапевтический архив. - 2011. - №5. - С. 34-38.
64. Князева Л.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией / Л.А. Князева, Е.Б. Комарова, Н.Г. Блудова // Современная ревматология. - 2017. - №4. - С. 25-29.

65. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2014. - №52 (6). – С. 50-59.
66. Коротаева Т.В. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориатическим артритом / Т.В. Коротаева, А.С. Новикова, Е.Ю. Логинова // Терапевтический архив. - 2016. - №5. - С. 102-106.
67. Коротаева Т.В. Прогресс в лечении псориатического артрита / Т.В. Коротаева // Фарматекаю - 2015. - № 7. - С. 21-27.
68. Коротаева Т.В. Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориатического артрита / Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова // Современная ревматология. - 2019. - № 13 (2). - С. 112-118.
69. Корсакова Ю.Л. Псориаз и псориатический артрит: актуальные вопросы / Ю.Л. Корсакова // Современная ревматология. - 2012. - №3. - С. 28-32.
70. Костарева А.А. Современные методики и подходы в молекулярно-генетической диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы / А.А. Костарева // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 48-56.
71. Костюкевич М.В. Роль аутоантител к α_1 – адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях// Кардиология. – 2016. – Том 56, № 12. – С. 82-91.
72. Красненко С.О. Клинико-лучевая диагностика раннего периферического псориатического артрита (обзор литературы) / С.О. Красненко, Е.Ю. Логинова, А.В. Смирнов // Научно-практическая ревматология. – 2012. - 52 (3). – С. 97-100.
73. Кузнецов В. А. Биомаркеры воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. / В.А. Кузнецова, А.М. Солдатова, Г.Н. Енина // Кардиология. - 2012. - № 8. – С. 38-43.
74. Кулешова Е.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца / Е.В. Кулешова, А.В. Панов // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 408-423.

75. Ли́ла А.М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А.М. Ли́ла, Р.О. Древалёв, В.В. Шапицын // Современная ревматология. - 2018. - №12 (3). - С. 112-123.
76. Ли́ла А.М. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения – что может предложить современная медицина? / А.М. Ли́ла // Современная ревматология. – 2018. – № 1. – С. 93-100.
77. Лупанов В.П. Современная инструментальная диагностика ишемической болезни сердца у женщин и ее прогностическое значение / В.П. Лупанов // CONSILIUM MEDICUM. - 2018. – Том 20, №1. – С. 27-32.
78. Мамедов М. Н. Оценка взаимосвязи риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета / М.Н. Мамедов, М. Н. Корнева, О. Ш. Ойноткинова // Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 46-51.
79. Мамедов М. Н. Новости Европейского конгресса кардиологов 2016 года / М.Н. Мамедов, С.Г. Канорский // Кардиология. – 2016. – Том 56, № 12. – С. 80-81.
80. Маркеры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана / О.И. Афанасьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. -2018. - №8. - С.17-23.
81. Маркеры почечного повреждения у пациентов со спондилоартритами с наличием увеитов и без увеитов, принимающих НПВП длительно / А.П. Ребров [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56 (3, прил. 2) - С. 69-70.
82. Махмудов Х.Р. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Treattotarget», у больных ревматоидным артритом: дисс... канд. мед. наук: 14.01.22 – ревматология / Х.Р. Махмудов // Оренбург. - 2017. – 158с.
83. Мацкеплишвили С.Т. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии / С.Т. Мацкеплишвили // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 95-106.

84. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита / Е.В. Юрова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. - №12 (3). – С. 98-102.
85. Мирахмедова Х.Т. Особенности клинического течения псориатического артрита в зависимости от стадии заболевания / Х.Т. Мирахмедова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 219-222.
86. Мирахмедова Х.Т. Предикторы развития псориатического артрита / Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева, А.Н. Жилонова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 222-223.
87. Мишина О.С. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы / О.С. Мишина, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №53 (3). – С. 251-257.
88. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА) / И.А. Гусева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –№56 (1). – С.5-9.
89. Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита / Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. - № 56(3). – С. 356-362.
90. Мясоедова Е.Е. Роль традиционных факторов риска, хронического аутоиммунного воспаления и фармакотерапии в развитии кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите / Е.Е. Мясоедова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2013. - № 1. С. 57-64.
91. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - № 55 (3). – С. 277-294.
92. Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 3-10.
93. Насонов Е.Л. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Терапевтический архив. – 2017. - №5. – С. 4-12.

94. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности / Е.Л. Насонов, Ю.А. Олюнин, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56 (№3). – С.263-271.
95. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55 (5). – С. 465-473.
96. Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.5-9.
97. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №4. – С.421-433.
98. Насонов Е.Л. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №3. – С.230-237.
99. Насонов Е.Л. Лечить нужно не болезнь, а больного / Е.Л. Насонов // OpinionLeader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.15-18.
100. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С.4-9.
101. Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56 (5). – С. 539-555.
102. Незнанов Н.Г. Психологические и психиатрические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний / Н.Г. Незнанов, С.Н. Козлова, А.В. Андрющенко // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 748-776.
103. Некоторые особенности трудовой деятельности больных спондилоартритами: предварительные результаты собственного наблюдения / А.И. Акулова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - 56 (3, прил.2). - С.8-9.

104. Никишина И.П. генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита: от клинических исследований к клинической практике / И.П. Никишина // // OpinionLeader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.47-54.
105. Нифонтов Е.М. Неинвазивные методы исследования в кардиологии / Е.М. Нифонтов // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 57-89.
106. Олюнин Ю.А. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2018. – №1. – С.66-72.
107. Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском / Ю.А.Олюнин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С.321-323.
108. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом получающих глюкокортикоиды / И.С. Дыдыкина [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С.50-57.
-
110. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.423-428.
111. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза / И.В. Баткаева [и др.] // Вестник РУДН. - 2018. - № 1 (22) - С. 92-101.
112. Особенности поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника ?? / М.Н. Чамурлиева [и др.] // Вестник последиplomного медицинского образования. – 2014. - №2. – С. 16-20.
113. Осьмак Г.Ж. Совместное влияние генетических факторов, возраста и курения на риск развития инфаркта миокарда // Кардиология. – 2016. – Том 56, № 12. – С. 5-10.

114. Остеопротекторы в терапии больных псориатическим артритом с психоэмоциональными расстройствами / И.И. Благинина [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56 (3, прил. 2) - С. 20-21.
115. Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом / Н.В. Демидова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.316-320.
116. Ошлянская Е.А. Использование инновационных методов оценки ЭКГ для диагностики поражения миокарда у детей с ревматическими заболеваниями / Е.А. Ошлянская, И.А. Чайковский, Ю.Ю. Гиндич // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 266-271.
117. Паньшина Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с псориатическим артритом / Н.Н. Паньшина, Л.Н. Шилова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 281-282.
118. Патогенетические механизмы тромбообразования при ревматических заболеваниях / Н.П. Шилкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56 (3, прил. 2) - С. 88-89.
119. Петров А.В. Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином / А.В. Петров, А.А. Звяева, Н.В. Матвеева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (3). – С.299-303.
120. Показатели суточного мониторирования электрокардиограммы у пациентов с безболевым ишемией миокарда и метаболическим синдромом / И.В. Патеюк [и др.] // «Кардиологические чтения - 2016». Материалы 1-ой научно – практической очно – заочной конференции студентов и молодых ученых. – 2016 – С. 138-143.
121. Полякова С.А. Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом / С.А. Полякова, Т.А. Раскина // Современная ревматология. - 2013. - № 1. - С. 41-46.

122. Попкова Т.В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 93-101.
123. Попкова Т.В. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(3). – С. 272-279.
124. Предикторы перехода доклинической диастолической дисфункции левого желудочка в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с метаболического синдромом / К.Г. Адамян[и др.] // Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 34-39.
125. Предикторы рестеноза коронарных артерий после их стентирования у женщин с ожирением / Н.Г. Веселовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №9. - С. 37-42.
126. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) / Д.Е. Каратеев[и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.1-13.
127. Прогностическое значение безболевого ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца / Н.В. Дроботя [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. - №2 (56). – С 177-178.
128. Прогрессия атеросклероза как причина рецидива стенокардии у пациента с ишемической болезнью сердца в первый год после ангиопластики и стентирования коронарных артерий / Е.Б. Молохоев [и др.] // Cardio Соматика. - 2018 – Т. 9, № 3. С. 30-33.
129. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» / Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.449-455

130. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите / Т.А. Лисицына [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №3. – С. 261-267.
131. Протасова К.В. Многофакторный подход к снижению сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином / К.В. Протасова // Консилиум. - 2015. - № 1 (9). - С. 55-58.
132. Псориатический артрит: клинические рекомендации по диагностике и лечению (Под ред. Т.В. Коротаева и др).– М.: Изд. «ИМА-пресс», 2018. – 36 с.
133. Психологический профиль и особенности психологического портрета пациентов с ревматическими заболеваниями и вторичными интерстициальными заболеваниями легких / Л.И. Абдулганиева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - 56 (3, прил.2). - С.3-4.
134. Распространенность метаболического синдрома у больных псориатическим артритом / Е.И. Маркелова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 54 (Приложение) - С. 20-25.
135. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий и коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА) / Е.И. Маркелова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 2 (56) - С. 184-1188.
136. Ревматология: российские клинические рекомендации / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова // Издательская группа «Геотар – Медиа». – 2019. – 461 с.
137. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов [и др.]: под ред. Е.Л. Насонова, – М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2010. – 714с.
138. Ревматология: стандарты медицинской помощи А.С. Дементьев [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2018. – 512с.
139. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования «РЕМАРКА» / Т.В. Коротаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №5. – С. 22-29.

140. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - №. 1. – С. 42-45.
141. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеокрининг Россия» / И.В. Никитинская [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –№56 (3). – С.310-315.
142. Российское общество дерматовенерологов и кометологов, Общероссийская общественная организация "Ассоциация ревматологов России": Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориатическим артритом. - М., 2015ю - 41 с.

С

143. Сердечно – сосудистая система у женщин с безболевого ишемией миокарда в постменопаузальном периоде / И.В. Патеюк [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 112-116.
144. Сергиевич А.В. Метод определения активности псориатического артрита по сывороточной концентрации аргиназы I / А.В. Сергиевич, А.М. Литвяков // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 339-341.
145. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом / Е.В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. - № 5. – С. 26-31.
146. Синеглазова А.В. Состояние коронарных артерий и детерминанты коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите / А.В. Синеглазова // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2012. - № 4. - С. 10-14.
147. Симонова О.В. Анализ коморбидности у больных псориатическим артритом / О.В. Симонова, С.М. Мапола, Л.В. Плекина // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56 (3, прил. 2) - С. 72-73.
148. Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность / М.Ю. Ситникова // В кн. Андрущенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 691-711.
149. Смирнов А.В. Показатели рентгенологического прогрессирования и выраженности воспаления по результатам магнитно-резонансной томографии у

больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом под влиянием терапии голимумабом / А.В. Смирнов // Современная ревматология. - 2013. - № 2. - С. 75-82.

150. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и подтвержденными сердечно - сосудистыми заболеваниями / Е.В. Шляхто [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №9. - С. 58-64.

151. Сосудистая жесткость и атерогенез при анкилозирующем спондилите: клиничко-лабораторные взаимосвязи / Т.А. Аксенова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - 56 (3, прил.2). - С.8-9.

152. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. -№ 90 (5). С. 30-37.

153. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) / Т.В. Коротаева[и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.34-38.

154. Стратегия "Лечение до достижения цели" при раннем псориатическом артрите / Т.В. Коротаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 54 (приложение 2) - С. 71-75.

155. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом: связь с клиничко-иммунологическими особенностями заболевания и артериальной гипертензией / Д.А. Халилова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 51 (1). - С. 21-27.

156. Струтынский А.В. Клинические и лабораторные методы диагностики в кардиологии / А.В. Струтынский // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 25-47.

157. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина-6 / Е.В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2).. – С.28-29.

158. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца / Е.О. Саад [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 6 (54). - С. 687-692.

159. Трешкур Т.В. Холтеровское мониторирование в клинической практике / Т.В. Трешкур, В.М. Тихоненко // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 89-95.

161. Трудности выбора генно-инженерного биологического препарата для лечения псориаза и псориатического артрита / И.М. Марусенко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (1). – С.111-115.

162. Труфанов Г.Е. Мультиспиральная и компьютерная и магнитно-резонансная томография сердца / Г.Е. Труфанов // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 156-169.

162. Устекинумаб - новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита / Ю.Л. Корсакова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №51 (2). – С.170-180.

163. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.439-448.

164. Факторы риска субклинического атеросклероза у женщин с ожирением / Н.Н. Шенкова [и др.] // Cardio Соматика. – 2017. - № 2. С. 44-50. (МС+Восп)

165. Фейсханова Л.И. Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом / Л.И. Фейсханова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (5). – С.600-602.

166. Филимонова О.Г. Оценка вариабельности сердечного ритма у больных псориатическим артритом / О.Г. Филимонова, О.В. Симонова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 353-357.

167. Филимонова О.Г. Влияние депрессии на качество жизни и вегетативный статус у больных псориатическим артритом / О.Г. Филимонова, О.В. Симонова // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56 (3, прил. 2) - С. 80-81.
168. Функциональное состояние левого желудочка у пациентов с безболевым ишемией миокарда и метаболическим синдромом / И.В. Патеюк [и др.] // Кардиология в Беларуси – 2012. № 6. С. 58-66.
169. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А.С. Ансельрод[и др.]: под ред. А.Л. Сыркина. - М. Изд. "МИА", 2016. - 202 с.
170. Храмцов Н.А. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца при ревматоидном артрите / Н.А. Храмцов, Е.В. Трухина // Современная ревматология. - 2012. - №2. - С. 84-88.
171. Царёва Е.В. Комплексная оценка кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением и больных ревматоидным артритом: дис. ... канд.мед.наук / РНИМУ им. Н.И.Пирогова. – Москва, 2015. – 119 с.
172. Цуманец И.О. Безболевая ишемия миокарда при разных формах ишемической болезни сердца / И.О. Цуманец, О.С. Полянская // «Кардиологические чтения -2016». Материалы 1 – ой научно-практической очно-заочной конференции студентов и молодых ученых – 2016. С. 201-206.
173. Чернявский М.А. Инвазивные методы диагностики / М.А. Чернявский // // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 170-178.
174. Черешнев В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления /В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология 2012; 14(1-2): 9-20).
175. Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 373-391.
176. Шилкина Н.П. Факторы формирования суточного профиля артериального давления у больных ревматоидным артритом / Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, Э.В.

- Михайлов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2).. – С.88-89.
177. Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Н.Э Звартау // В кн. Андрущенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 373-391.
178. Щербаков Г.И. Виды анемии и их связь с активностью заболевания у больных анкилозирующим спондилоартритом / Г.И. Щербаков, Н.В. Фомина, В.Ю. Павлова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 386-388.
179. Эрдес Ш.Ф. Новая концепция спондилоартритов: компромисс между ASAS и GRAPPA / Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2017. - №55 (6). - С. 698-700.
180. Юсупова Л.А. Современное состояние проблемы псориатического артрита / Л.А. Юсупова, М.А. Филатова // Практическая медицина - 2013. - № 4 (73). - С. 24-28.
181. Якушин С.С. Экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний в рязанском регионе / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №9. - С. 31-36.
182. Янышева А.В. Псориатический артрит и риск развития кардиоваскулярной патологии / А.В. Янышева, В.В. Бадюкин // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №6. - С. 8-12.
183. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease / М.М. Kayumova [et al.] // Russ. J. Cardiol. – 2014. – V. 8. – P. 68-72. (in Russ.).
184. Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review / J.R. Curtis [et al.] // *J Rheumatol.* - 2016. - V.43(11). - P. 1997-2009.
185. Ajeganova S. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations / S. Ajeganova, T. Huizinga // *TherAdvMusculoskelet Dis.* - 2017. - V. 9(10). - P. 249-262.

186. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review / E. Martin-Mola [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2016. - V. 36 (8). - P. 1043-1063.
187. Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs / C.P.Figueiredo [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V. 76. - P. 399-407.
188. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study / K. Bengtsson [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2017, May 18, V. - 19 (1). – P. 102.
189. Armstrong A. W. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A.W. Armstrong, C.T Harskamp, E.J. Armstrong // *J Hypertens.* 2013;31(3):433-43.
190. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities Arthritis / A. Arida [et al.] // *Rheumatology (Oxford).*- 2017, Jun 1. - V. 56 (6). - P. 934-939.
191. Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation / S. Prabhu [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – V. 58. – P. 152-167.
192. Baseline autoantibody profile in rheumatoid arthritis is associated with early treatment response but not long-term outcomes / E.C. De Moel [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2018. - V. 20 (1). - P. 33.
193. Bohncke W.H. Psoriasis. - *Lancet.* - 2015. - 386 P.
194. Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis / M.H. Buch // *Ann Rheum Dis.*- 2018, Mar 27.
195. Burmester G.R, Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2338-48.
196. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis practice / M.J. Peters [et al.]// *Semin Arthritis Rheum.* – 2014. – V. 34 (3). – P. 585-592.

197. Cardiovascular Disease Outcomes associated with Three Major Inflammatory Dermatology Disease. A propensity-matched case control study / Marshall V [et al.]// *Dermatol Ther (heidelb)*. 2016; 6:649-58
198. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis /T.V. Popkova[et al.] // *Curr Med Chem*. - 2015. - V. 22. - P. 1903-1910.
199. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study / F.C. Emste [et al.]// *Arthritis Care Res*. - 2015 - V. 67 (7). – P. 1015-1021-74.
200. Change in positive affect during outpatient cardiac rehabilitation predicts vital exhaustion in patients with coronary heart disease / S. Stauber [et al.] // *Behav Med*. – 2013. – V. 39 (4). – P. 122-128.
201. Carina A.I. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis / A.I. Carina [et al.] // *Nat. Rev. Immunol*. - 2017. - № 13 (2). - P. 79-86.
202. Characterizing deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. Wabe N [et al.] // *Arthritis Res Ther*. - 2015. – V.17. – P.48-54.
203. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.]// *Arthritis Rheum*. – 2006. – V. 54(8). – P. 2665-2673.
204. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease / J.S.Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*.- 2016. - V.75 (7). - P. 1268-1271.
205. Clinic indications and proper use of visceral adiposity index. Nutrition / M.C. Amato [et al.] // *Metabolism and Cardiovascular disease*. - 2013. – V. 23. – P. 31-32.
206. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study / G.Akdemir [et al.] // *Ann Rheum Dis*.- 2018. - V. 77 (1). - P. 111-118.
207. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis / G.L. Erre [et al.] // *Rheumatol Int*.- 2018. - May 7.

208. Das S An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management / S. Das, P. Padhan // *J PharmacolPharmacother.* - 2017. - V. 8 (3). - P. 81-86.
209. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events / D.H. Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2015, Jun. - V.67(6). - P. 1449-55.
210. Disease associated anti-citrullinated protein memory B cells in rheumatoid arthritis persist in clinical remission / A.J.Pelzek[et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2017. - V. 69. - P. 1176-1186.
211. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicenter NOR-DMARD study / B. Michelsen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V. 76 (11). - P. 1906-1910.
212. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients / R.J.O. Ferreira [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* -2017. - V. 56 (9). - P. 1573-1578.
213. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest / K. Reich [et al.] // *Arch Dermatol Res.* 2015; 307(10):875-83.
214. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / J.L. Nam [et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2017. - V.76(6). - P. 1113-1136.
215. Effect of Psoriasis Severity on Hypertension control: A population-based study in the United Kingdom / J. Takeshita [et al.] // *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):161-9/
216. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J.S.Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V.76. - P. 960-977.
217. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice/ M.F. Piepoli [et al.]// *Euer. Heart. J.* – 2016. – V. 37 (29). – P. 2315-2381.

218. Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor / P.Hamann [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. - 2017. - V. 69 (6). - P. 783-93.
219. Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission / B. Fautrel // *Joint Bone Spine*. - 2018.
220. Galligan C.L. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis / C.L. Galligan, E.C. Keystone, T.N. Fish E.N // *Autoimmun.* – 2016. - №69. – P.38-50.
221. Gender activity and social gradient in an open urban population: Gender differences / E.V. Akimova[et al.] // *Профилактическая медицина*. - 2017. – V. 4. – P. 31-37. (in Russ.).
222. Giadman D.D. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis / D.D. Giadman // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* - 2015. - V. 41. - P. 569-579.
223. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / I. Del Rincon [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2014. - V. 66. - P. 264-272.
224. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data / K. Albrecht [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2017. - V. 57(2). - P. 329-336.
225. Holmqvist M. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks / M. Holmqvist, L.Ljung , J. Askling // *Ann Rheum Dis*. - 2017, Oct. - V. 76(10). - P. 1642-1647.
226. Hypertension in rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas (and etc.) // *Rheumatology (Oxford)*, 2008. – V.47. – P.1286-1298.
227. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data / D.T. Orange [et al.] // *Arthritis Rheum.*-2018. - V. 70 (5). - P. 690-701.

228. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries / M. Augustin [et al.] // *J. Eur. Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Apr 20.
229. Interleukin -17 contributes to cardiovascular diseases / H.S. Ding [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – V. 39(7). – P. 7473-7478.
230. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches / D. Tousoulis [et al.] // *Eur Heart J.* - 2016. - V. 37. - P. 1723-1732.
231. Inflammatory biomarkers and coronary heart disease: from bench to bedside and back/ G. Biasillo [et al.] // *Intern Emerg Med* 2010; 5:225-33.
232. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease / S. Karbach [et al.] // *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(12):230-6.
233. Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor- α differentially regulate lincRNA transcripts in cells of the innate immune system in vivo in human subjects with rheumatoid arthritis / N. Muller [et al.] // *Cytokine.* – 2014. – V.68-1. – P.65-68.
234. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity / M. Leandro // *Int J Rheum Dis.* - 2015. - V. 18. - P. 379-381.
235. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM trial / S. Apostolakis [et al.] // *Int J. Cardiol.* – 2014 – V. 170. – P. 303-308.
236. Libby P, Okamoto Y, Roscha VZ., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice / P. Libby , Y. Okamoto, V,Z. Roscha // *Circ J.* - 2010. – V. 74. – P. 213-220.
237. Malmstrom V. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting / V. Malmstrom, A.I. Cartina, L. Klareskog // *Nat Rev Rheumatol.*-2017. - V. 13 (2). - P. 79-86.
238. Mease P.J. Psoriatic Arthritis update on pathophysiology assessment and management /P.J. Mease // *Arth. Rheum. Dis.* – 2013. – V. 70. – P. 77-84.
239. McInnes I.B. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape / I.B. McInnes, C.D. Buckley, J.D. Isaacs // *Nat Rev Rheumatol.* - 2016. - V. 12 (1). - P. 63-68.

240. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis / A.J. Catrina [et al.] // *Nat Rev Immunol.* - 2017; 13 (2): 79-86.
241. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study / J. Van den Hoek [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2017, Apr. - V. 37(4). - P. 487-93.
- A. Mortality in patients with psoriasis: a retrospective cohort disease / W. Masson [et al.] // *Med Clin (Barc).* - 2017. - V. 148 (11). - P. 483-488.
242. Nestie F.O. Psoriasis / F.O. Nestie, D.H. Kaplan, J. Barker // *N Engl J. Med.* - 209. - V. 361 (12). - P. 496-509.
243. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / D. Leonard [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2018. - Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614.
244. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / A.A. Jenny [et al.] // *Immunologic Research.* - 2016. - V.56 (2). - P.267-286.
245. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study / J.Lindhardsen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* - 2014. - V.73 (8). - P.1515-1521.
246. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: population-based study practice / T.J. Love [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2012. - V. 71 (8). - P. 1273-1277.
247. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease / P.W. Meyer [et al.] // *Cardiovasc J Afr.* - 2018. - Mar 27. - V. 29. - P. 1-5.
248. Ridgley L.A. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? / L.A. Ridgley, F.T. Anderson, F.G. Pratt // *Curr Opin Rheumatol.* - 2018. - V. 30 (2). - P. 207-214.
249. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? / V. C. Romao [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2017. - V.19 (1). - P. 232-239
250. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / A.Ogdie [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* - 2015. - V. 74 (2). - P.326-332.

251. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies /A. Polachek [et al.]// *Arthritis Care Res.* – 2017. - V. 69 (1). – P. 67-74.
252. Predictors of biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid arthritis who achieved clinical remission with biologic treatment: a multicenter observational cohort study / S. Asai [et al.] // *Mod Rheumatol.*- March 4. - 2017. - P. 1-6
253. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis / E. Ik Dahl [et al.] // *J Rheumatol.*- 2016 Sep. - V.43(9). - P. 1622-1630.
254. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis /I.Hollan[et al.] // *Autoimmun Rev.* - 2015. - V. 14(10):952-69.
255. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden / J.T. Einarsson [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2018, Mar 12.
256. Selected parameters of chronic social stress in open population – association with the prevalence of ischemic heart disease / E.V. Akimova[et al.] // *Cardiovascular therapy and prevention.* – 2014. – V. 13(6). – P. 28-31 (in Russ.).
257. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / C.Turresson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – V.66. – P.70-75.
258. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies /P.Ambrosino[et al.] // *ThrombHaemost.* - 2015. - V. 113(5). - P. 916-930.
259. Sustained Remission Improves Physical Function in Patients with Established Rheumatoid Arthritis, and Should Be a Treatment Goal: A Prospective Observational Cohort Study from Southern / Sweden / J.T.Einarsson [et al.] // *J Rheumatol.*-2016. - V. 43(6). - P. 1017-1023.
260. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized

controlled trial / F.Matcham [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2015. - V.55(2). - P. 269-278.

261. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis / I. del Rincón [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – V. 74 (6). – P. 1118-1123.

262. The WHO program “MONICA-psychosocial”: vital exhaustion and the risk of arterial hypertension in the population during 16 years in Russia/Siberia / Gafarov V.V. [et al.] // *Profilakticheskayameditsina*. – 2016. – V. 4. – P. 39-46. (in Russ.).

263. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis /C. Roubille[et al.] // *Ann Rheum Dis*.- 2015. - V. 74. - P. 480-489.

264. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – V. 114- - P. 1453-1461.

265. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis /D.S. Novikova[et al.] // *J Korean Med Sci*. - 2016. - V. 31. - P. 202-207.

266. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease / E. Myasoedova[et al.] // *Ann Rheum Dis*.- 2016. - V. 75. - P. 560-565.



269. 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. - V.10 (2): e0117952.

268. The risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study / A. Ogdie [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – V. 73(1). – P. 149-153.

269. Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis / D.H.Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum*. 2014. – №.66 (4). – P. 775-782.

270. Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis / A.Raczkiewicz [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* - 2016. - V.1. - P. e36-e43.
271. Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis / D.H.Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2014. – №.66 (4). – P. 775-782.
272. Treat-to-target: notas simple as it appear / T. Pincus [et al.] // *ClinExpRheumatol.* – 2012. – №30 (Suppl 73). – P.10-20.
273. Treating rheumatoid arthritis to target 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2016. - V.75. - P. 3-15.
274. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective / W. Bradman [et al.] // *Cardiovasc Res* 2002; 53:822-30.
275. Two year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF / J.P. Bassand [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – V. 37(38). – P. 2882-2889.
276. Watts R.A.Vasculitis and inflammatory arthritis / R.A. Watts, D.G. Scott // *Best Pract Res ClinRheumatol.* - 2016. - V. 30 (5). - P. 916-931.
277. Wijbrandts C.A. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis / C.F. Wijbrandts, P.P. Tak // *Mayo Clin Proc.*- 2017. - V.92(7). - P. 1129-1143.
278. Woodworth T.G. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars / T.G. Woodworth, AA. den Broeder // *Best Pract Res ClinRheumatol.* – 2015. – №29 (4-5). – P.543-549.
279. Yu M. B. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients / M.B, Yu, A. Firek, W.H.R. Langridge // *Inflammopharmacology.* - March 12. - V. 2018. - P. 1-10.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

- 1-А. Одилзода И.Ё. Комплексная Клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния кардиоваскулярной системы у больных псориатическим

артритом / И.Ё. Одилзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов // Авчи Зухал, 2019. - № 4. – С. 53-61.

2-А. Одилзода И.Ё. Псориатический артрит: этиопатогенетические аспекты, клиническая картина, диагностика, спектр и частота встречаемости кардиоваскулярных нарушений – современное состояние проблемы / И.Ё. Одилзода, Ё.У. Саидов, Б.И. Саидзода // // Авчи Зухал, 2019. - № 4. – С. 170-175.

3-А. Одилзода И.Ё. Сравнительный анализ и оценка распространенности традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и состояния липидного спектра крови у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритами / Ё.У. Саидов, О.Д. Охонова, С.М. Хасанзода // Научно-практическая ревматология (принят в печать – 02.20.г.)

Статьи и тезисы в сборниках конференции

4-А. Одилзода И. Ё. Анализ и оценка электро – и эхокардиографических изменений у больных псориатическим артритом / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Б.И. Саидзода // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе – 2019. - С.160-161.

5-А. Одилзода И. Ё. Клиническая оценка состояния кардиоваскулярной системы, спектр и частота встречаемости традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с псориатическим артритом / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Б.И. Саидзода // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе – 2019. - С.158-160.

6-А. Одилзода И.Ё. Спектр и распространенности традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и состояния липидного спектра крови у больных ревматоидным и псориатическим артритами / И.Ё. Одилзода, С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино . – Душанбе. – 2010. С. 70.

7-А. Одилзода И.Ё. Анализ и оценка ЭКГ-х изменений у пациентов с активным псориатическим артритом / И.Ё. Одилзода, М.Ф. Насриева, А.Б. Акрамов // Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино . – Душанбе. – 2010. С. 69.