

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**
УДК 616.72-002.77; 618.12-008; 615.275.3

На правах рукописи

**ТАЛАБОВА
МАДИНА МАХМАДАЛИЕВНА**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
СИМПТОМОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ БЕЗ И С СИСТЕМНЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ НА ФОНЕ АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ
ТЕРАПИИ**

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Саидов Ёр Умарович

Душанбе – 2025

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений	5
Введение.....	7
Общая характеристика работы	10
ГЛАВА 1. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности субклинических и клинический манифестных симптомов кардиоваскулярных нарушений у больных активным развернутым ревматоидным артритом в зависимости от висцеральных проявлений заболевания, на фоне активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Treat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели: современное состояние вопроса	16
1.1. Ревматоидный артрит с системными (висцеральными) проявлениями: современные взгляды на этиопатогенетические аспекты, клинико-лабораторные, иммунологические и патоморфологические особенности, факторы неблагоприятного прогноза, достигнутые успехи.....	16
1.2. Спектр, частота встречаемости, возможные патогенетические механизмы, классификация и прогностическая значимость висцеральных (системных) проявлений РА – современное состояние вопроса	22
1.3. Стратегия "Treat to Target-T2T" в терапии РА: общая характеристика, основные принципы и рекомендации, эффективность, место метотрексата, этанерцепта и программ интенсивной терапии в стратегии T2T.....	28
1.4. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите: факторы риска, спектр и распространенность субклинических и клинически манифестных коронарогенных и некоронарогенных осложнений, предполагаемые причинно-патогенетических аспекты	38
Глава 2. Материал и методы исследования	49
2.1. Исходная общая клиническая характеристика обследованных больных с активным развернутым ревматоидным артритом без и с висцеральными (системными) проявлениями.	49
2.2. Методы исследования.....	56

2.2.1. Клиническое исследование	57
2.2.2. Методы лабораторно-инструментальных исследований.....	64
2.3. Статистическая обработка результатов	67
Глава 3. Поиск, идентификации, спектральный анализ, оценка распространённости и возможные патогенетические аспекты субклинических и клинических симптомов коронарогенных и некоронарогенных кардиоваскулярных нарушений у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями.....	68
3.1. Клинико-лабораторные, иммунологические и инструментальные отличительные особенности больных РА с системными проявлениями.....	68
3.2. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка частота встречаемости системных (висцеральных) проявлений РА.....	73
3.3. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространённости субклинических и клинических манифестных, свидетельствующих о вовлечение в орбиту аутоиммунного ревматоидного процесса КВС в рамках «ревматоидной болезни сердца».....	79
Глава 4. Поиск, идентификация, спектральный анализ субклинических и клинических манифестных коронарогенных кардиоваскулярных патологий у больных ревматоидным артритом в зависимости от системных проявлений заболевания.....	86
4.1. Комплексная клинико-электрокардиографическая оценка состояния КВС у больных РА в зависимости от системных проявлений заболевания.....	86
4.2. Спектр и распространённость традиционных (в рамках шкалы SCORE) и «РА-ассоциированных» (в рамках шкалы SCORE/TULAR, 2010 г.) факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА без и с системными проявлениями	91
4.3. Комплексный анализ и сравнительная оценка исходного состояния параметров липидного обмена крови и коагуляционного гемостаза у больных РА без и с системными проявлениями.....	97

4.4. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности ЭКГ-х изменений у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями).....	102
4.5. Анализ и оценка особенностей структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЭхоЭКГ-х субклинических и клинический манифестных симптомов, свидетельствующих о структурно-функциональном ремоделирование ЛОС у пациентов I и II группы	105
Глава 5. Комплексная оценка динамики клинико-лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих активность и тяжесть РА и состояния КВС у больных РА с системными проявлениями на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии T2T	120
5.1. Анализ и оценка эффективного влияния комбинированного применения препаратов симптоматического ряда, метотрексата (перорально и парентерально) в сочетании с этанерсептом в интенсивном режиме – в рамках стратегии T2T у больных активным развернутым РА с системными проявлениями	120
5.2. Анализ и оценка влияния активной контролируемой противовоспалительной терапии с применением МТ/МТЖ и ЭТЦ в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T, на состояние липидного обмена, коагуляционного гемостаза, субклинических и клинически манифестных некоронарогенных и коронарогенных ССО у больных РА с системными проявлениями	139
Глава 6. Обсуждение полученных результатов	148
ВЫВОДЫ	175
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	180
Список опубликованных работ по теме диссертации	214

Перечень сокращений и условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АС	Атеросклероз
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БИМ	безболевого ишемия миокарда
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГК	глюкокортикоиды
ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	интерлейкин – 6
ИМ	инфаркт миокарда
ИНП	индикаторы неблагоприятного прогноза
КВП	кардиоваскулярная патология
КЖ	качество жизни
КВН	кардиоваскулярные нарушения
КА	коронарные артерии
КВР	кардиоваскулярный риск
КИМ	комплекс интима-медиа
ЛЖ	левый желудочек
ЛОС	левые отделы сердца
МС	метаболический синдром
МТ	Метотрексат
МТЖ	Методжест
НАЗ	низкая активность заболевания
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ПВА	показатель воспалительной активности

РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
СРБ	С-реактивный белок
ТДР	тревожно-депрессивные расстройства
ТМДП	трансмитральный диастолический поток
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ФР	фактор риска
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХМТ ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
CD	клеточные дифференцированные антигены
CDAI	clinical disease activity index - комбинированный индекс активности РА
DAS28	disease activity score - индекс активности РА
EULAR	european League Against Rheumatism - Европейская антиревматическая лига
PRO	patient-reported outcome - состояние здоровья по мнению пациента
SDAI	simplified disease activity index - комбинированный индекс активности РА
T2T	Treat to target - лечение до достижения цели

Введение

Актуальность темы исследования.

Исследования ревматоидного артрита (РА) за минувшие двадцать лет привели к значительному прорыву в понимании данной патологии, что позволило разрешить множество спорных вопросов в этой области. Расширенное исследование патогенетических механизмов заболевания способствовало совершенствованию методик раннего выявления РА, что позволило оптимизировать образовательные программы для пациентов и повысить их комплаентность к назначенному лечению. Параллельно с этим произошел прорыв в фармакотерапии: внедрение инновационных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (включая парентеральные формы метотрексата (МТ) и лефлуномида), а также разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно обогатили арсенал средств для таргетной терапии РА. [Чичасова Н.В., 2023; Насонов Е.Л. и др., 2020-2023; Саидов Ё.У. и др., 2023; Smolen J.S. et al., 2020; McInnes I.B. et al., 2022; De Moel E.C. et al., 2022].

Существенным достижением в оптимизации терапии РА стало внедрение международной концепции «Лечение до достижения цели» (T2T). Данный подход, основанный на постановке и планомерной реализации конкретных терапевтических задач, позволил значительно усовершенствовать тактику ведения пациентов и добиться более благоприятных результатов лечения. Разработанные на основе этой стратегии международные рекомендации внесли неоценимый вклад в развитие таргетной терапии РА [Рыбакова В.В. и др., 2022; Каратеев А.Е. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2018-2023; Маджонova М.М., 2024; Smolen J.S. et al., 2018; Stoffer M.A. et al., 2022].

Несмотря на ожидания улучшения прогноза жизни пациентов с РА благодаря целевой терапии, основанной на принципах и рекомендациях современной фармакотерапии — стратегии T2T, проблема снижения продолжительности жизни этих пациентов продолжает оставаться актуальной и вызывает значительную озабоченность среди ревматологов. Активная форма

РА тесно связана с повышенным риском преждевременной летальности, что обусловлено преимущественно кардиоваскулярными нарушениями (КВН) коронарного генеза. Современные исследования в области ревматологии выявили, что у данной категории пациентов наблюдается акселерация атеросклеротического процесса в коронарных артериях, а также высокая частота развития АГ. Комбинация этих патологических состояний существенно повышает вероятность развития таких серьезных осложнений, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная коронарная смерть и ХСН. Особенно это актуально при наличии висцеральных проявлений заболевания, которые оцениваются с высоким прогностическим рейтингом по «Мальмакритериям» [Насонов Е.Л. и др., 2020; Панафикина Т.Л. и др., 2022; Попкова Т.В. и др., 2022; Park E. et al., 2022; Méndez Eirín, E; et al., 2022].

В настоящее время не вызывает сомнений, что у больных РА с системными проявлениями не редко наблюдается непосредственное вовлечение в орбиту аутоиммунного ревматоидного процесса кардиоваскулярной системы (КВС), с развитием многочисленных субклинических и клинически манифестных некоронарогенных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в рамках «ревматоидной болезни сердца» [Насонов Е.Л. и др., 2020; Панафикина Т.Л. и др., 2022; Попкова Т.В. и др., 2022; Саидов Ё.У. и др., 2023; Khan, S. et al., 2021; Jagpal, A. et al., 2022].

Однако, несмотря на определенные достижения в многочисленных вопросах, связанных с проблемой коморбидности высокоактивных и тяжелых форм РА и КВН с развитием коронарогенных и некоронарогенных ССО, в данной проблеме существуют многочисленные нерешенные вопросы и сложности, что диктует необходимость дальнейшего целенаправленного исследования.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Несмотря на многолетнее изучение комплекса вопросов, связанных, с проблемой коморбидности РА и КВН, с одной стороны, большинство

вопросов касающихся истинной распространённости и роли традиционных и «РА-обусловленных» факторов риска (ФР) развития ССО у пациентов с РА и их истинного вклада в формирование суммарного кардиоваскулярного риска (КВР), возможные причинно-патогенетические механизмы, спектр и распространённость субклинических и клинических манифестных КВН у пациентов данной категории, а с другой, - многочисленные вопросы, связанные с некоронарогенными КВН и, что не менее важно, открытость вопроса о влиянии стратегии Т2Т на состояние субклинических и клинических манифестных КВН как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов, по-прежнему остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой

Научная работа связана с инициативной темой кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Ревматические и неревматические поражения сердца и сосудов: эпидемиология, половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (Государственный регистрационный номер 0195ТД161). [2018-2013].

Общая характеристика работы

Цель исследования: поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности субклинических и клинически манифестных КВН коронарогенного и некоронарогенного генезов у пациентов с активным развернутым РА в зависимости от наличия системных проявлений заболевания на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить и выявить клинико-лабораторные, инструментальные и функциональные отличительные особенности больных РА с системными проявлениями, осуществить активный поиск, идентификацию, спектра и оценки распространенности системных проявлений заболевания.
2. Исследовать патогенетические механизмы и провести сравнительную оценку распространенности кардиоваскулярных нарушений у пациентов с активной формой РА с анализом как субклинических, так и манифестных форм КВН коронарогенного и некоронарогенного происхождения в зависимости от наличия системных проявлений РА.
3. Оценить терапевтическую эффективность комбинированного применения метотрексата/методжекта-МТЖ с этанерцептом в рамках стратегии Treat-to-Target в отношении активности и тяжести системных проявлений РА, а также состояния кардиоваскулярной системы.

Объект исследования. Согласно протоколу настоящего исследования, нами всего были обследованы 102 больных с достоверным диагнозом (по критериям ACR, 1987 г.), активным развернутым РА в возрасте 48—69 лет. Все пациенты, которые были включены в настоящее исследование проходили первичное стационарное обследование и лечение на базе кардиоревматологического отделения Городского медицинского центра №2 им. академика К.Т. Таджиева (г. Душанбе) –клиническая база ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, в период с 2021 г. по 2024 г.

Предмет исследования. Предметом исследования являлись идентификации, спектральный анализ и оценка распространенности субклинических и клинически манифестных коронарогенных и некоронарогенных КВН у больных развернутым РА в зависимости от наличие системных проявлений заболевания с системными, а также анализ и комплексная оценка эффективности применения МТ/МТЖ в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T у пациентов с развернутым РА и эффективное влияние терапии на состояния КВС в целом.

Научная новизна исследования

Впервые определено, что висцеральные проявления РА характеризуются не только вариабельной частотой встречаемости, но и существенными различиями в этиопатогенетических механизмах развития и прогностической значимости. Согласно "Мальма-критериям", наибольшую прогностическую ценность в определении тяжести РА имеют такие висцеральные проявления, как ревматоидный васкулит (РВ), поражения серозных оболочек, воспаление миокарда, ревматоидное поражение почек и респираторной системы.

Выявлено, что у пациентов с активным РА, проявляющимся системными симптомами, широко распространены как субклинические, так и клинически выраженные КВН некоронарогенного происхождения. Эти нарушения классифицируются в контексте "ревматоидной болезни сердца".

Исследования выявили комплекс определяющих факторов, модифицирующих течение КВН у пациентов с РА. К значимым предикторам относятся снижение физической активности, обусловленное выраженной суставной симптоматикой, персистирующий хронический болевой синдром, развитие ТДР, а также длительное использование НПВП в терапевтических схемах. Наличие этих факторов негативно модифицирует и зачастую маскирует типичные симптомы ишемической болезни сердца (ИБС и ХСН, что серьезно затрудняет их своевременную диагностику.

Научные данные демонстрируют комплексное влияние специфических факторов риска, ассоциированных с РА, на традиционные предикторы ССО. Персистирующее хроническое воспаление иммунного характера в сочетании с РА-специфическими ФР приводит к формированию как субклинических, так и манифестных форм коронарогенных КВН. У пациентов с системными проявлениями РА эти патологические процессы вызывают структурно-функциональную перестройку каротидных артерий и левых отделов сердца (ЛОС).

Исследование пациентов с активным РА (n=59) показало, что 12-месячное применение комбинации МТ/МТЖ с ЭТЦ в рамках стратегии Т2Т привело к: а) значительному улучшению клинико-лабораторных показателей, купированию суставного синдрома и висцеральных проявлений, что позволило снизить или отменить прием НПВП и ГК; б) достижению низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии у 67,4% пациентов; в) положительному влиянию клинической ремиссии на субклинические и манифестные ССО коронарогенного и некоронарогенного генезов.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Полученные в ходе выполнения результаты в совокупности демонстрируют следующее: а) наиболее характерные отличительные клинико-лабораторные и инструментальные особенности РА с системными проявлениями и высоко неблагоприятные значения параметров, отражающих «состояния здоровья по мнению пациента»; б) широкий спектр и высокую распространенность системных проявлений РА и чрезвычайную гетерогенность их причинно-патогенетических механизмов и прогностическую значимость; в) высокую распространенность субклинических и клинических манифестных некоронарогенных КВН в рамках «ревматоидной болезни сердца»; г) лидирующую роль «РА-ассоциированных» ФР развития ССО у больных активным развернутым РА в развитие многочисленных субклинических и клинически манифестных КВН коронарогенного генеза и структурно-функциональное ремоделирование

сонных артерии и левых отделов сердца (ЛОС); д) выраженное влияние активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T не только на параметры, отражающие активность и тяжесть РА, но и на состояние КВС, и являются факторами, которые определяют большое теоретическое и научно-практическое значение данной работы

Положения, выносимые на защиту:

РА с системными проявлениями: наиболее характерные клинико-лабораторные и инструментальные отличительные особенности, высоко неблагоприятное значение параметров, отражающих «состояния пациентов по мнению пациента».

Широкий спектр и значительная распространённость висцеральных проявлений РА отличаются высокой гетерогенностью как в причинно-патогенетических механизмах, так и в прогностическом значении для оценки тяжести заболевания. Эти проявления не только широко варьируются, но и играют ключевую роль в определении общего состояния здоровья пациентов. Кроме того, большое разнообразие и значительная распространённость причинно-патогенетических факторов некоронарогенных КВН в контексте "ревматоидной болезни сердца" у больных РА с висцеральными проявлениями подчёркивает необходимость индивидуализированного подхода к лечению и мониторингу этих пациентов.

Доминирующая роль «РА-ассоциированных» ФР развития ССО и хронического иммуновоспалительного процесса у больных РА с висцеральными проявлениями, с одной стороны в негативной модификации типичных клинических симптомов ИБС и ХСН и традиционных ФР ССО и формирование суммарного кардиоваскулярного риска (КВР), а с другой, - в развитие широкого спектра как субклинических и клинически манифестных коронарогенных КВН и структурно-функциональное ремоделирование сонных артерий и ЛОС.

Использование МТ/МТЖ и ЭТЦ в рамках стратегии T2T с целью активного контролируемого противовоспалительного лечения РА позволяет

эффективно влиять не только на клинические и лабораторные показатели активности заболевания, способствуя достижению состояния НАЗ/ремиссии у большинства пациентов, но также оказывает положительное воздействие на функциональное состояние КВС в целом.

Степень достоверности результатов.

Правильно и обоснованно выбранное научное направление, четкое соответствие цели исследования и идентифицированные для нее задачи с учетом критической оценки данных, представленных в литературе последних лет, многоплановый характер обследования пациентов с активным развернутым РА с применением современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также полученные результаты, свидетельствующие о высокой эффективности стратегии Т2Т в таргетной терапии РА с системными проявлениями являются факторами, которые подтверждают достоверность полученных автором научно-практических результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом ВАК при Президенте РФ по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и соответствует подпунктам 3.4. (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов); 3.7. (расстройство функций внутренних органов как у больного, так и у здорового взрослого человека); 3.8. (Клинические проявления внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Автор совместно с научным руководителем целенаправленно определил спектр и вес объем предстоящих исследований, которые в итоге лежали в основе определения основной идеи диссертации и её всестороннего и тщательного планирования, возможности и пути решения поставленных задач, а также подходы к выбору современных и многочисленных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Диссертант являлась постоянным участником в ходе выполнения комплексного лабораторного и

инструментального обследования пациентов с РА (n=102), которые были включены в настоящее исследование и самостоятельно провела тщательный анализ, оценку и интерпретацию полученных результатов до начала и в динамике на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии T2T

Апробация и реализация результатов диссертации.

Результаты исследований доложены и обсуждены на 69 - 71 годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2021 - 2024 гг.), XIV - XX научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2021-2024 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), VII съезде ревматологов России (Москва, 2021 г.), II Всероссийском Конгрессе с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии» (Москва, 2022), заседания межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (14.09.2024г., №9).

Публикации по теме диссертации. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 16 печатных работах, в том числе 3 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикаций основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 217 странице, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, двух глав собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Указатель литературы содержит 290 источников, из них 155 на русском языке и 135 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 24 рисунками.

ГЛАВА 1. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности субклинических и клинический манифестных симптомов кардиоваскулярных нарушений у больных активным развернутым ревматоидным артритом в зависимости от висцеральных проявлений заболевания, на фоне активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Treat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели: современное состояние вопроса

1.1. Ревматоидный артрит с системными (висцеральными) проявлениями: современные взгляды на этиопатогенетические аспекты, клинико-лабораторные, иммунологические и патоморфологические особенности, факторы неблагоприятного прогноза, достигнутые успехи

В документации, подготовленной ведущими экспертами Американского коллегии ревматологов (ACR), Европейской лиги против ревматизма (EULAR) и других ревматологических ассоциаций, ревматоидный артрит (РА) классифицируется как системное иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание. Данная патология характеризуется следующими аспектами. а) РА выделяется среди системных иммуновоспалительных патологий своей высокой частотой встречаемости, которая в общей популяции составляет от 1 до 2 процентов. б) Причины развития РА до сих пор остаются не полностью выясненными, а патогенез заболевания характеризуется сложностью, недостаточной изученностью и значительной гетерогенностью. Из-за этих особенностей РА продолжает быть предметом активного изучения современными учёными. в) В разнообразном клиническом контексте РА наиболее стабильно проявляющимся синдромом является хронический эрозивно-деструктивный суставной синдром, который не только постоянно прогрессирует, но и в значительной степени отражается в визуальном облике больного. Кроме того, этот синдром имеет наивысший прогностический рейтинг при оценке тяжести и исходов патологии. г) При активной и развернутой форме РА,

помимо поражения суставов, в гетерогенном клиническом контексте патологии также отмечается большой ряд системных (висцеральных или внесуставных) проявлений. Обнаружение этих признаков указывает на генерализацию ревматоидного процесса и затрагивание множества внутренних органов и систем. д) широкий спектр и большая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных патологий, особенно коронарогенных ССО и МС, также является одной из характерных черт РА [54,57,59,64,75,199,223].

Итоговые данные многочисленных исследований последних лет подчёркивают, что вопросы, связанные с РА, и затрагивающую теоретические, прикладные и социальные слои. Эта комплексность иллюстрирует прогресс в осмыслении РА как системного иммуновоспалительного заболевания, характерного для ревматологии [49,64.69,277,281]. Большинство современных ревматологов считают РА своего рода «визитной карточкой» практической ревматологии. Это мнение основано на том, что РА интегрирует в себя ряд фундаментальных проблем современной медицины, включая иммунитет, аутоиммунные нарушения, острое и хроническое воспаление, а также иммуногенетику, что делает его комплексным и многокомпонентным "ревматоидным процессом" [64.108.110.234.247].

В современной ревматологии выделяется несколько ключевых факторов, подчеркивающих медицинское и социальное значение ревматоидного артрита (РА). Во-первых, заметна высокая и широкая распространенность РА, особенно среди лиц молодого и трудоспособного возраста. Во-вторых, существуют сложности в ранней диагностике и целенаправленной терапии заболевания. Кроме того, РА характеризуется постоянным и прогрессирующим течением с непрерывным хроническим болевым синдромом. Эти особенности влияют на высокую вероятность неблагоприятных исходов болезни. Описанные факторы вносят значительный вклад в проблемы, с которыми сталкиваются больные

ревматоидным артритом. Они не только способствуют раннему возникновению инвалидности у большинства пациентов и ухудшению их общего благосостояния, но и стимулируют развитие тревожно-депрессивных нарушений и обострение сопутствующих хронических заболеваний, особенно заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у ряда пациентов РА постепенно приобретает «агрессивный» и трудно контролируемое течения с вовлечением в орбиту иммуновоспалительного процесса не только подавляющего большинства периферических суставов, но и жизненно важных органов, прежде всего КВС, почек и органов дыхания [54.57.59.64.75.199.223].

У большинства пациентов с РА, постоянно развивающийся хронический "ревматоидный процесс" создаёт условия для возникновения коморбидных или мультиморбидных заболеваний, в первую очередь, коронарогенных кардиоваскулярных патологий и метаболического синдрома. С одной стороны, распространённость этих заболеваний среди пациентов с РА, а с другой стороны, постоянные побочные эффекты от противовоспалительной терапии, особенно от приёма НПВП и глюкокортикоидов, значительно снижают продолжительность и качество их жизни. Хотя РА в официальных статистических данных довольно редко упоминается как непосредственная причина летальных исходов, однако фактический жизненный прогноз у большинства больных (более 30%) остается высоко неблагоприятным [5.29.178.191.203.213].

И наконец, РА как хронической и постоянно прогрессирующее заболевание требует долгосрочного, практически пожизненного и нередко дорогостоящего лечения, что позволяет отнести его к категории тяжелых хронических заболеваний, требующих существенных затрат на лечение [65.67.96.141.244.268.276].

Хотя вопросы, связанные с ревматоидным артритом (РА), исследуются уже много лет, этиология этого заболевания всё ещё считается не до конца изученной и имеет в основном гипотетический характер. Это продолжает

делать её предметом активных научных исследований. [85.111.153.228.243.273]. Согласно современным научным данным, существует несколько вероятных этиологических факторов, которые могут способствовать развитию РА. К этим факторам относятся как экзогенные — такие как курение, воздействие вирусов и бактерий, так и эндогенные — включая генетическую предрасположенность, особенности, связанные с полом и возрастом, а также наличие цитруллинированных белков и определённых пептидов. Однако истинное значение и роль указанных факторов в развитии РА досеппор не установлены и участие их в этиопатогенезе заболевания требует дальнейшего исследования [3.109.168.226.241.247]. Многие исследователи в своих работах приводят достаточно обоснованные аргументы, о том, что присутствие тесной ассоциативной связи между факторами внешней среды и генетическими факторами играет ключевую роль в развитии РА, что в целом отражает достаточно глобальный характер этиопатогенетических механизмов заболевания [104,116,226,273].

Патогенез РА весьма сложен, отличается чрезвычайной гетерогенностью и многокомпонентностью и по-прежнему остается объектом изучения современных исследователей [99,119,155,219,245,252]. В этом плане многие исследователи считают, что ревматоидный артрит (РА) следует рассматривать как уникальный гетерогенный аутоиммунный процесс. В основе его патогенеза лежит сложное взаимодействие как врожденных, так и приобретенных нарушений в системах естественной иммунорегуляции. Эти дефекты способствуют активации разнообразных иммунокомпетентных клеток, которые могут реагировать как на потенциально патогенные, так и на обычные физиологические стимулы [66,118,176,225,239,248]. По словам академика Е.Л. Насонова, именно такое взаимодействие между различными иммунопатологическими механизмами и клиническими проявлениями РА обуславливает его выраженную гетерогенность. Это позволяет рассматривать РА не как однородное заболевание, а как сложный иммунопатологический

синдром, что подчеркивает разнообразие как патогенетических, так и клинических аспектов заболевания [64,69,71,117].

Научные обзоры последних лет подтверждают, что аномальная активность ключевых иммунных клеток, особенно Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, является центральным элементом в развитии ревматоидного артрита. Эта активность приводит к избыточному выделению цитокинов и других молекул, вызывающих воспаление, что существенно способствует продолжительности и интенсивности иммуновоспалительной реакции, характерной для данного заболевания [34,107,118,131,148,193]. Современные научные исследования обнаружили множество специфических сигнальных путей, осуществляющих регуляцию ключевых функций клеток иммунной системы. Данные молекулярные каскады координируют функциональную активность и межклеточные взаимодействия иммунокомпетентных клеток в процессе развития иммунного ответа [95,115,118,168,181,268].

Современные исследования предоставили убедительные данные о ключевой роли Th1-опосредованного иммунного ответа в патогенезе РА, характеризующегося стимуляцией продукции провоспалительных цитокинов [5.18.24.41.270.288]. У пациентов с РА формируется характерное нарушение цитокинового баланса, проявляющееся гиперпродукцией провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО-α) при одновременном угнетении синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [35.60.148.258.270].

В современной научной литературе особое внимание уделяется двум ключевым провоспалительным цитокинам - ФНО-α и ИЛ-6, играющим центральную роль в патогенезе РА. Эти медиаторы демонстрируют плеiotропное действие, участвуя как в развитии суставного синдрома, так и в формировании системных (висцеральных) проявлений заболевания. Кроме того, эти цитокины способствуют активации эндотелиальных клеток, замедляют апоптоз иммуновоспалительных клеток и стимулируют

чрезмерное производство других воспалительных медиаторов, что усугубляет воспалительный процесс [60.81.247.270.276.288].

Помимо значимости Th1-варианта иммунной реакции при развитии РА, современные исследования также подчеркивают значительный вклад В-клеток в развитие этой данной патологии. Усиление активности В-клеток, с одной стороны, стимулирует увеличение продукции Т-лимфоцитов, усиливая иммунный ответ. С другой стороны, это приводит к повышенной продукции «патогенных» аутоантител и провоспалительных цитокинов, что дополнительно усугубляет воспалительный процесс в организме [148.193.252.268.276].

В современных научных исследованиях особое внимание уделяется изучению "иммунных контрольных точек" в процессе В-клеточной активации, тесно сопряженной с Т-клеточным звеном иммунитета. Данное взаимодействие играет многоплановую роль в патогенезе РА [113.148.193.247.262.276], обеспечивая продукцию патогенетически значимых аутоантител (включая ревматоидный фактор и АЦЦП), синтез провоспалительных цитокинов, а также реализацию иммунорегуляторных и антигенпрезентирующих функций.

Среди спектра аутоантител, вовлеченных в патогенез РА, особый научный интерес в настоящее время представляют антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Современные данные подтверждают, что АЦЦП не только выступают как специфичные маркеры РА, но и их высокие уровни в крови больных могут служить важным индикатором для прогнозирования как интенсивности, так и прогрессирующего течения патологии [2.3.15,141.210.276].

За последние три десятилетия международное ревматологическое сообщество совершило значительные прорывы в исследовании РА. Важные прорывы в области клинической ревматологии включают следующие аспекты: а) раскрытие основных механизмов патогенеза РА, что обогатило наше понимание этой болезни; б) значительное улучшение в методах раннего

обнаружения РА, особенно после внедрения классификационных критериев ACR/EULAR 2010, которые были активно интегрированы в медицинскую практику; в) выявление факторов, предсказывающих неблагоприятный исход РА, включая оценку степени тяжести заболевания и наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на прогноз; г) внедрение в практику ряда передовых лабораторных и инструментальных методик диагностики, а также международных стандартов для оценки активности РА и эффективности терапии, среди которых инструменты, такие как DAS28, SDAI, CDAI, ПБА, и критерии оценки по ACR 20/50/70%, ACR/EULAR 2011, шкала ВАШ и индекс тяжести РА; д) внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных средств, включая симптоматические и базисные лекарства, такие как коксибы, метотрексат и лефлуномид в инъекционных формах; е) появление новых групп биологических препаратов, корректирующих иммунный ответ, способствующих улучшению лечения; ё) реализация стратегии "Лечение до достижения цели" (T2T), которая существенно повысила качество терапии РА [1.52.82.102.160.208.277].

1.2. Спектр, частота встречаемости, возможные патогенетические механизмы, классификация и прогностическая значимость висцеральных (системных) проявлений РА – современное состояние вопроса

Широкая распространенность и прогностическая значимость висцеральных проявлений РА послужили основанием для введения термина «ревматоидная болезнь», отражающего системный характер патологического процесса на всех стадиях его развития [62.91.108.110.274]. Современные исследования показывают, что РА с системными проявлениями представляет собой особую форму заболевания, характеризующуюся высокой активностью и генерализованным течением, встречающуюся исключительно у серопозитивных пациентов [63.72.110.209.215]. Присутствие системных проявлений РА самым серьезным образом негативно модифицирует характер прогрессирования эрозивно-деструктивного суставного синдрома и тяжесть

течения заболевания в целом [32.44.62.63]. С момента появления системных проявлений РА, заболевание постепенно приобретает быстро прогрессирующий вариант течения и, как правило, ухудшается эффективность противовоспалительной терапии. Поскольку наличие ряд висцеральных проявлений РА, которые обладают высокой рейтинговой значимостью в оценке тяжести заболевания, так называемые «Мальма-критерии» в значительной степени лимитируют применение не только препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК), но и БПВП (прежде всего МТ), а также ГИБП [63.108.274]. Обзоры научной литературы последних лет подчеркивают, что системные проявления РА не только предоставляют значимые прогностические данные для оценки активности и тяжести заболевания, но и помогают более точно предсказывать характер его течения и возможные исходы. Эти знания, в свою очередь, требуют от медицинского сообщества пересмотра и оптимизации существующих терапевтических стратегий для борьбы с РА [63.108.248.265.274].

С учетом, с одной стороны, широкой распространенности висцеральных проявлений РА и наличие тесной ассоциативной взаимосвязи между увеличением числа висцеральных проявлений и эволюции заболевания (максимальное количество висцеральных проявлений РА обычно наблюдается спустя 5 лет с момента дебюта болезни), а с другой, - способности висцеральных проявлений РА негативно модифицировать активность и тяжесть заболевания, многие исследователи отмечают, что пациенты с висцеральными проявлениями РА требуют отдельного внимания и более активной (агрессивной) терапии [63.108.141.190.209].

Ряд исследователей в своих работах отмечают, что число пациентов с висцеральными проявлениями РА имеет тесную связь с естественной эволюцией заболевания. Наиболее интенсивное развитие висцеральных проявлений при РА наблюдается в начальных стадиях заболевания, с последующим значительным замедлением их прогрессирования после пятнадцатилетнего периода от момента постановки диагноза [30, 32, 50, 62,

108, 209, 215]. Начальный этап РА характеризуется манифестацией широкого спектра висцеральных симптомов, включающих лихорадку, серозиты, ревматоидный васкулит и нефрит, кардит с вовлечением клапанного аппарата, воспалительную аутоиммунную анемию, гепатопатию и полилимфаденопатию. В то время как более поздние проявления, включая симптомы, затрагивающие дыхательные пути, полинейропатию, синдром Шегрена, адгезивные серозиты (с поражением плевральных и перикардиальных структур) и дистальные капилляриты, ассоциированные с ревматоидным васкулитом, обычно обнаруживаются на более поздних стадиях болезни [30, 32, 50, 63, 103, 120, 274].

Нередко висцеральные проявления РА являются дебютными симптомами заболевания, к которым спустя определенное время присоединяется типичный для РА эрозивно-деструктивный суставной синдром. В единичных случаях в клиническом сценарии РА наблюдается одновременное появление как типичного суставного синдрома, так и висцеральных проявлений заболевания [63.97.110.248].

При глубоком изучении вопросов, касающихся висцеральных проявлений РА, многие ученые сходятся во мнении, что эти проявления не только распространены широко и имеют разнообразный спектр, но и являются показателями интенсивности и тяжести патологии. Кроме того, выявлено, что висцеральные проявления РА характеризуются значительной неоднородностью, которая проявляется как в различиях прогностической значимости при оценке тяжести патологии, так и в разнообразии патогенетических механизмов, лежащих в их основе [27.62.108.110.138.274]. Согласно современным представлениям наличие двух и более висцеральных проявлений РА является весьма информативным параметром в оценке активности и тяжести ревматоидного процесса, а также серьезным образом ухудшает течение и отдалённые исходы заболевания [30.32.48.62.63.190.274].

Тщательное изучение вопросов, касающихся висцеральных аспектов РА, на протяжении многих лет подтвердило значительное влияние этих

проявлений на оценку серьёзности и прогнозирование исходов патологии. Тем не менее, несмотря на обширные исследования, в этой области все еще существует множество неясностей и нерешенных проблем, таких как: а) отсутствие унифицированных и общепринятых как диагностических, так и классификационных критериев; б) сложность, неоднородность и малоизученность возможных патогенетических механизмов развития висцеральных проявлений РА; в) отсутствие современных подходов к более активной и таргетной терапии пациентов с висцеральными проявлениями РА.

При анализе причинно-следственных связей, связанных с появлением висцеральных проявлений РА, многие ученые подчеркивают одновременное развитие и аналогичную степень тяжести как суставных, так и висцеральных проявлений, что свидетельствует о взаимосвязанных патогенетических процессах [63.190.215.263]. Современные научные данные демонстрируют ключевую роль активации иммунновоспалительных реакций в патогенезе висцеральных проявлений РА, что отражает фундаментальную взаимосвязь между иммунологической активностью и разнообразием клинической симптоматики [110.134.147.209.289].

Недавние исследования, направленные на изучение спектра, частоты встречаемости и динамики висцеральных проявлений РА в корреляции с иммунновоспалительными маркерами активности заболевания, выявили значимую взаимосвязь между уровнями ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-6) и степенью выраженности большинства висцеральных проявлений РА [32,62,63,110,242,274].

Анализ современных научных данных демонстрирует, что висцеральные проявления РА формируются под влиянием множественных патогенетических механизмов и характеризуются сложной этиологической структурой. Развитие этих проявлений тесно коррелирует с несколькими ключевыми факторами: интенсивностью иммунновоспалительных процессов, длительностью заболевания, а также наличием серологических маркеров - ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному

пептиду (АЦЦП). Эти данные подчеркивают сложность и многообразие патогенеза РА, указывая на важность комплексного подхода в изучении и лечении заболевания [27,32,110,248,266]. Современные исследования подтверждают, что при использовании активной и целенаправленной противовоспалительной терапии, включая биологические препараты модифицирующие иммунный ответ (ГИБП) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в рамках стратегии T2T, наблюдается регресс большинства висцеральных проявлений ревматоидного артрита (РА). Это обратное развитие висцеральных проявлений подчеркивает важность и центральное значение активности иммуновоспалительного процесса в формировании висцеропатий при РА [56,58,63,76,211,282].

В современной клинической практике висцеральные проявления ревматоидного артрита (РА) классифицируются по частоте встречаемости на две основные категории: часто и редко встречающиеся. К распространенным висцеральным проявлениям относится широкий спектр патологических состояний: аутоиммунная анемия, кардиореспираторные нарушения (как в субклинической, так и в манифестной форме), воспалительные процессы серозных оболочек (плеврит, перикардит), фебрильные состояния и ревматоидные узлы (РУ). Также часто наблюдаются неврологические осложнения (чувствительная полинейропатия, полиамиотрофия), гепатоспленомегалия, полилимфаденопатия и характерные признаки ревматоидного васкулита. Системный характер данных проявлений обуславливает необходимость применения комплексного диагностического и терапевтического подхода [63,108,232,246,265].

К редким системным проявлениям РА относится ряд специфических синдромов и патологических состояний. Среди них выделяют аутоиммунные синдромы (Шегрена, Рейно, Фелти), поражения различных органов и систем (язвенно-некротический ревматоидный васкулит, ревматоидный нефрит), патологические изменения внутренних органов в виде амилоидоза, а также офтальмологические (эписклерит) и кардиологические осложнения в форме

гемодинамически значимых клапанных пороков сердца [48,63,91,209,265,289].

Учитывая многообразие и патогенетическую гетерогенность висцеральных проявлений РА, а также отсутствие единых стандартов классификации, исследователями предложена дихотомическая система их категоризации. Первая группа включает висцеральные проявления, определяющие прогноз выживаемости пациентов - это поражения жизненно важных органов (кардит, нефрит, пневмонит) и тяжелый язвенно-некротический ревматоидный васкулит. Во вторую группу входят маркеры активности ревматоидного процесса: фебрильные состояния, кахексия, полиамиотрофия, генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, а также аутоиммунная анемия [27,32,63,108,248,265].

Ведущий эксперт APP Ю.А. Олюнин предложил систематизацию висцеральных проявлений ревматоидного артрита (РА), разделив их на две основные категории в зависимости от характера и локализации: а) висцеральные проявления, не имеющие органоспецифического характера и типичной локализации, к которым относятся ревматоидные узлы (РУ), амилоидоз внутренних органов, ревматоидный васкулит; б) органоспецифические висцеральные проявления РА, включающие поражения сердечно-сосудистой системы (КВС), органов дыхания, почек, а также синдромы Шегрена и Фелти, поражения глаз [32,62,97,110,248,289].

В 2007 году, принимая во внимание наличие чрезвычайности висцеральных проявлений РА как в патогенетических, так и прогностических аспектах, а также их широкий спектр и высокую частоту встречаемости, группа шведских ревматологов под руководством профессора Turresson С., обобщая результаты собственных многолетних исследований, посвящённых изучению висцеральных проявлений РА, ряд наиболее серьезных висцеропатий с высокими прогностическими рейтингами объединили в так называемые «Мальма-критерии». В рамках разработки «Мальма-критериев», авторы решили включить восемь висцеральных проявлений РА,

отличающихся высокой прогностической значимостью и являющихся факторами риска развития как коронарогенных, так и некоронарогенных кардиоваскулярных осложнений. В итоге, шведские исследователи включили в «Мальма-критерии» следующие висцеральные проявления РА: синдром Фелти, поражения серозных оболочек, включая плеврит и перикардит, наиболее характерные симптомы ревматоидного васкулита, ревматоидный нефрит, глазные проявления и ревматоидный кардит [63,108,271,279]

Изучение висцеральных проявлений ревматоидного артрита (РА) на основе многочисленных исследований показывает, что эти проявления характеризуются широким спектром и высокой распространенностью. Они также отличаются значительной гетерогенностью, как в патогенетических причинах, так и в их прогностической значимости для оценки тяжести и возможных исходов заболевания.

1.3. Стратегия "Treat to Target-T2T" в терапии РА: общая характеристика, основные принципы и рекомендации, эффективность, место метотрексата, этанерцепта и программ интенсивной терапии в стратегии T2T

С середины 1990-х годов в области изучения РА произошел значительный прорыв, особенно в решении ранее малоизученных аспектов заболевания. Наиболее существенные достижения были сделаны в сфере фармакотерапии, где был разработан ряд инновационных подходов, оказавших принципиальное влияние на клиническую практику лечения данного заболевания. А) Включение в клиническую практику современных и высокоэффективных симптоматических лекарственных средств, включая коксибы и различные формы глюкокортикоидов (инъекционные и инфузионные), позволило улучшить управление симптомами заболевания. Б) В арсенал ревматологов введены эффективные и относительно безопасные базисные противовоспалительные препараты, такие как парентеральные формы метотрексата и лефлуномида, что расширило возможности

долгосрочной терапии РА. В) Разработка и широкое внедрение новых биологических препаратов, модифицирующих иммунный ответ (ГИБП), открыло новые горизонты в лечении, позволяя целенаправленно воздействовать на иммунные механизмы, участвующие в патогенезе РА. Г) Применение многочисленных международных диагностических инструментов, включая индексы DAS28, SDAI, CDAI и ПБА, а также критерии ACR/EULAR 2011, способствовало уточнению оценки активности заболевания, тяжести клинических проявлений и эффективности терапевтических вмешательств. Эти инновации значительно улучшили качество жизни пациентов и результаты лечения РА [112,121,159,207,249].

Все вышеизложенное, с одной стороны способствовало улучшению возможности более целенаправленной патогенетической терапии РА, а с другой, - создало предпосылку для проведения контролируемой таргетной и отчасти персонифицированной терапии заболевания.

Комплексный анализ многолетних исследований ревматоидного артрита (РА), проведенный экспертами EULAR в начале XXI века, выявил ряд ключевых положений, несмотря на сохраняющийся неблагоприятный прогноз долгосрочных исходов заболевания [58,65,104,276,277]:

Внедрение современных терапевтических средств, включая биологические агенты и ингибиторы Янус-киназ, не обеспечило существенного прорыва в улучшении исходов РА. Эффективное лечение требует интеграции инновационных препаратов с модернизированными методами традиционной фармакотерапии. Существенная вариабельность клинических проявлений и патогенетических механизмов РА, наряду с неясностью этиологии, обуславливает необходимость индивидуализации терапевтических подходов. При этом максимальная эффективность противовоспалительной терапии достигается на ранних стадиях заболевания. Успех долгосрочного лечения во многом определяется качеством взаимодействия между ревматологом и пациентом, что подчеркивает важность партнерского подхода в терапии РА [58,65,104,276,277].

С учетом всего вышеизложенного группа экспертов из EULAR под руководством профессора J.S. Smolen в период с 2008 по 2010 гг. разработали и представили основные принципы современной фармакотерапевтической концепции РА в рамках стратегии T2T [276,277]. В представленной разработчиками первой версии стратегии T2T нашли своего отражение общие и наиболее обоснованные принципы и подходы, а также ряд рекомендаций (10), наличие которых позволяет организовать и осуществить активную и контролируемую терапии РА в более оптимальном и наиболее эффективном режиме [65,98,267,276,277].

В целом в стратегии T2T в одной схеме объединены современные и высокоэффективные подходы в терапии РА. Стратегия T2T в ревматологии основывается на нескольких критически важных принципах, которые сформировали современный подход к управлению ревматоидным артритом. Вот основные из них: а) цель стратегии T2T — достижение клинической ремиссии или состояния низкой активности заболевания (НАЗ). Эта цель направлена на максимальное уменьшение симптомов и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания, что является краеугольным камнем в управлении РА; б) регулярный мониторинг эффективности лечения через каждые три месяца с помощью международно признанных диагностических инструментов, таких как DAS28, SDAI, и CDAIB); в) активное подавление активности ревматоидного процесса на ранних этапах заболевания, часто называемое "окном возможностей"; г) тесное сотрудничество между ревматологом и пациентом в процессе всей активной терапии РА [12,115,174,205,277,282].

В современной литературе приводятся данные о том, что стратегия T2T для лечения РА успешно интегрирует как последние научные достижения, так и обширный практический опыт ведения пациентов. Эта стратегия не только суммирует современные подходы к лечению, но и активно внедряется в национальные рекомендации многих стран, становясь основополагающим

принципом для оптимизации терапевтических подходов на глобальном уровне [51,88,150,277].

Данная стратегия, рассматриваемая как современная фармакотерапевтическая концепция в лечении ревматоидного артрита (РА), быстро завоевала практически всемирное признание. За относительно короткий период, менее пяти лет, эта стратегия стала ключевым направлением в лечении РА, благодаря её эффективности в достижении ремиссии и улучшении качества жизни пациентов [70,210,235,267,278,282].

Стратегия T2T сперва в РФ, затем в других странах СНГ, включая РТ также получила общее признание и широкое практическое применение. Исследования, проведенные как в РФ, так и в других странах СНГ [65,69,88,96,98], в сочетании с полученными нами предварительными результатами [12,56,58,63], получают подкрепление от данных учёных из зарубежных стран. Эти исследования единогласно подтверждают высокую эффективность новой фармакотерапевтической стратегии для ревматоидного артрита, особенно при применении на ранних стадиях заболевания

Широкое внедрение стратегии T2T ("лечение до цели") в клиническую практику стало возможным благодаря разработке и имплементации валидированных международных инструментов оценки в ревматологии. Эти инструменты обеспечивают комплексный подход к ведению пациентов с РА, включая своевременную диагностику, мониторинг активности и тяжести заболевания, оценку терапевтической эффективности и верификацию клинической ремиссии. Ключевыми диагностическими и оценочными инструментами являются классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г., композитные индексы активности (DAS28, SDAI, CDAI, PBA), критерии ремиссии ACR/EULAR 2011 г., критерии ответа на терапию ACR 20/50/70%, шкала ВАШ и индекс тяжести РА. Важным аспектом широкого внедрения стратегии T2T стало улучшение приверженности пациентов к лечению. Это достигается через образовательные программы, такие как «Школа здоровья – РА», которые направлены на информирование пациентов о важности

соблюдения предписаний врача и осознанного участия в процессе лечения; в) современные методы в медикаментозном лечении также включают целенаправленное использование симптоматических препаратов, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), особенно метотрексата в различных лекарственных формах, и биологических агентов, модифицирующих иммунный ответ (ГИБП) [58,67,82,157,201,206,207].

Имплементация стратегии "лечение до цели" (T2T) в клиническую практику лечения РА сталкивается с рядом существенных ограничений. Ключевые барьеры включают недостаточную информированность ревматологов о современных терапевтических подходах и экономические факторы, ограничивающие доступность инновационных препаратов, таких как биологические агенты и новые базисные противовоспалительные средства [56,65,83].

Клинические аспекты реализации стратегии T2T осложняются низкой приверженностью пациентов к терапии, трудностями своевременной диагностики РА и верификации различных типов ремиссии, особенно её стойкой формы (Sustained remission) [177,195,260]. Дополнительного изучения требуют вопросы воздействия контролируемой противовоспалительной терапии на сердечно-сосудистую систему и субъективные показатели здоровья пациентов (patient-reported outcome) [36,45,74,123,132,169,184].

Внедрение метотрексата (MT) в практику лечения РА признано одним из ключевых достижений современной ревматологии. Ведущие международные и национальные организации - ACR, EULAR и APP - в своих клинических рекомендациях относят MT и лефлуномид к препаратам первой линии терапии РА, подчеркивая их приоритетную роль в лечении данного заболевания.. После того как тактика применения MT была оптимизирована как для монотерапии, так и в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами и, что особенно значимо, с биологическими агентами, модифицирующими иммунный ответ, значимость

этого препарата в терапии РА значительно возросла. Введение в клиническую практику парентеральных форм метотрексата усилило его позиции по сравнению с другими БПВП. На современном этапе развития ревматологии стало очевидно, что эффективное лечение РА немыслимо без использования МТ [6,17,70,96,151,204].

Согласно современным данным, высокая эффективность метотрексата (МТ) в лечении ревматоидного артрита (РА) обусловлена несколькими ключевыми механизмами: а) МТ способствует усиленной индукции апоптоза в большом числе иммунокомпетентных клетках, в том числе Т- и В-клетки, что приводит к снижению их патогенного воздействия на суставы; б) препарат эффективно угнетает процесс выработки основных провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-6, которые занимают центральное место в патогенезе РА; в) МТ повышает активность процессов выработки противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4 и ИЛ-10, что способствует регуляции иммунного ответа и уменьшению воспалительного процесса; г) метотрексат способствует угнетению активности матриксных металлопротеиназ, которые участвуют в разрушении суставного хряща в условиях хронического воспаления, предотвращая тем самым прогрессирование структурных повреждений в суставах; г) МТ способствует гиперпродукции аденозина, обладающего способностью модулировать большинство аутоиммунных воспалительных реакций, а также оказывать влияние на клеточно-опосредованные иммунные механизмы [49,70,96,104,157].

Анализ эффективности стратегии T2T в терапии РА показывает фундаментальную роль метотрексата, преимущественно в парентеральной форме (МТЖ), с постепенным повышением дозировки до 20-25 мг еженедельно. Комбинированное применение МТ с биологическими иммуномодулирующими агентами демонстрирует значительное повышение терапевтической эффективности и улучшение клинических исходов у пациентов с РА [6,17,56,70,150].

Метотрексат обладает рядом важных преимуществ по сравнению с другими БПВП, что делает его особенно ценным в лечении РА: а) метотрексат выделяется наиболее благоприятным соотношением эффективности, переносимости и доступности. Благодаря своей высокой эффективности и относительно низкой стоимости, МТ остается одним из наиболее предпочтительных препаратов для долгосрочного лечения РА; б) МТ также предоставляет возможность индивидуализации дозировки и способов приема в реальной клинической практике [12,49,70,109,204].

Результаты исследований, проведенных под руководством академика Е.Л. Насонова в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», выявили уникальные свойства метотрексата по сравнению с другими БПВП. В частности, было обнаружено, что МТ обладает специфическими антиатерогенными и вазокардиопротективными свойствами. Эти качества делают метотрексат особенно ценным в контексте фармакотерапии РА, подтверждая его статус «золотого стандарта» в этой области. Эти свойства МТ могут играть ключевую роль в снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с РА, что важно, учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди этой категории больных [20,58,87,123,200,285].

Современные исследования демонстрируют революционную роль ГИБП в лечении РА, особенно в комбинации с метотрексатом в рамках стратегии T2T [1,65,70,85,201,204,234]. Данный терапевтический подход признан экспертами оптимальным методом контроля заболевания, обеспечивающим значительное повышение качества жизни пациентов и эффективную реализацию принципов T2T в клинической практике. Более того, включение биологических препаратов, модифицирующих иммунный ответ, в арсенал клинической ревматологии рассматривается специалистами как одно из фундаментальных достижений современной медицины в целом [49,66,121,201,204,234,282]. Применение данного класса препаратов в лечении РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний

открыло новую эру в терапевтических возможностях современной ревматологии. Эти препараты, благодаря своей способности селективно ингибировать ключевые звенья патогенеза РА, значительно улучшили возможности контроля над заболеванием, повысили эффективность лечения и улучшили прогноз для пациентов, что действительно можно назвать переворотом в подходах к лечению хронических воспалительных заболеваний [111,113,132,149,234].

В настоящее время биологические препараты, модифицирующие иммунный ответ, классифицируются на основе их механизмов действия на различные компоненты аутоиммунного воспалительного процесса в РА и других иммуновоспалительных заболеваниях. Эти группы включают: а) ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), которые включают такие препараты, как ЭТЦ, Адалimumаб, Инфликсимаб, Голимумаб и Цертолизумаб. Эти средства эффективно блокируют действие ФНО-а, который играет ключевую роль в развитии воспаления и тканевого повреждения; б) ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6), например Тоцилизумаб. ИЛ-6 является одним из центральных цитокинов, стимулирующих воспалительный ответ и активацию иммунных клеток; в) анти-В-клеточный препарат, такой как Ритуксимаб, который нацелен на дезактивацию В-лимфоцитов, ответственных за продукцию аутоантител, участвующих в патогенезе РА; г) препараты, блокирующие стимуляцию Т-лимфоцитов, например, Абатацепт [49,65,104,204,249].

Современные исследования определяют ФНО-а как один из ключевых медиаторов в патогенезе РА, характеризующийся выраженным провоспалительным действием. Среди широкого спектра ГИБП, применяемых в современной фармакотерапии РА, ингибиторы ФНО-а занимают приоритетное положение [35,69,113,270,281]. Особое место в этой группе препаратов принадлежит Этанерцепту (ЭТЦ) - первому биологическому агенту, модифицирующему иммунный ответ, получившему официальное одобрение FDA в 1998 году для лечения рефрактерных форм

РА. Этот препарат представил собой значительный прорыв в терапии РА, предоставляя новые возможности для пациентов с тяжелыми формами заболевания, у которых предыдущие методы лечения оказались неэффективными.

В РТ также Этанерцепт (Altebrei — производства Ирана) стал первым препаратом из группы ГИБП, зарегистрированным для использования в 2020 году. Это расширило доступность передовых методов лечения РА на местном уровне.

Продолжительное применение ЭТЦ в интенсивных режимах лечения РА позволило накопить значительные данные о его эффективности. Этот препарат целенаправленно блокирует активность ФНО-а, который является ключевым медиатором воспаления в патогенезе РА. Благодаря своему действию, ЭТЦ не только устраняет непосредственные воспалительные процессы, вызванные ФНО-а, но и модулирует множество связанных с ним биологических путей, что в итоге ведет к обширному положительному воздействию на различные аспекты заболевания [154,185,202,240]. В целом многие исследователи в своих исследованиях отмечают, что применение ЭТЦ, особенно в сочетании с МТ у больных страдающих высокоактивными и торпидными к лечению формами РА демонстрирует достоверно количественное уменьшение иммунокомпетентных клеток, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов иммунновоспалительных реакций [51,85,153,238]. В отличие от многих препаратов из группы ГИБП, ЭТЦ отличается не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью.

Накопленный значительный клинический опыт применения ЭТЦ в терапии РА выявил необходимость дальнейшей оптимизации методологии его использования в рамках активной контролируемой противовоспалительной терапии. Актуальными остаются вопросы совершенствования терапевтических стратегий применения ЭТЦ в контексте подхода Т2Т, включая определение оптимальных режимов дозирования,

разработку эффективных схем комбинированной терапии и усовершенствование методов оценки терапевтического ответа [51,85,154,238,240].

Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии ревматоидного артрита, при лечении этой категории больных часто возникают определенные трудности. Так: а) неоднородность РА во всех аспектах затрудняет не только контроль заболевания, но обуславливает и неоднородность терапии РА, в том числе в рамках Т2Т, что требует пересмотра терапевтической стратегии заболевания в плане ее персонифицированности; б) не редко РА постепенно приобретает «рефрактерное» течение и торпидность к активной терапии с применением как БПВП, так и ГИБП [65,108,129,141,174].

Вышеперечисленные отличительные особенности активного РА, особенно с многочисленными висцеральными проявлениями способствуют образованию своеобразной «драматической ситуации» в фармакотерапевтической стратегии заболевания, требующей проведения программ интенсификации лечения, которые многие исследователи называют как краткосрочным курсом «интенсивной и/или агрессивной терапии» [49,58,63,96].

Основными составляющими компонентами программ интенсификации лечения РА являются: а) инфузионное введение высоких доз ГК (в основном метипреда), так называемой «пульс-терапия»; б) инфузионное введение высоких доз ГК в сочетании с цитостатиком; в) инфузионное введение высоких доз ГК в сочетании с цитостатиком и сеансами плазмафереза [49,96,104,108,277]. Несмотря на ограниченное количество данных, опубликованных в последние годы, существующие исследования подтверждают значительную эффективность применения интенсивных краткосрочных терапевтических курсов для пациентов, страдающих тяжелыми и активными формами РА с висцеральными проявлениями, которые могут представлять угрозу для жизни (в рамках «Мальма-

критерии») [49,108,129,141,286]. Более того, многие исследователи отмечают, что эффективное применение курсов интенсивной терапии в лечение тяжёлых формах РА за очень короткий промежуток времени (считанные дни) обеспечивает не только быстрое и достоверное снижение клинико-лабораторных параметров активности заболевания, но и регрессии, а в определённых случаях и ликвидации ряд висцеральных проявлений РА, которые тесно взаимосвязаны с активностью воспалительного процесса [49,63,172,276,290].

Проведенный анализ литературы выявил существенный пробел в исследованиях, касающихся применения интенсивной терапии как дополнительного метода лечения РА в контексте стратегии T2T. Отсутствие научных данных об эффективности и потенциале такого комбинированного подхода на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии определяет это направление как перспективную область для дальнейших клинических исследований.

1.4. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите: факторы риска, спектр и распространенность субклинических и клинически манифестных коронарогенных и некоронарогенных осложнений, предполагаемые причинно-патогенетических аспекты

Интенсивные фундаментальные исследования, проведенные за последние тридцать лет при участии экспертов ведущих мировых ревматологических центров, способствовали значительному прогрессу в решении многих сложных и дискуссионных вопросов в области РА.

Прогресс в изучении и лечении РА характеризуется двумя ключевыми достижениями. Первое — это углубленное понимание патогенетических механизмов заболевания, включая расшифровку роли цитокинового дисбаланса, где особое значение имеет гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-6), что позволило существенно улучшить раннюю диагностику заболевания. Второе достижение связано с разработкой и внедрением широкого спектра новых лекарственных препаратов,

охватывающих как симптоматическую терапию, так и базисное лечение. Особенно значительным достижением является появление в арсенале практикующих ревматологов новой, высокоэффективной группы лекарств — биологических агентов, модифицирующих иммунный ответ (ГИБП). Данные препараты произвели революционный переворот в терапии не только РА, но и других аутоиммунных заболеваний. Значительным достижением современной ревматологии стало внедрение стандартизированных международных инструментов диагностики, позволяющих объективно оценивать активность и тяжесть РА, а также эффективность проводимого лечения. Особую роль в совершенствовании терапевтических подходов сыграла разработка и широкое внедрение стратегии T2T [11, 104, 115, 201, 204, 276].

Таким образом, с одной стороны, комбинированное применение препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК) и современных БПВП (прежде всего МТЖ и лефлуномида) в сочетании с ГИБП в интенсивном режиме, коренным образом изменили возможности фармакотерапии РА, а с другой, - достигнутые успехи создали предпосылки для проведения контролируемой таргетной и отчасти персонифицированной терапии заболевания в рамках стратегии T2T [12,56,267,277,290].

Однако, несмотря на достигнутый существенный прогресс в ключевых вопросах, связанных с проблемой РА, особенно в вопросах фармакотерапии заболевания, которые позволили коренным образом положительно модифицировать течение и отдаленные исходы заболевания, вопреки всем ожиданиям, низкий уровень продолжительности жизни и достаточно высокий риск преждевременной летальности пациентов с РА, по-прежнему сохраняет свою актуальность [106,127,133,162,242,251].

Результаты множества исследований, центрированных вокруг анализа комплексных аспектов, связанных с одновременным наличием сердечно-сосудистых заболеваний, особенно тех, что имеют коронарное происхождение, указывают на следующее: а) общий уровень

кардиоваскулярного риска у больных с активной формой ревматоидного артрита (РА) в среднем выше на 35-40% по сравнению с общей популяцией; б) смертность среди пациентов с РА чрезмерно и преждевременно повышается за счет частого возникновения серьезных сердечно-сосудистых инцидентов, преимущественно коронарогенного происхождения [183,216,221,230,233]. Большинство исследователей пришли к общему выводу о том, что факторы, способствующие развитию коронарогенных ССО у пациентов с РА, включают: а) раннее начало и ускоренное ухудшение атеросклероза коронарных артерий; б) высокую распространенность артериальной гипертензии (у 45-55% пациентов с РА); в) непрерывное воздействие кардиоваскулярной токсичности противовоспалительного лечения, особенно связанной с продолжительным и неконтролируемым использованием НПВП и глюкокортикоидов [53,68,78,126,177,186].

История изучения ФР, спектра, распространенности и возможных патогенетических механизмов коронарогенных ССО при РА [142,144,218,224,272,284] и других иммуновоспалительных заболеваний ревматического профиля (системной красной волчанке - СКВ, псориатическом артрите - ПсА, первичном остеоартрите - ОА, системной склеродермии - ССД, подагрическом артрите) [47,163,164,253] берет свое начало с момента появления воспалительной теории АС [33,68,140,182,227,231]. Несмотря на отсутствие общепринятой теории АС, в настоящее время многие исследователи АС относят к группе хронических иммуновоспалительных патологий человека, при которой также происходит патологическая активация иммунокомпетентных клеток и других медиаторов воспаления [33,68,172,287,288].

Современные исследования показывают фундаментальную роль хронического низкоинтенсивного воспаления ("Low-grade") в патогенезе АС на всех стадиях его развития, характеризующегося повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, особенно ФНО-а и ИЛ-6 [1,33,105,130,194,196]. Хотя данный тип воспаления может не являться

инициирующим механизмом атерогенеза, он существенно усиливает негативное влияние традиционных факторов риска АС путем их модификации и потенцирования их атерогенных эффектов [7,14,68,80,136,196]. Участие хронического низкоинтенсивного воспаления ("Low-grade") в процессе атерогенеза реализуется через две последовательные стадии [8,71,84,152,179]. На первой стадии происходит усиление иммунного ответа с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (преимущественно ФНО-α и ИЛ-6), что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Вторая стадия характеризуется активацией эндотелиальных клеток с последующей интенсивной секрецией медиаторов, обладающих проатерогенными и прокоагулянтными свойствами.

В процессе многолетнего изучения роли и вклада хронического низкоинтенсивного иммуновоспалительного процесса («Low-grade») в атерогенезе многие исследователи пришли к заключению о том, что такой тип воспаления является ключевым элементом в патогенезе атеросклероза и коронарогенных сердечно-сосудистых осложнений. Это связано с тем, что иммуновоспалительные реакции активно способствуют формированию атерогенного профиля дислипидемии, состоянию повышенной свертываемости крови и дестабилизации атеросклеротических бляшек [93,139,182,194,227,231]. С учетом активного участия иммуновоспалительных реакций на всех этапах атерогенеза и развития коронарогенных ССО последние годы многие лабораторные параметры активности воспаления, уровень ряда цитокинов и отдельных аутоантител получили в практической кардиологии широко применение в качестве лабораторных параметров с целью оценки риска развития ССО [93,179,196,231,266]. В данном аспекте изучение роли и значимости провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-6), белков острой фазы (СРБ) параметров, отражающих состояния эндотелия в оценке суммарного КВС является предметом интенсивного изучения [170,182,230,268] в последние годы.

В рамках "воспалительной теории" АС современные исследователи [8,68,105,177,182,186] выделяют два ключевых направления, требующих дальнейшего изучения. Первое касается расшифровки фундаментальных механизмов, лежащих в основе раннего и ускоренного развития АС при РА и других ревматических иммуновоспалительных заболеваниях. Второе направление охватывает как фундаментальные аспекты иммунопатогенеза кардиоваскулярного континуума, так и прикладные вопросы ранней диагностики, выявления субклинических и клинически манифестных коронарогенных ССО и их терапии, что требует комплексного междисциплинарного подхода.

Современные научные данные подчеркивают необходимость комплексного изучения взаимосвязи между коронарогенными сердечно-сосудистыми осложнениями и РА [105,143,221,250,266,284]. Приоритетными направлениями исследований являются: определение распространенности субклинических и клинически манифестных форм коронарогенных ССО, изучение вклада традиционных и РА-специфических факторов риска в их развитие, оценка влияния НПВП и ГК на прогрессирование коронарогенных ССО и АГ, а также разработка эффективных методов стратификации суммарного КВР и оптимизация профилактических и терапевтических стратегий при РА и других ревматических иммуновоспалительных заболеваниях.

Установлено, что кумулятивный эффект множественных факторов риска существенно повышает вероятность развития заболевания и его осложнений [23,101,221]. В современной практической кардиологии общепринятыми ФР (в рамках шкала SCORE) развития АС и его осложнений являются: АГ, гиперхолестеринемия, наследственная предрасположенность, СД, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни [23,33,101,216].

По данным современных исследователей, с одной стороны, традиционные ФР развития ССО у пациентов с высокоактивными и тяжелыми формами РА отличаются не только высокой распространённостью,

чем в популяции, а с другой, их превалирование прогрессивно нарастает по мере увеличения продолжительности РА [33,93,101,186,203,221].

Анализ литературных данных показывает, что среди широкого спектра традиционных факторов риска развития ССО у пациентов с РА не только распространенными, но и патогенетически и прогностически важными ФР являются АГ и нарушения липидного обмена крови [33,101,177,203,213]. Многие исследователи в своих работах отмечают, что именно АГ и дислипидемия являются ведущими патогенетическими факторами, которые вносят вклад в раннее развитие и быстрое прогрессирование АС при РА и других иммуновоспалительных патологиях ревматического профиля [33,93,178,206,216]. Однако, несмотря на важность проблемы в вопросах, связанных с выявлением истинных причинно-патогенетических механизмов высокой распространенности АГ и формирования атерогенной дислипидемии при РА остается много неясности.

В научных публикациях приводится значительное количество данных, подтверждающих, что даже после исключения основных традиционных факторов риска, у пациентов с активным развернутым РА сохраняется высокий и неблагоприятный риск развития кардиоваскулярных патологий [25,26,101,219,272,284]. Исследователи выделяют, что в процессе атерогенеза и развития кардиоваскулярных патологий коронарогенного происхождения значительную роль играют так называемые «РА-специфичные» факторы риска. Факторы, специфические для ревматоидного артрита (РА), играют ключевую роль в определении активности болезни, её тяжести и висцеральных проявлений [73,105,134,170,178,266,274]. Эти факторы также оказывают значительное влияние на развитие коронарогенных кардиоваскулярных патологий у пациентов с РА. Интенсивность воспалительного процесса при РА выступает ведущим фактором риска развития кардиоваскулярной патологии. Системное воспаление индуцирует развитие атеросклеротического поражения сосудов и других васкулярных нарушений, повышая вероятность развития инфаркта миокарда и острого

нарушения мозгового кровообращения. Наличие серологических маркеров (РФ и АЦЦП) коррелирует с более агрессивным течением РА и увеличенным риском кардиоваскулярных осложнений. Эти биомаркеры могут указывать на более агрессивное и хроническое воспаление, что усугубляет риск сердечно-сосудистых осложнений. Висцеральные проявления РА, особенно те, что оцениваются высоко по прогностическим критериям, например, «Мальма-критерии», также увеличивают кардиоваскулярный риск. Эти проявления подчеркивают системный характер РА и его воздействие на различные органы, включая сердце и сосуды [2,78,142,179,196,218].

Одним из наиболее тревожных факторов риска, ассоциированных с развитием кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с РА, является постоянное отрицательное влияние большинства ротивовоспалительных медикаментов, включая НПВП и глюкокортикоиды, на сердечно-сосудистую систему. Наиболее обоснованными патогенетическими механизмами, которые лежат в основе кардиоваскулярной токсичности НПВП и ГК являются: а) дестабилизация течения АГ; б) усугубление течения ХСН; в) НПВП и ГК способствуют повышению уровня глюкозы в крови и концентрации ОХС; г) длительный прием НПВП и ГК в определенный степени ухудшает и/или нивелирует эффективность гипотензивных препаратов, и в целом негативно влияет на функциональное состояние артериальных сосудов [29,49,53,78,218].

Практически постоянное присутствие хронического болевого синдрома [43,77,79,94,125,156], высокая распространенность ТДР [79,89,146,158,188,280] и МС [28,59,75,257] при РА. а также характерные для заболевания нарушения со стороны коагуляционного гемостаза и фибринолитической системы, приводящие к состоянию гиперкоагуляции [7,58,63,71,152], являются другими немаловажными факторами, которые, не только оказывают негативное влияние на течение коморбидных КВП, но и самым серьезным образом ухудшает и течение основного заболевания.

По данным литературы распространенность клинически манифестных форм коронарогенных КВП (стенокардия, ОКС, ИМ, ХСН) составляет от 25 до 35% [63,103,105,127,133,137,162]. Однако выявление истинной распространенности коронарогенных ССО является непростой задачей и имеет ряд сложностей. Поскольку, при РА присутствуют много факторов, которые оказывают негативное влияние на течение ССО и тем самым серьезно затрудняет их раннюю диагностики. Анализ литературных данных выявляет ряд распространенных факторов у пациентов с РА, модифицирующих типичную клиническую картину коморбидных коронарогенных кардиоваскулярных заболеваний, включая ИБС [63,79,86,105,112,145]. К модифицирующим факторам относятся гипокинезия, обусловленная тяжелым эрозивно-деструктивным поражением суставов, персистирующий хронический болевой синдром, длительное применение НПВП и других анальгетиков, высокая частота ТДР, а также наличие висцеральных проявлений РА с высоким прогностическим значением согласно "Мальма-критериям".

В итоге практически постоянное присутствие большинства из вышеперечисленных факторов серьезным образом негативно модифицирует типичный клинический сценарий коморбидных коронарогенных КВП. В результате большинство из коморбидных коронарогенных КВП у пациентов с РА постепенно приобретает атипичное или бессимптомное течение, что самым серьезным образом затрудняет их своевременную диагностику и терапию [7,32,58,127,137,174]. В этом аспекте современные исследователи отмечают, что в большинстве случаев у пациентов с активным развернутым РА как острые, так и хронические формы коронарогенных КВП (ИМ, ОКС, стенокардия ХСН) постепенно приобретают латентное и/или атипичное течение (от части связанные с гиподинамией). Диагностика коронарогенных КВП у пациентов с РА существенно затруднена вследствие маскирования их типичной симптоматики выраженным суставным синдромом, висцеральными проявлениями заболевания и эффектами постоянного приема

НПВП [31,80,103,137,145,167]. Это приводит к значительной задержке в диагностике коронарогенных КВП, которая часто происходит лишь на стадии развития ХСН и тяжелых нарушений сердечного ритма и проводимости, что существенно ограничивает возможности своевременной терапии и профилактики коронарогенных ССО у данной категории пациентов.

Если клинически выраженные симптомы коронарогенных кардиоваскулярных патологий у пациентов с РА встречаются с относительно невысокой частотой — 25-35%, то доля так называемых субклинических проявлений, указывающих на адаптивное структурно-функциональное ремоделирование кардиоваскулярной системы в целом, значительно выше и колеблется в пределах 35-85% [4,25,105,123,143].

Современный анализ научной литературы выявляет существенный пробел в исследованиях коронарогенных кардиоваскулярных патологий при РА: несмотря на значительное количество работ в этой области, недостаточно изучены структура и распространенность ранних бессимптомных (субклинических) КВП и ССО [25,38,143,192,247,254]. При этом именно субклинические проявления КВП имеют первостепенное значение для диагностики, прогнозирования течения заболевания и выбора терапевтической тактики.

В структуре кардиоваскулярных нарушений при РА особое клиническое и прогностическое значение имеют субклинические проявления, отражающие системное ремоделирование сердечно-сосудистой системы [19,38,87,184,200]. Они включают три основные группы симптомов:

1. Атеросклеротические изменения сонных и коронарных артерий (утолщение КИМ, формирование АТБ, кальциноз, эндотелиальная дисфункция и повышение индекса жесткости) [19,38,87,184,200];

2. Структурно-функциональные изменения ЛОС (ДДЛЖ, различные типы ГЛЖ, сферизация ЛОС, клапанные нарушения различной степени выраженности, интракардиальная регургитация) [8,55,80,103,114,172];

3. Субклинические электрокардиографические нарушения (БИМ, асимптомные нарушения ритма и проводимости) [8,55,80,114,136,180].

Кардиоваскулярная патология при РА не ограничивается лишь наличием широкого спектра как субклинических, так и клинических манифестных ССО коронарогенного генеза. У пациентов с высокоактивными формами РА с наличием многочисленных висцеральных проявлений часто наблюдается непосредственное вовлечение КВС в орбиту аутоиммунного ревматоидного воспалительного процесса [49,63,105,162,215,274]. В подобных ситуациях у пациентов с РА наблюдается широкий спектр как субклинических, так и клинически манифестных симптомов, наличие которых свидетельствует о воспалительном поражении перикарда, миокарда, эндокарда и клапанного аппарата сердца. У пациентов с РА выявленные кардиоваскулярные нарушения и осложнения многие исследователи условно объединяют в одну группу - «некоронарогенные» ССО [81,110,118,171,181,266].

Изучение ограниченного количества исследований, опубликованных в научной литературе, показывает, что среди наиболее часто встречающихся субклинических и клинически выраженных некоронарогенных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА можно выделить следующие: адгезивный и/или экссудативный перикардит, а также ряд клинических и инструментальных проявлений, патогенетически связанных с миокардитом, включая характерные болевые синдромы, нарушения ритма и проводимости сердца, симптомы ХСН, гемодинамически значимые и не значимые клапанные пороки сердца, патологические интракардиальные регургитационные потоки крови, симптомы ревматоидного васкулита [108,118-120,171,289].

Мнение большинства исследователей сходится в том, что среди не связанных с коронарными артериями сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА, ревматоидный васкулит является не только типичным, но и наиболее неблагоприятным в прогностическом плане проявлением.

Ревматоидный васкулит характеризуется значительной гетерогенностью в клинических и морфологических проявлениях, однако отсутствие унифицированных диагностических критериев значительно усложняет процесс его своевременной диагностики [63,108,110,120,214,289].

Несмотря на значительный интерес к проблематике разнообразных кардиоваскулярных нарушений у лиц с ревматоидным артритом, включая как коронарогенные, так и некоронарогенные состояния, особенно у пациентов с тяжелыми и высокоактивными формами болезни, литература по этой тематике демонстрирует заметные противоречия. Данные исследований о факторах риска, распространенности и причинно-следственных связях кардиоваскулярных проблем остаются спорными и многоаспектными, что подчеркивает сложность и многогранность изучаемого вопроса. Многие из сообщений в литературе, затрагивающие вопросы сопутствующего возникновения РА и кардиоваскулярных патологий, характеризуются не только фрагментарностью, но и высокой степенью гипотетичности. Это подчеркивает крайнюю необходимость в реализации более глубоких и обстоятельных исследований для получения достоверных данных и разработки эффективных стратегий диагностики и лечения данных состояний.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Исходная общая клиническая характеристика обследованных больных с активным развернутым ревматоидным артритом без и с висцеральными (системными) проявлениями.

В ходе набора первичного научного материала и с учетом постеленных задач в настоящее исследование были включено 102 пациента (89 женщин и 13 мужчин) с достоверным РА, (соответствующему классификационным критериям Американской коллегии ревматологов – АКР, 1987 г.), активным развернутым РА, отвечающему критериям включения и исключения, которые были разработаны для проведения настоящей диссертационной работы. Все включенные в настоящее исследование больные с РА последовательно проходили стационарное обследование и лечение в кардиоревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино») в период с 2021 по 2023 гг. После выписки все обследованные пациенты продолжили амбулаторное наблюдение (практически ежемесячно) у автора настоящего исследования при кардиоревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева, при необходимости (по показаниям) больные были повторно госпитализированы. Среди обследованных пациентов (n=102) с РА повторные госпитализации потребовались всего 34 (33,3%) больных. Это были пациенты с высокоактивными формами РА с многочисленными висцеральными проявлениями.

После первичного обследования больных с учетом, с одной стороны, присутствия критериев включения в настоящее исследование, а с другой, - способности больного соблюдать те требования, которые представлены в протоколе настоящего исследования, все пациенты на добровольной основе давали письменное согласие.

На всех этапах наблюдения больных РА (12 мес) все обследованные пациенты с активным развернутым РА подвергались многократным

осмотрам и консультациям автора настоящего исследования в качестве аспиранта кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Согласно протоколу настоящего исследования, на первом этапе работы нами были разработаны критерии как включения, так и исключения больных в основные группы.

Разработанными критериями включения пациентов с активным развернутым РА в основную группу являлись:

- 1 Достоверный (обоснованный) диагноз развернутого РА, отвечающий требованиям, представленным в диагностических критериях ACR, 1987 г.);
- 2 Присутствие факторов и/или индикаторов неблагоприятного прогноза, ухудшающих течения РА (серопозитивность по РФ и АЦЦП, высокая активность заболевания, наличие висцеральных проявлений заболевания, высокая потребность (практически в постоянном режиме) в приёме НПВП и/или ГК;
- 3 Умеренная/высокая - II и III степень воспалительной активности заболевания (индекс DAS28 $>3,2$) [207,214];
- 4 Добровольное письменное согласие пациента.
- 5 Отсутствие в «ревматоидном анамнезе» длительного приема МТ (как перорально, так и парентерально) и ЭТЦ из группы ГИБП.

Критериями исключения пациентов с активным РА из настоящего исследования являлись:

1. Ранние этапы заболевания (давность РА менее 12 мес) и I степень активности заболевания (индекс DAS28 $>3,2$) [207,214];
2. Острые и хронические инфекционные заболевания в стадии обострения;
3. Наличие тяжелых, декомпенсированных и жизнеугрожающих патологий жизненно важных органов (сердца, центральная нервная система, почек, печень)
4. Добровольный посменный отказ больного.

Нами с целью регистрации и дальнейшего анализ, и оценки необходимых количественных параметров как клинико-лабораторных, так и инструментальных методов диагностики показателей (в рамках протокола настоящего исследования) была разработана индивидуальная клиническая карта больного – «Карта пациента с РА». Наряду с отдельными демографическими и анамнестическими данными, указанная карта включала в себя все общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные параметры оценки активности и тяжести РА и состояния КВС, а также сведения о характере и эффективности проводимой терапии. Сведения в картах, в индивидуальном порядке регистрировались исходно и далее каждые 3 мес – спустя 6 и 12 мес.

В процессе выполнения данной диссертационной работы и таргетного обследования больных, объективной оценки активности и тяжести РА, состояния КВС и других внутренних органов, были отобраны и применены в достаточно степени инновационные и информативные как клинико-лабораторные, так и инструментальные методы диагностики.

Все обследованные пациенты с активным развернутым РА (n=102) в зависимости от наличия и отсутствия висцеральных (системных) проявлений заболевания были разделены на две группы. В I группу вошёл 43 (42,2%) больной РА без системных проявлений заболевания, во II – 59 (57,8%) пациентов с РА с наличием системных проявлений заболевания (рисунок 2.1). Общая клиническая характеристика больных с активным развернутым РА в целом (n=102) и отдельно в зависимости отсутствия или присутствия висцеральных проявлений заболевания (пациенты I и II групп) с учетом всех клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных параметров, отражающих активность и тяжесть заболевания в рамках тех требований, представленных в новой классификации РА (принятой на заседании пленума Ассоциации ревматологов России (АРР, 2007г.) [111], представлена в таблице 2.1.-

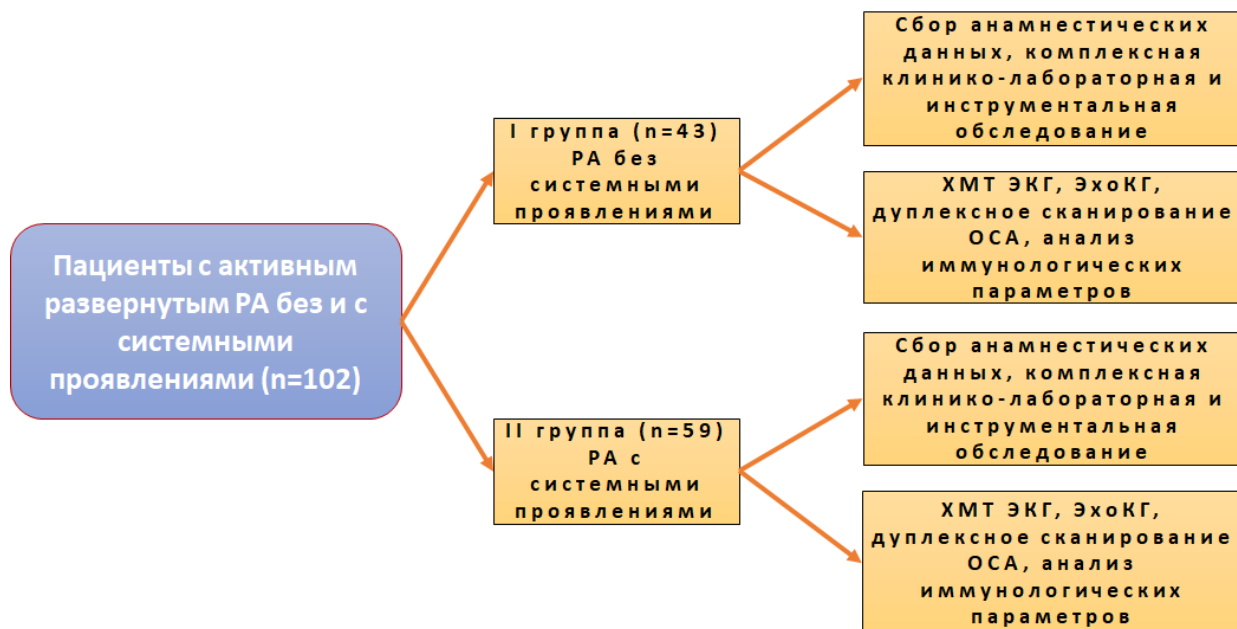


Рисунок 2.1. - Протокол исследования (сокращенная версия).

Из данных, представленных в таблице 2.1- следует, что наиболее клиничко-лабораторными, иммунологическими и инструментальными отличительными особенностями пациентов в общей группы (n=102) являлись следующие типичные характеристики развернутого РА: а) преобладание больных женского пола (88,4% в I группе и 86,5% во II группе; б) диапазон колебания возраста – от 18 до 69 лет (при этом медианное значение возраста в I группе составляло 46,7 лет, во II группе – 50,5 лет); в) большинство больных как в I группе, так и во II группе имели высокую активность по индексу DAS28, (64,4 и 78,8% соответственно) и имели серопозитивный вариант РА как по IgM РФ (71,9% и 87,8% соответственно), так и по АЦЦП (90,1% и 92,9% соответственно); г) наиболее высокие значение клиничко-лабораторных и иммунологических параметров, отражающих активность и тяжесть ревматоидного процесса были зарегистрированы у пациентов II группы – развернутый РА с многочисленными системными проявлениями (n=59).

Таблица 2.1. - Исходная общая клинико-лабораторная, иммунологическая и инструментальная характеристика больных развернутым РА: общая группа (n=102), I группа РА без системных проявлений (n=43) и II группа – с системными проявлениями (n=59) (Me 25q;75q)

Показатель	Общая группа (n=102)	I группа (n=43)	II группа (n=59)	p
Пол, n (%), муж жен	13 (12,7) 89 (87,3)	5 (11,6) 38 (88,4)	8 (13,5) 51 (86,4)	>0,05
Возраст, лет Me[1q-3q]	48,6 [18;69]	46,7 [18;66]	50,5 [24;69]	>0,05
Рентг-я стадия (I,II,III,IV), абс (%)	0/18/63/21 (0/17,6/61,7/20,6)	0/12/29/2 (0/27,9/67,4/4,7)	0/6//34/19 (0/10,2/57,6/32,2)	>0,05*
ФК (I, II, III, IV), абс (%)	5/24/64/9 (4,9/23,5/62,7/8,8)	3/6/32/2 (7,0/14,0/74,4/4,6)	2/18/32/7 (3,4/30,5/54,2/11,9)	>0,05*
DAS28, баллы	5,7 [4,4;7,6]	5,1 [3,9;6,8]	6,4 [4,5;7,9]	>0,05**
НПВП – в постоянном режиме, абс (%)	88 (86,2)	27 (62,6)	51 (86,2)	<0,01
ГК в постоянном режиме (<10мг/сут), n (%)	44 (43,1)	12 (27,9)	32 (54,2)	<0,01
Индекс тяжести РА, Me[1q-3q]	7,9 [5,6; 9,9]	6,6 [5,4; 7,8]	9,2 [6,6; 12,0]	<0,05**
IgM РФ +, n (%)	83 (81,4)	31 (72,1)	52 (88,1)	<0,05
АЦПП +, n (%)	94 (92,2)	39 (90,7)	55 (93,2)	>0,05
СРБ, мг/л	20,5 [8,0;35,5]	14,0 [8,5;32,4]	26,0 [12,4;36,5]	<0,01**
Степень активности (II, III), абс (%)	36 (35,3) / 66 (64,7)	23 (53,5) / 20 (46,5)	13 (22,0) / 46 (78,0)	<0,001 <0,01
Системные проявления, абс (%)	59 (57,8)	0	59 (100,0)	

Примечание: ФК-функциональный класс; СРБ-С-реактивный белок; РФ-ревматоидный фактор; АЦПП-антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * χ^2 для произвольных таблиц, ** по U-критерию Манна-Уитни)

Из общего числа обследованных пациентов с развернутым РА наличие типичного суставного синдрома по типу ревматоидного олигоартрита был верифицирован лишь у 6 (5,9%) больных. У пациентов данной подгруппы в

орбиту типичного эрозивно–деструктивного суставного синдрома были вовлечены исключительно коленные суставы, хотя в редких случаях у этих пациентов имели место транзиторные синовиты мелких суставов кистей рук и стоп.

При анализе и оценки своевременности верификации диагноза РА было установлено, что лишь у небольшого числа пациентов – 7 (6,9%) диагноз заболевания верифицировался в самые ранние сроки – при продолжительности «ревматоидного анамнеза» >12 месяцев, у всех остальных обследованных пациентов - 95 (93,1%) диагноз РА был верифицирован в развернутой стадии заболевания, что в корне противоречит существующим требованиям в рамках современной фармакотерапевтической концепции РА – стратегии T2T, которая диктует необходимость верификации диагноза РА и активной и/или агрессивной терапии на самое ранних стадиях заболевания [32,58,174,187,235,287].

У всех обследованных больных с целью определение продолжительности заболевания, нами был изучен и в процентном соотношении оценен диапазон длительности «ревматоидного анамнеза» (рисунок 2.2-).

Данные, представленные на рисунке 2.2.- показывают, что диапазон продолжительности «ревматоидного анамнеза» у обследованных пациентов с РА находился в следующих пределах: а) до 2 лет – у 16 (15,7%); б) от 2 до 5 лет – у 39 (38,2%); в) от 5 до 10 – у 33 (32,4%); г) более 10 лет – у 14 (13,7%). В целом представленные результаты свидетельствуют о том, что подавляющее большинство обследованных имели типичный «ревматоидный анамнез» менее 10 лет (рисунок 2.2-).

При анализе и оценки функциональных возможностей обследованных пациентов с активным РА была выявлено, что подавляющее большинство больных – 91,2% имели заметные ограничения в выполнении профессиональных и непрофессиональных обязанностей, в рамках ФК II и III. В момент включения больных в исследование наличие неэрозивный РА

был верифицирован лишь у 18 (17,6%) больных, все остальные пациенты имели эрозивный вариант заболевания. В целом по результатам рентгенографии суставов кистей, дистальных отделов стоп и наиболее активно пораженных суставов (согласно классификационным критериям Stein broker) наличие II, III и IV стадии РА имели соответственно 0/17,6/61,7/20,7% обследованных больных.

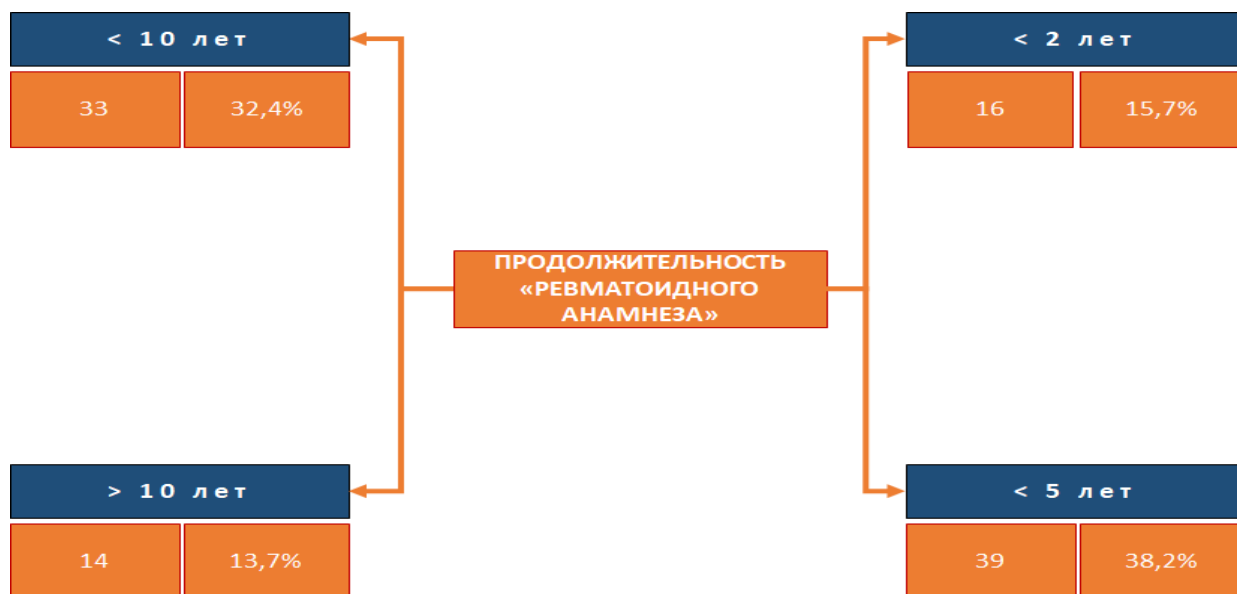


Рисунок 2.2.-. Процентное распределение пациентов с РА в зависимости от продолжительности «ревматоидного анамнеза»

Согласно данным, представленным в литературе последних лет в оценке тяжести и прогнозирование исходов РА, наряду с центральным клиническим проявлением заболевания – эрозивно-деструктивным и постоянно прогрессирующим суставным синдромом, другими немаловажными факторами являются широкий спектр и высокая частота встречаемости коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний [50,61,63,230,256,263].

Присутствие висцеральных проявления РА и коморбидных патологий, с одной стороны, серьёзным образом ухудшает течение РА и постепенно приобретают высокую прогностическую значимость, а с другой, - ухудшает не без того трудную задачу терапии РА и всегда диктует необходимость

пересмотра, интенсификации и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом [54,62,72,213,283].

В процессе целенаправленного поиска, спектрального анализа и оценки распространенности висцеральных проявлений РА и коморбидных спутников заболевания (в первую очередь КВП) было установлено, что частота встречаемости многочисленных субклинических и клинический манифестных висцеральных проявлений РА и кардиоваскулярных нарушений (как коронарогенного, так и некоронарогенного генезов) колебалась в диапазоне 35 – 85%. Подробная характеристика спектра, частоты встречаемости висцеральных проявлений РА и ССО как коронарогенных, так и некоронарогенных генезов подробно представлены в соответствующих разделах данной диссертационной работы.

В целом, в процессе целенаправленного обследования пациентов с активным РА с применением современных и в достаточной степени инновационных и высокоинформативных методов диагностики было установлено, что наиболее отличительными особенностями в общем клинико-лабораторном и инструментальном сценарии заболевания являлись: а) подавляющее большинство больных с РА имели достаточно продолжительный (>5 лет) «ревматоидный анамнез», высокую активность ревматоидного процесса и висцеральных проявлений заболевания; б) до первой госпитализации обследованные пациенты с РА исключительно находились под наблюдением семейных врачей и длительное время принимали препараты симптоматического ряда, БПВП принимали в редких случаях (всего ?% больных).

2.2. Методы исследования

Исследования проводились в клинике пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (на базе отделения кардиоревматологии ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе) в период с 2021 по 2023 гг. Все обследованные пациенты с РА осматривались

лично автором данной диссертационной работы в качестве очного аспиранта кафедры. Обследование в стационаре проводилось при включении больного в исследование и далее на этапах наблюдения – ежемесячно в зависимости от эффективности, проводимой активной противовоспалительной терапии в течение 12 мес. На каждом этапе наблюдения объектами анализа и оценки являлись общепринятые клинико-лабораторные показатели, отражающие как активность РА, так и эффективность проводимой терапии. В соответствии с клиническими рекомендациями АРР (2010 г.) и с учетом протокола настоящего исследования с целью выявления особенностей суставного синдрома и оценки функционального состояния внутренних органов (направленной на идентификацию системных проявлений заболевания) всем пациентам проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с применением стандартных методов диагностики, применяемых в практической ревматологии.

В контрольную группу вошли 40 здоровых лиц в возрасте от 26 до 66 лет (средний возраст $53,2 \pm 3,4$ года) (28 женщин и 12 мужчин), без патологии внутренних органов.

2.2.1. Клиническое исследование

Согласно протоколу настоящей работы и с учетом основных принципов и рекомендаций стратегии Т2Т, комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов с активным РА осуществляли по стандартам, которые были разработаны и предложены в клиническую практику со стороны экспертов АРР, 2004 г. [111] и Всероссийского научного общества кардиологов, 2007 г. [49,111].

Все пациенты с РА, которые были включены в настоящее исследование проходили стационарное обследование в кардиоревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»). После выписки из стационара все обследованные пациенты

находились под тщательным амбулаторным наблюдением при указанном медицинском центре.

С учетом протокола настоящего исследования на каждом этапе - при первичной госпитализации и далее амбулаторно (практически ежемесячно) объектами анализа и оценки являлись: а) параметры (клинико-лабораторные и при необходимости инструментальные), отражающие активность и тяжесть РА и его висцеральных проявлений, состояние КВС, а также степень эффективности, проводимой активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T.

При первой госпитализации в кардиоревматологическое отделение ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева, с учетом поставленных задач и протоколу настоящей работы, после верификации достоверного диагноза развернутого РА (по критериям ACR, 1987 г.) у всех обследованных пациентов ретроспективно тщательным образом были проанализированы и оценены: а) характер симптомов в дебюте заболевания и их дальнейшее течение; наиболее отличительные особенности суставного синдрома и интенсивность болевого синдрома, а также продолжительность утренней скованности (УС); в) характер и интенсивность проводимой терапии, при этом тщательно изучая анамнестические данные у каждого больного в индивидуальном порядке определяли спектр, суточные дозы и продолжительность приема препаратов как симптоматического ряда, так и препаратов из группы БПВП (до первой госпитализации); г) наличие и характер висцеральных проявлений РА.

В целом на всех этапах обследования и наблюдения пациентов с развернутым РА нами были применены современные и в достаточной степени клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики. С целью поиска, идентификации и спектрального анализа, и оценки тяжести висцеральных проявлений РА нами, с одной стороны были изучены анамнестические данные и клинические симптомы, указывающие на наличие висцеральных проявлений заболевания, а с другой, активно были применены

современные как лабораторные, так и инструментальные методы исследования.

Согласно разработанному в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» карта «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при аутоиммунных ревматических заболеваниях» [49,111] у всех обследованных пациентов с РА проводили комплексные клинико-лабораторные и инструментальные оценки состояния КВС (результаты которых представлены в соответствующих разделах работы).

С целью поиска и идентификации отличительных особенностей суставного синдрома в рамке типичного для РА – симметричного эрозивно-деструктивного, постоянно прогрессирующего суставного синдрома нами были применены известные и общепринятые в практической ревматологии количественные параметры, такие как: а) сокращенный вариант суставного индекса, в котором анализируют и оценивают наличие как болезненности, и как припухлости в 28 суставах (в системе индекса DAS28); б) степень выраженности хронического болевого синдрома с помощью шкалы ВАШ; в) число болезненных и припухших (воспаленных) суставов - ЧБС и ЧВС; г) продолжительность УС (в мин).

Основными инструментами, которые нами были применены как с целью оценки активности РА, так и эффективности проводимой активной контролируемой терапии в рамках стратегии T2T, наряду с общепринятыми клинико-лабораторными показателями (УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС, СОЭ, СРБ) являлись международные индексы: ПБА (показатель воспалительной активности), DAS28, SDAI (simplified disease activity index) [111,207,214].

В индексах DAS28, SDAI и ПБА разработчиками определены диапазон значений для каждого отдельно взятого индекса, которые легко позволяют определить и оценить степень воспалительной активности РА и обосновать состояние клинической ремиссии, которая считается конечной целью стратегии T2T (таблица 2.2-).

В момент включения пациентов с РА I и II группы были проанализированы и оценены исходный уровень как общепринятых клинико-лабораторных (УС, ЧБС, ЧВС, СОЭ, СРБ), так и индексов DAS28, ПВА и HAQ (таблица 2.3-).

Таблица 2.2-. Диапазон значений индексов DAS28, SDAI и ПВА при низкой-умеренной и высокой активности РА и наличие клинической ремиссии

Активность РА	DAS28	ПВА	SDAI
Низкая	< 2,6	<10	<2,8
Умеренная	>2,6<3,2	<60	<20
Высокая	>3,2<5,1	>60<140	>20<40
Ремиссия	>5,1	>140	>40

Таблица 2.3-. Исходные значения клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА и индексов DAS28, ПВА и HAQ у обследованных больных I (РА без системных проявлений) и II группы (РА с системными проявлениями)

Показатель	I группа n=43)	II группа (n=59)	p
УС, мин	90 [60;120]	120 [90;180]	<0,001
ЧБС	16 [12;22]	22 [46;28]	<0,001
ЧВС	12 [8;14]	18 [14;28]	<0,05
СОЭ, мм/час	36 [30;42]	48 [34;63]	<0,01
СРБ, мг/л	16,0 [10;20]	30,0 [16;40]	<0,001
DAS28, баллы	5,1 [3,9;6,2]	6,4 [4,4;7,8]	>0,05
ПВА, баллы	170 [150;190]	195 [160;220]	<0,05
HAQ	1,7 [1,2;2,3]	2,4 [1,6;2,9]	<0,05

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

У обследованных больных функциональные классы (ФК) пациента с РА в градации I, II, III и IV степени определяли согласно новой классификации заболевания [49,111].

В процессе мониторинга тщательного анализа и оценки Дэффективности (и неэффективности) проводимой активной

контролируемой противовоспалительной терапии у пациентов с активным развернутым РА и верификации конечной цели стратегии T2T – состояния клинической ремиссии применялись следующие общепринятые клинико-лабораторные параметры, отражающие активность РА и ряд международных инструментов: а) УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС, СОЭ, СРБ, серомукоид; б) индексы DAS28, SDAI и ПБА, критерии ACR 20/50/70% и ACR/EULAR, 2011 г.

Согласно требованиям, представленным в критерии ACR/EULAR, 2011 г. состояние клинической ремиссии верифицировали при наличии: ЧБС <1, уровень СРБ <1 мг/л, ВАШ <10 мм, SDAI <3,3 [278],

У обследованных пациентов при первой госпитализации согласно данными ряд исследователей [12,56,58,63] одним из важных клинических объектов, который требует всестороннего анализа и оценки является характер и интенсивность проводимой противовоспалительной терапии на амбулаторном этапе. С целью решения этой задачи у всех обследованных больных РА (n=102) в индивидуальном порядке для получения информации о проводимой раннее (до момента включения пациента в настоящее исследование) медикаментозной терапии нами были целенаправленно изучены и оценены: а) сбор анамнестических данных и информации; б) данные, которые были получены в процессе тщательного изучения имеющихся у пациентов медицинских документов (выписки из амбулаторных и стационарных карт), а в некоторых случаях при беседе с семейными врачами; в) точное установление начала и длительности РА. При сборе и оценки характера и интенсивности раннее проводимой медикаментозной терапии нами были получены данные следующего характера: длительность приема, дозы, эффективность/переносимость, наиболее распространенные побочные эффекты, а также причины прекращения приема препаратов как симптоматического ряда, так и из группы БПВП и ГИБП.

Итоговые данные, которые были получены по вышеизложенным направлениям у пациентов с активным развернутым РА (n=102) представлены на рисунке 2.3-.

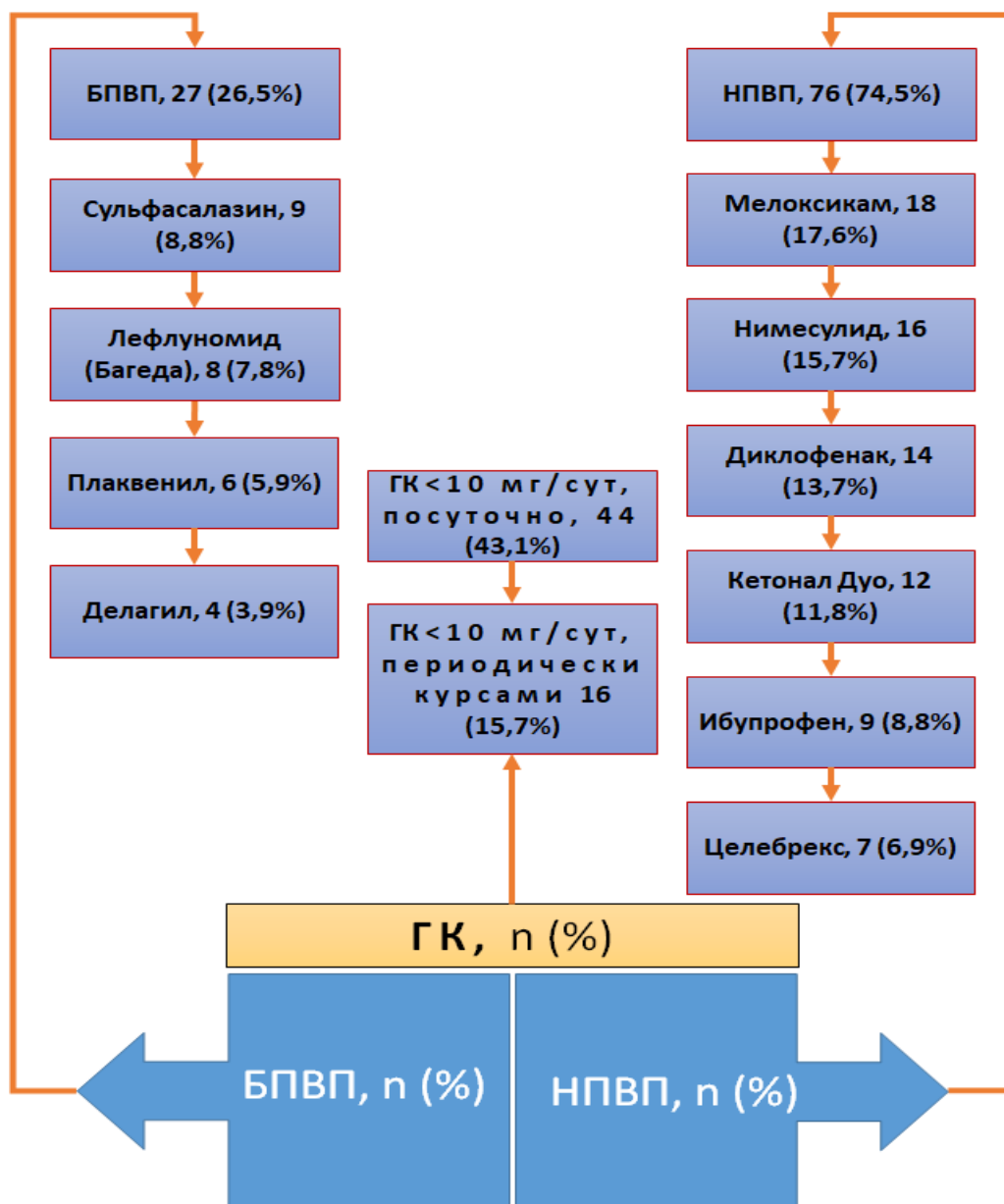


Рисунок 2.3-. Общая характеристика проводимой противовоспалительной терапии пациентам с РА, включающих прием НПВП, ГК и БПВП на амбулаторном этапе (до первой госпитализации)

Полученные нами данные о характере, интенсивности и продолжительности проводимой противовоспалительной терапии включающей как препараты симптоматического ряда (НПВП), так и

препараты из группы БПВП, представленные в рисунке 2.3-свидетельствуют о том, что: а) основными лекарственными средствами, которых пациенты с РА достаточно длительно принимать являлись различные препараты из группы НПВП практически в постоянном режиме ГК: перорально (43,1% больных) и интраартикулярно (59,8%); б) препараты из группы БПВП (делагил, плаквенил, сульфасалазин, багеда - лефлуномид) принимало нерегулярно небольшое число больных РА – 27 (26,5%); в) препараты из группы ГИБП обследованным пациентам на амбулаторном этапе не были назначены.

В целом анализ и оценка характера и интенсивности противовоспалительной терапии у обследованных больных РА на амбулаторном этапе свидетельствует о том, что терапия на амбулаторном этапе не отвечает требованиям, представленным в современной фармакотерапевтической концепции РА – стратегии T2T [56,58,88,286,287].

В процессе клинического исследования состояние КВС у обследованных пациентов с развернутым РА тщательным образом были изучены и оценены анамнестические данные, и идентифицированы как субъективные, так и объективные симптомы.

С целью стратификации суммарного КВР у обследованных пациентов применялись: а) шкала SCORE, которая учитывает вклад традиционных ФР таких как: наследственность по КВП, возраст на момент обследования, АГ, СД, избыточная масса тела, дислипидемия, курение в формирование суммарного КВР [23]; б) шкала SCORE/ EULAR, которая учитывает вклад так называемых "РА-ассоциированных" ФР, таких как продолжительность и активность РА, серопозитивность, наличие висцеральных проявлений заболевания, характер и интенсивность антиревматической терапии в развитии ССО и формирование суммарного КВР [203,213,266].

Диагноз развернутого РА был обоснован согласно критериям, ACR в 1987 г. [212]. С целью окончательной верификации диагноза ИБС нами были

применены диагностические критерии, предложенные рабочей группой экспертов ВОЗ (1979 г.) [23].

С целью определения серопринадлежности РА были изучены присутствие или отсутствие РФ и АЦЦП.

В контрольную группу вошли 40 здоровых лиц в возрасте от 26 до 66 лет (средний возраст $53,2 \pm 3,4$ года) (28 женщин и 12 мужчин), без патологии внутренних органов.

2.2.2. Методы лабораторно-инструментальных исследований

Комплексный анализ и оценка лабораторных параметров у пациентов с активным развернутым РА проводились исходно (при первой госпитализации больных), далее в динамике (через 3, 6 и 12 мес) амбулаторно (при необходимости при повторных госпитализациях пациентов) при ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева. Перечень лабораторных исследований, наряду с общепринятыми в практической ревматологии методов диагностики, включал в себя: а) исследование параметров липидного обмена крови (содержание общего холестерина - ОХС, триглицеридов - ТГ, холестерина липопротеидов высокой плотности - ХС ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой плотности ХС ЛПНП, индекс атерогенности - ИТ), б) исследование параметров коагуляционного гемостаза; в) исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета, концентрации СРБ, ФНО-а, ИЛ-6, РФ и АЦЦП.

Исследование общеклинических и биохимических анализов крови проводились унифицированными методами в условиях биохимической лаборатории ГМЦ №2 (зав. к.б.н. Амонов Б.П.).

В процессе выполнения настоящей работы нами были изучены и оценены следующие иммунологические параметры: уровень и концентрация АЦЦП, РФ, СРБ ФНО-а, ИЛ-6, показателей гуморального и клеточного иммунитета (IgA, IgM, IgG, CD4+, CD8+).

С целью комплексного анализа и оценки состояния коагуляционного гемостаза были изучены и оценены состояния следующих параметров свертывающей системы крови: количество тромбоцитов, уровень концентрации фибриногена (г/л), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек.), международное нормализованное отношение (МНО, у.е.),

Исследование параметров свёртывающей системы крови проводили на базе биохимической лаборатории ГУ НЦССХ на программируемом коагулометре "Минилаб-701".

С целью поиска, идентификации и спектрального анализа субклинических и клинических манифестных коронарогенных и некоронарогенных ССО у обследованных пациентов с РА применялись следующие инструментальные методы диагностики: ЭКГ, ХМТ ЭКГ, ЭхоЭКГ, УЗИ - ультрасонография сонных артерий.

Определенному числу больным РА (п=?) с висцеральными проявлениями (при наличии соответствующих показаний) проводилось 24-часовое ХМТ ЭКГ с помощью портативного кардиорегистратора «Регистратор ИН-33».?? Запись ХМТ ЭКГ осуществлялась на твердотельном накопителе. В последующем все полученные данные подвергались компьютерной обработке. [128].

Ультразвуковое исследование сердца – ЭхоЭКГ проводили по стандартной методике на УЗИ-аппарате "PHILLIPS 8D-800" (Германия), с помощью линейного датчика 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в общепринятых ЭхоЭКГ-х позициях [4,23].

В процессе ЭхоЭКГ –и были измерены, рассчитаны и оценены следующие структурно-функциональные параметры ЛОС: а) объёмные показатели: конечные диастолический и систолический объёмы (КДО и КСО, мл); б) линейные показатели: конечные диастолический и систолический

размеры левого желудочка - ЛЖ (КДР и КСР, см); в) масса миокарда ЛЖ - ММЛЖ); г)

Параметры ремоделирования ЛОС (индекс сферичности - ИС, относительная толщина стенок - ОТС, ИСИР); д) показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики (ударный объем - УО, сердечный индекс - СИ, минутный объем крови - МОК, фракции выброса - ФВ ЛЖ); д) состояния клапанного аппарата, перикарда и миокарда.

В соответствие с существующими рекомендациями, чтобы обосновано определить отдельные варианты ГЛЖ, а также типы ремоделирования ЛОС у пациентов с РА нами были рассчитаны ОТС по формуле $ОТС = \frac{ТМЖП + ТЗС}{ЛЖ / КДР}$. При $ОТС > 0,45$ гипертрофия ЛЖ нами была оценена как концентрический вариант ГЛЖ, а при $ОТС < 0,45$, гипертрофия ЛЖ была оценена как эксцентрический вариант ГЛЖ [4,23].

С целью анализа и оценки состояния диастолической функции ЛЖ, а также определения наличия диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) и идентификации ее типов нами были осуществлены тщательный анализ и оценка общепринятых параметров, отражающих состояние трансмитрального диастолического потока (ТМДП) крови [4,23,136,217].

В этом аспекте были изучены и оценены следующие параметры ТМДП: а) пиковая скорость раннего диастолического потока из ЛП в ЛЖ (Е); б) пиковая скорость диастолического потока во время систолы ЛП (А)% в) показатель, отражающий отношение Е/А; г) ВИР – время изоволюмического расслабления ЛЖ; д) КДД – конечное диастолическое давление в полости ЛЖ.

С целью поиска и идентификации субклинических симптомов АС (увеличение толщины КИМ, наличие АТБ и индекса жёсткости (stiffness index β – данный индекс определяет наличие локальной ригидности сосудистого русла) все обследованные пациенты с РА подвергались дуплексному сканированию сонных артерий (на УЗИ аппарате "PHILLIPS 8D - 800" (Германия), линейным датчиком с частотой излучения 7 МГц.

Индекс жёсткости вычисляли по формуле: $\beta = \log (\text{САД}/\text{ДАД})/(\Delta\text{Д}/\text{Д})$ (усл. ед), где Д - диаметр ОСА в систолу; $\Delta\text{Д}$ - разница диаметров ОСА в систолу и диастолу; САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД [11].

2.3. Статистическая обработка результатов

Результаты, которые были получены в ходе практической реализации поставленных задач в рамках настоящего исследования подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Statistica-10» фирмы StatSoft Inc. (1984-2012 г., США). Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. С целью оценки количественных величин вычисляли их среднее значение и стандартную ошибку, а также в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом 25 – 75 процентиль [25Q; 75Q]. С целью определения качественных величин вычислялись проценты.

При сравнении двух независимых групп по количественным показателям применяли U-критерий Манна-Уитни, при связанных выборках – критерий Вилкоксона. При множественных сравнениях между количественными группами применялся H-критерий Крускала-Уоллиса, Качественные показатели в случае трёх групп сравнивались по критерию χ^2 для произвольных таблиц, а в парных случаях – по критерию χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Для выявления зависимости показателей от переменного фактора проводили логистическую регрессию и корреляционный анализ Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Поиск, идентификации, спектральный анализ, оценка распространенности и возможные патогенетические аспекты субклинических и клинических симптомов коронарогенных и некоронарогенных кардиоваскулярных нарушений у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями.

3.1. Клинико-лабораторные, иммунологические и инструментальные отличительные особенности больных РА с системными проявлениями.

Нами на первом этапе настоящей работы согласно развернутому варианту протокола настоящего исследования (рисунок 3.1) была поставлена задача у обследованных пациентов с РА I и II группы комплексно изучить и сравнительно оценить состояние тех параметров, которые отражают с одной стороны, активность и тяжести РА, а с другой, - функциональное состояние, КЖ и психоэмоциональное состояние пациентов (таблицы 3.1- и 3.2-, рисунки 3.2-, 3.3- и 3.4-).

Анализ установленных клинических и лабораторных показателей, используемых для определения степени активности и тяжести РА у больных обеих групп исследования (таблица 3.1), выявил, что во второй группе больных, характеризующихся наличием системных проявлений РА, у многих из них исходно были диагностированы активные стадии патологии, сопровождающиеся множеством системных проявлений. Об этом свидетельствуют весьма высокие значения индекса активности заболевания – индекс DAS28 (??), а также общепринятые в практической ревматологии клинико-лабораторные параметры, отражающие активность РА (УС, ВАШ, ЧВС, СОЭ, СРБ, серомукоид).

Комплексная оценка состояния пациентов с РА в обеих исследуемых группах проводилась с использованием валидированных международных инструментов, охватывающих различные аспекты заболевания. Для оценки функционального статуса применялась Стэнфордская шкала оценки здоровья (HAQ), в то время как качество жизни оценивалось при помощи

специализированного опросника RAQoL, разработанного специально для пациентов с РА.

Психоэмоциональный статус исследовался с помощью теста Тейлора в модификации Норакидзе В.Г., позволяющего определить уровень тревожности. Общая оценка тяжести заболевания проводилась с использованием индекса тяжести РА, а функциональный класс определялся согласно обновленной классификации РА 2007 года.



Рисунок 3.1. - Протокол исследования (развернутый вариант).

Таблица 3.1. Исходное состояние клинико-лабораторных параметров, отражающих активность и тяжести РА у больных I и II группы (Ме 25q; 75q)

Показатель	I группа (РА без системных проявлений, n=43)	II группа (РА с системными проявлениями, n=59)	p
ВАШ, мм	65,5 [50,0; 80,5]	80,0 [70,0; 95,5]	<0,05
УС, мин	90,0 [60,0; 120,0]	120,0 [90,0; 180,0]	<0,05
ЧВС, н	12 [8,0; 14,0]	18 [14,0; 28,0]	<0,01
СОЭ, мм/час	36,3 [32,2; 42,4]	48,4 [34,8; 63,2]	<0,05
СРБ, мг/л	14,0 [10,5; 20,0]	30 [20,0; 40,0]	<0,01
Серомукоид, ед	0,38 [0,26; 0,46]	0,50 [0,35; 0,65]	<0,05
ФК, III - IV, n (%)	33 (76,6)	45 (76,3)	>0,05*
ПВА, баллы	170 [150;190]	195 [160;220]	<0,05
DAS28, баллы	5,1 [3,9; 6,2]	6,4 [4,2; 7,8]	<0,01
ИТ РА, баллы	6,6 [5,4; 7,8]	9,2 [6,6; 12,0]	<0,01

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

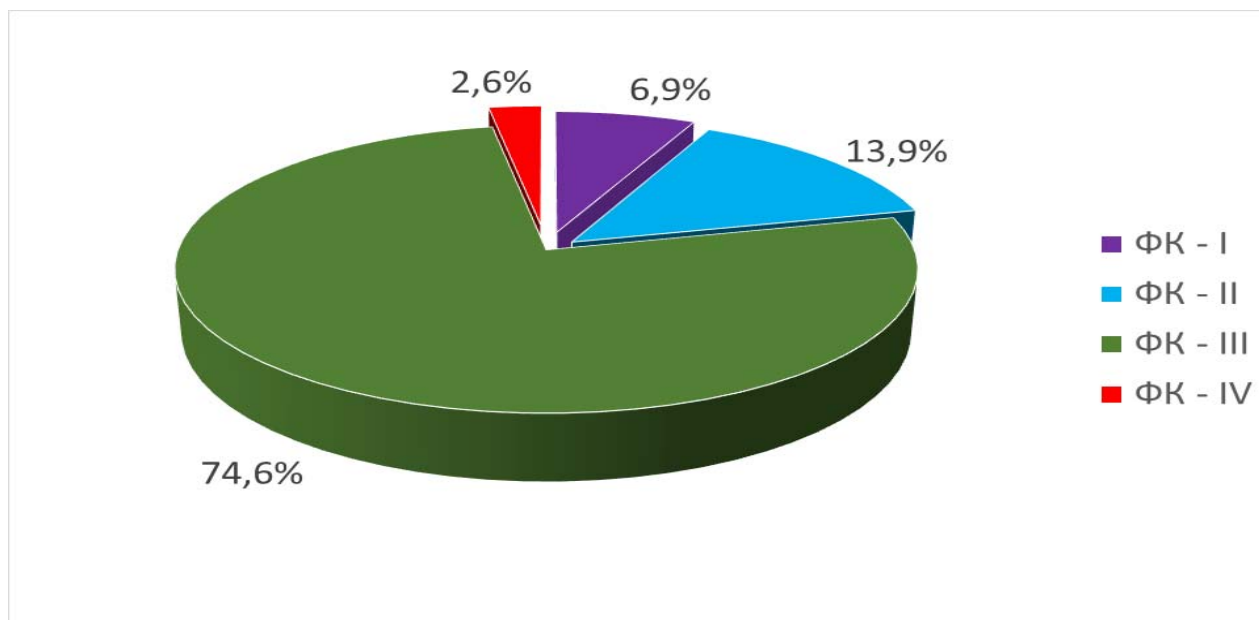


Рисунок 3.2.- Частота встречаемости (%) ФК - I- IV у пациентов с РА I группы.

Таблица 3.2-. Исходное состояние параметров, отражающих функциональные возможности, КЖ и уровень тревожности у больных РА I и II групп (Me 25q; 75q)

Показатель	I группа (РА без системных проявлений, n=43)	II группа (РА с системными проявлениями, n=59)	p
HAQ, баллы, Me [1q-3q]	1,7 [1,2; 2,3]	2,4 [1,8; 2,7]	<0,05
ФК I, II, III, IV, абс (%)	3/6/29/5 (7,0/14,0/67,4/11,6)	2/18/32/7 (3,4/30,6/54,2/11,8)	>0,05**
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), абс (%)	0/12/29/2 (0/27,9/67,5/4,7)	0/15/41/3 (0/25,4/69,5/5,1)	>0,05**
RAQoL, баллы, Me [1q-3q]	20,6 [16,3; 30,8]	44,6 [31,2; 54,6]	<0,001
Уровень тревожности, баллы, Me [1q-3q]	34,8 [22,4; 40,8]	46,2 [30,5; 52,4]	<0,01
Наличие инвалидности I, II и III, абс (%)	1/8/12 (2,3/18,6/27,9)	12/22/9 (20,3/37,3/15,3)	<0,01**
Асептический остеонекроз головки ТБС, n (%)	4 (9,3)	8 (13,6)	>0,05*
Показания к ЭП КС, n (%)	3 (7,0)	18 (30,5)	<0,01*
ГК (преднизолон) – постоянно, n (%)	11 (25,6)	33 (55,9)	<0,01*

Примечание: ТБС – тазобедренный сустав; КС – коленный сустав; ЭП – эндопротезирование. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, *по критерию χ^2 , ** χ^2 для произвольных таблиц)

В ходе исследования и выявления специфических характеристик РА с системными проявлениями, мы обнаружили, что РА с висцеральными проявлениями представляет собой высокоактивную и генерализованную форму заболевания, которая преимущественно встречается у пациентов с серопозитивностью, как по ревматоидному фактору, так и по АЦЦП. Кроме того, тяжесть РА с висцеральными проявлениями значительно влияет на функциональное состояние и трудоспособность пациентов. В контексте данного исследования, результаты анализа и оценки уровня функциональных

расстройств у пациентов с РА, имеющих системные проявления (II группа), показали, что большинство больных из этой группы относились к III и IV ФК. Это указывает на значительные ограничения, которые они испытывали не только в повседневной жизни, но и в рамках своей профессиональной деятельности.

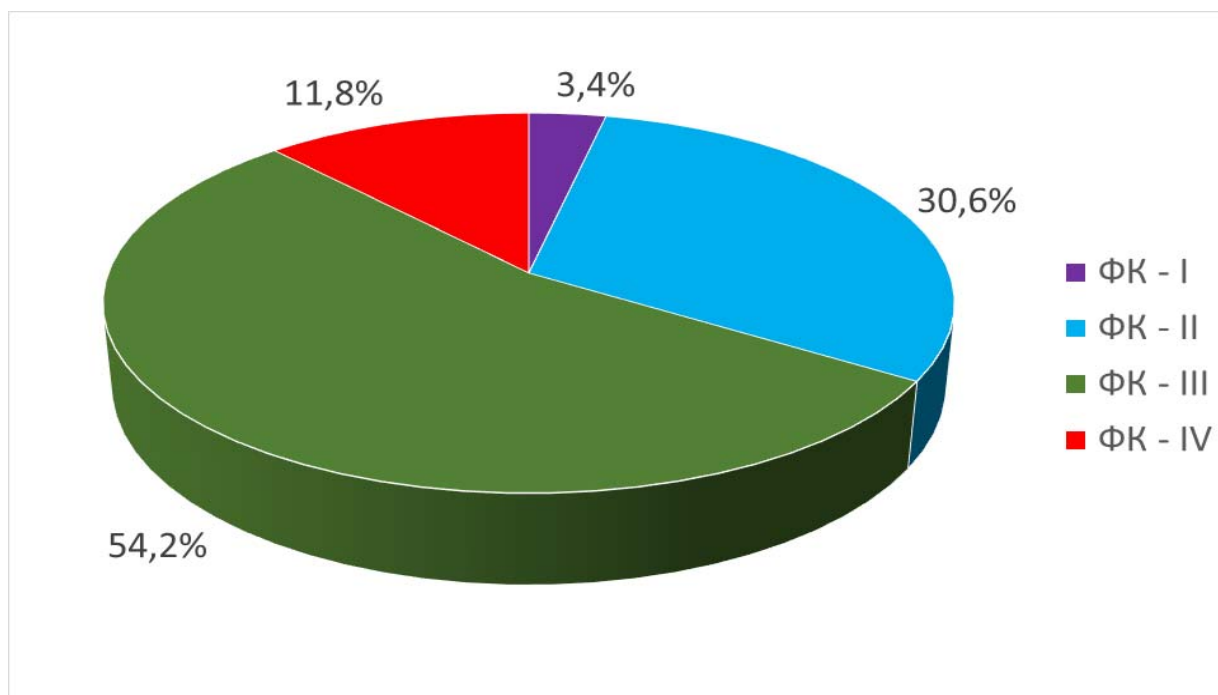


Рисунок 3.3-. Частота встречаемости (%) ФК - I- IV у пациентов с РА II группы.

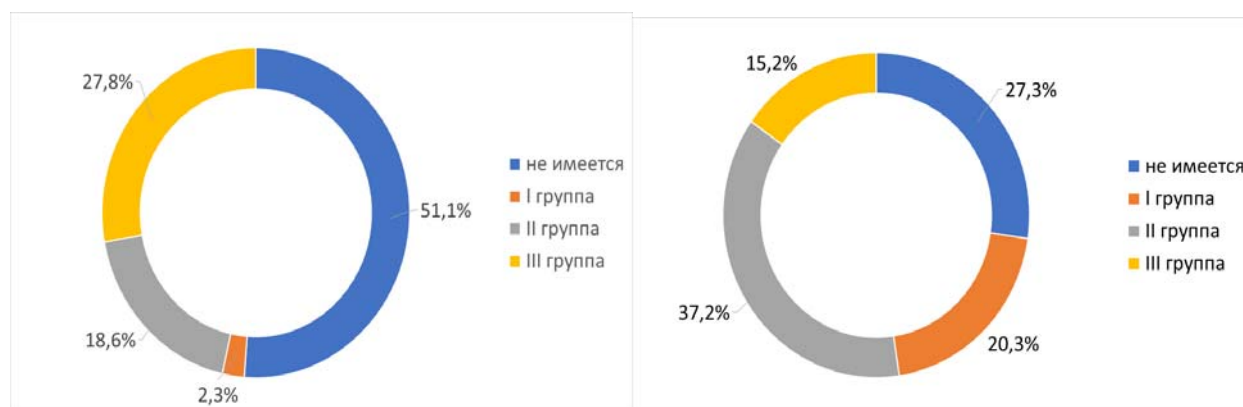


Рисунок 3.4. - Наличие инвалидности I/II/III у пациентов с РА I и II группы

Кроме того, у значительной доли пациентов II группы (20,3%) были выявлены трудности в выполнении повседневных задач, связанных с самообслуживанием. Ещё одним важным показателем тяжести заболевания у

этой группы является потребность многих пациентов в эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов, что подчеркивает серьезность их состояния.

3.2. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка частота встречаемости системных (висцеральных) проявлений РА

Проведенное специализированное исследование выявило существенную корреляцию между активностью РА и частотой развития его системных проявлений (таблица 3.4).

Установлено, что между активностью РА, частотой встречаемости и спектром системных проявлений заболевания существуют тесные ассоциативные взаимосвязи (таблица 3.4). Так, при второй степени воспалительной активности РА, системные проявления были обнаружены у значительной доли пациентов (более 22%), с количеством различных висцеропатий варьирующихся от 2 до 4. В то время как у пациентов с третьей степенью активности патологии, чаще отмечалось наличие системных проявлений (у 78% больных), которые характеризовались не только их многочисленностью (четыре и более), но и выраженной органоспецифичностью.

Таблица 3.4. - Анализ и оценка частота встречаемости системных проявлений РА в зависимости от степени активности заболевания

Степень активности	Форма заболевания, абс (%)			Общее число больных (n=102)	
	без системных проявлений (n=43)	с системными проявлениями (n=59)	p	n	%
II	23 (53,5%)	13 (22,0%)	<0,01	36	35,3
III	20 (46,5%)	46 (78,0%)	<0,01	66	64,7

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

В ходе нашего исследования по выявлению висцеральных проявлений РА среди 102 обследованных пациентов, висцеральные проявления были

обнаружены у 59 из них, что составляет 57,8% от общего числа пациентов. Идентифицированные висцеральные проявления РА имели следующие отличительные особенности: а) широкую распространенность и чрезвычайную гетерогенность в прицинопатогенетических аспектах; б) также отличались неоднородностью в прогностическом плане.

В связи с вышеизложенным на начальном этапе настоящего исследования нами все идентифицированные висцеральные проявления РА в зависимости от частоты их встречаемости и взаимосвязанности от активности ревматоидного иммуновоспалительного процесса были распределены на две группы: а) наиболее распространенные; б) менее распространенные (таблицы 3.5- и 3.6-).

Таблица 3.5. - Наиболее распространенные висцеральные проявления РА в зависимости от активности заболевания (n=59)

Спектр висцеральных проявлений	Степень активности РА, абс (%)			
	II	III	p	Всего
Анемия хронического воспаления	21 (35,6%)	22 (37,3%)	>0,05	43 (72,9)
Некоронарогенные ССО	13 (22,0%)	23 (39,0%)	<0,05	36 (61,0)
Высокий уровень тревожности	11 (18,6%)	33 (55,9%)	<0,001	44 (74,6)
Нарушения сна и усталость	17 (28,8%)	39 (66,1%)	<0,001	56 (94,9)
Полиамиотрофия	7 (11,9%)	21 (35,6%)	<0,01*	28 (47,5)
Продолжительная лихорадка	6 (10,2%)	19 (32,2%)	<0,001*	25 (42,4)
Симптомы РВ	5 (8,5%)	16 (27,1%)	<0,01**	21 (35,6)
Ревматоидные узелки	5 (8,5%)	17 (28,8%)	<0,01**	22 (37,3)
ЧП	4 (6,8%)	15 (25,4%)	<0,001**	19 (32,2)

Примечание: РВ – ревматоидный васкулит; ЧП – чувствительная полинейропатия. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, *по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

Из данных, представленных в таблице 3.5- следует, что у обследованных пациентов с РА (n=102) висцеральные проявления заболевания, которые отличались высокой распространенностью, особенно у больных с высокой активности РА являлись: анемия хронического

воспаления (аутоиммунная анемия), высокий уровень тревожности, некоронарогенные ССО (в рамках «ревматоидной болезни сердца»), нарушения сна и усталость, полиамиотрофия, продолжительная лихорадка, симптомы ревматоидного васкулита, ревматоидные узелки и чувствительная полинейропатия.

Спектральный анализ висцеральных проявлений РА выявил группу редко встречающихся системных манифестаций заболевания (таблица 3.6). К ним относятся поражения лимфатической системы (лимфаденопатия), органные поражения (легкие, почки), увеличение паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия), воспалительные процессы плевры (в экссудативной и адгезивной формах), а также специфические синдромальные комплексы - Рейно, Шегрена и Стилла.

Таблица 3.6. - Менее распространенные висцеральные проявления РА в зависимости от активности заболевания (n=59)

Спектр висцеральных проявлений	Степень активности РА, абс (%)			
	II	III	p	Всего
Лимфаденопатия	5 (8,5%)	13 (22,0%)	<0,05	18 (30,5%)
Поражение легких	6 (10,2%)	11 (18,6%)	>0,05	17 (28,8%)
Гепатоспленомегалия	4 (6,8%)	8 (13,6%)	>0,05	12 (20,3%)
Экссудативный плеврит	3 (5,1%)	8 (13,6%)	>0,05	11 (18,6%)
Адгезивный плеврит	2 (3,4%)	7 (11,9%)	>0,05	9 (15,3%)
Поражение почек	2 (3,4%)	6 (10,2%)	>0,05	8 (13,6%)
Синдром Рейно	2 (3,4%)	5 (8,5%)	>0,05	7 (11,9%)
Синдром Шегрена	0	3 (5,1%)	<0,05	3 (5,1%)
Синдром Стилла	0	2 (3,4%)	<0,05	2 (3,4%)

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

Исследования, проведенные сотрудниками нашей кафедры, а также и другими учеными, показали, что взаимосвязь между численностью больных с наличием висцеральных проявлений заболевания и естественным прогрессированием заболевания является существенной и значимой. Обычно, интенсивный рост таких проявлений отмечается в первые годы от момента

дебюта заболевания, но этот процесс значительно замедляется после 15-летнего периода длительности РА [56,63,72,91]. В связи с этим был проведен анализ частоты распространения системных проявлений заболевания с учетом длительности РА. (рисунок 3.5).

В результате проведенного анализа и оценки частоты системных проявлений РА в зависимости от продолжительности болезни (рисунок 3.5), было установлено следующее:

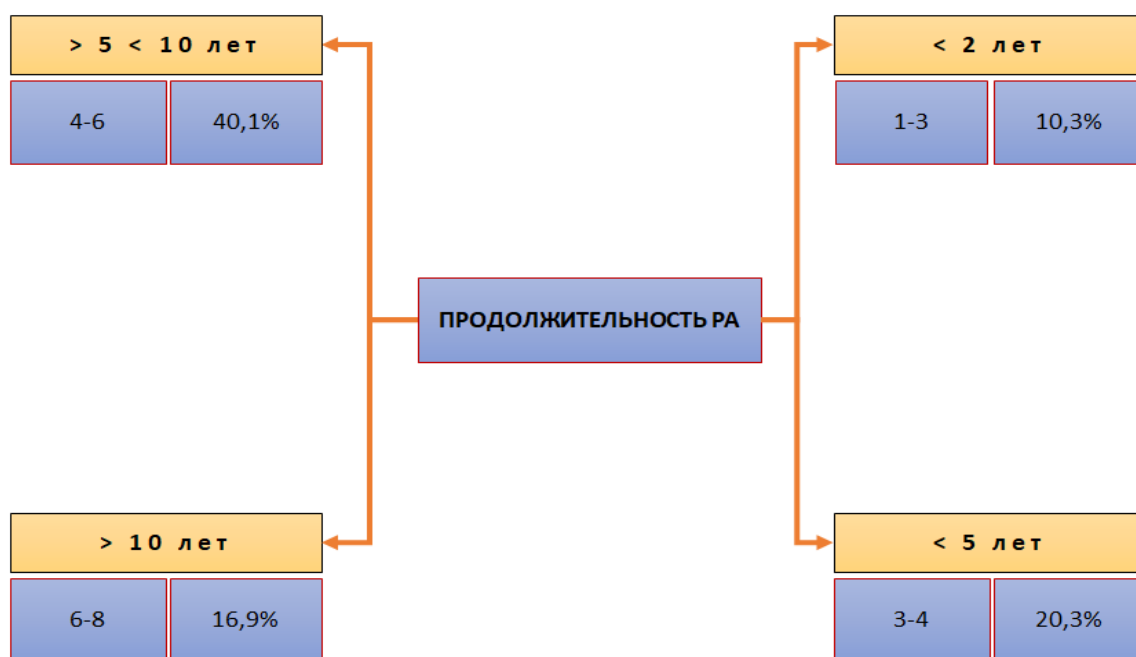


Рисунок 3.5-. Частота встречаемости системных проявлений РА в зависимости от давности заболевания

а) наблюдается постепенное увеличение частоты встречаемости висцеральных проявлений РА, которое коррелирует с естественным развитием заболевания от начального периода до 15 лет после диагноза, после чего частота проявлений снижается; б) наиболее часто встречающиеся висцеральные проявления РА в первые 10 лет заболевания включают лихорадку, серозиты, отдельные симптомы ревматоидного васкулита, ревматоидный нефрит, кардит и аутоиммунную анемию (анемию хронического воспаления); в) в более поздние стадии РА чаще всего встречаются такие симптомы, как поражения органов дыхания,

полинейропатия, синдром Шегрена, адгезивные серозиты, затрагивающие плевру и перикард, а также дистальные капилляриты, связанные с ревматоидным васкулитом.

В связи с гетерогенностью патогенетических механизмов и отсутствием стандартизированной классификации висцеральных проявлений РА, была предложена дихотомическая классификация (рисунок 3.5). Данная классификация подразделяет висцеральные проявления на две основные категории: неспецифические системные проявления, не имеющие четкой органной локализации, и органоспецифические проявления с четко выраженной анатомической локализацией.

Анализ висцеральных проявлений РА выявил следующую картину их распространенности. Среди органонеспецифических проявлений доминируют: аутоиммунная анемия (71,5%), нарушения сна и усталость (54%), продолжительная лихорадка (33,3%) и чувствительная полинейропатия (18,6%). В структуре органоспецифических проявлений преобладают: кардиальные симптомы в рамках "ревматоидной болезни сердца" (34,4%), поражения органов дыхания (23,6%), ревматоидный васкулит (17,6%), синдром Рейно (7,8%) и поражения почек (5,9%). (рисунок 3.5).

В процессе поиска и идентификации висцеральных проявлений РА с учетом их неоднородности не только в причинно-патогенетических механизмах, но и их неоднородности также в прогностическом аспекте, нами были в одной группе объединены те висцеропатии, которые обладают наиболее высокой рейтинговой значимостью в оценке тяжести и отдалённых исходов РА (в рамках «Мальма-критериев»). Спектр и частота встречаемости, идентифицированных нами висцеральных проявлений РА, обладающих наиболее высокой рейтинговой значимостью в оценке тяжести заболевания представлены в рисунке 3.6.

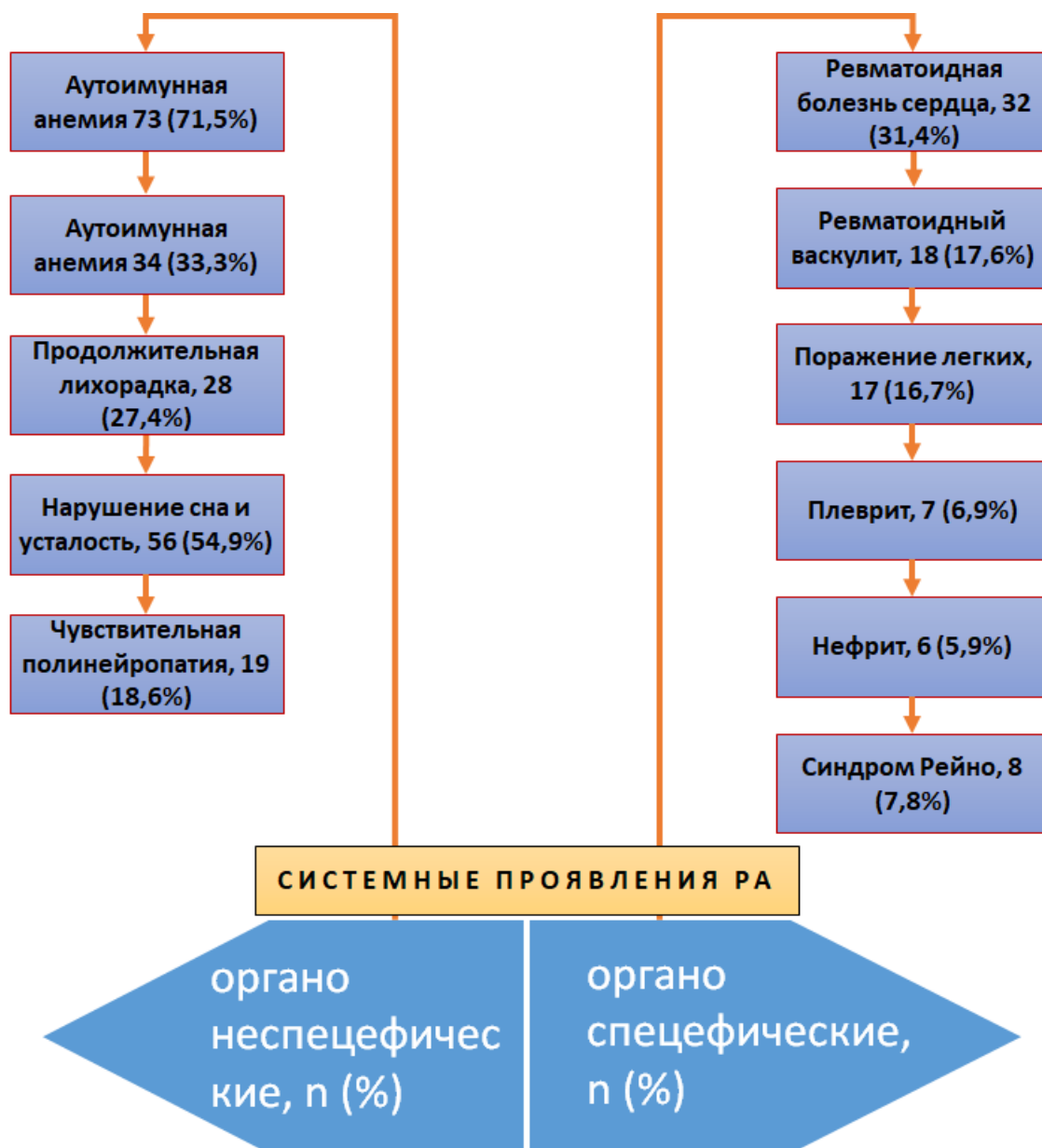


Рисунок 3.5-. Спектр и частота встречаемости органонеспецифических и неорганоспецифических системных проявлений РА.

Данные, представленные на рисунке 3.6- свидетельствуют о том, что у пациентов с высокоактивными формами РА среди многочисленных висцеральных проявлений заболевания, существует группа висцеральных проявлений РА, которые отличает высокая прогностическая значимость в оценке тяжести заболевания: синдром Шегрена, поражение серозных оболочек (серозиты), прежде всего плеврит и перикардит, ревматоидный нефрит, глазной синдром, поражение легких, «ревматоидный болезнь сердца», частота встречаемости которых представлено в рисунке 3.5-.

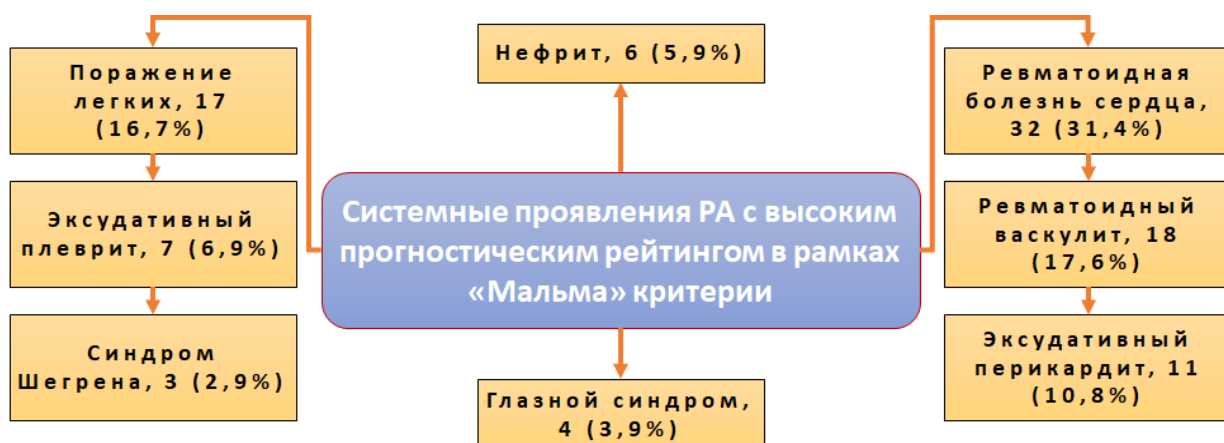


Рисунок 3.6-. Спектр и частота встречаемости висцеральных проявлений РА с высоким прогностическим рейтингом.

3.3. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространённости субклинических и клинических манифестных, свидетельствующих о вовлечение в орбиту аутоиммунного ревматоидного процесса КВС в рамках «ревматоидной болезни сердца»

Нами у пациентов РА с системными проявлениями (n=59) был осуществлен активный поиск как субклинических, так и клинических манифестных симптомов КВН в рамках «ревматоидной болезни сердца».

В этом аспекте нами первоначально у всех обследованных больных 2 группы – РА с системными проявлениями (n=59) был проведен активный поиск клинических симптомов, как субъективных, так и объективных, непосредственно или косвенно свидетельствующих о наличие некоронарогенных ССО. В ходе всесторонней клинической оценки кардиоваскулярной системы (КВС) у пациентов второй группы, были идентифицированы несколько типичных и информативных с точки зрения диагностики симптомов (таблица 3.7).

Данные, представленные в таблице 3.7- показывают, что наиболее характерными и распространенными клиническими симптомами, наличие которых позволяет предположить возможность вовлечения КВС в орбиту аутоиммунного ревматоидного процесса у пациентов II группы (активный РА с висцеральными проявлениями) являлись: тупые продолжительные боли в

области сердца, одышка при ходьбе, сердцебиение и перебои в работе сердца, отеки в нижних конечностях, смещение границы ОТС, наличие систолического шума (как функционального, так и органического генеза) в области ВС и ослабление звучности тонов сердца, частота встречаемости которых представлено в таблице 3.7-.

Таблица 3.7-. - Спектр и частота встречаемости выявленных субъективных и объективных симптомов некоронарогенных кардиоваскулярных нарушений у больных РА с системными проявлениями (II группа, n=59)

Показатель	Число больных (n=59)	%
Тупые продолжительные боли в области ВШ, n (%)	12	20,3
Инспираторная одышка при ходьбе. n (%)	14	23,7
Сердцебиение и перебои в работе сердца. n (%)	24	40,6
Отеки в нижних конечностях. n (%)	9	15,2
Смещение границы ОТС in Toto. n (%)	11	18,6
Неорганический (функциональный) систолический шум в области ВС. n (%)	32	54,1
Органический систолический шум в области ВС. n (%)	4	6,8
Ослабление тонов сердца. N (%)	21	35,5

Примечание: ОТС - относительная тупость сердца; ВС – верхушки сердца; in Toto – по всем направлениям.

В последующем, с одной стороны, в процессе тщательного инструментального анализа и оценки состояния КВС (ЭКГ, ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ) у больных РА с многочисленными висцеральными проявлениями, а с другой, - наличие положительной кардиоваскулярной эффективности активной и/или агрессивной противовоспалительной терапии, некоронарогенного генеза всех симптомов, представленных в таблице 3.7- было всесторонне обосновано.

Комплексное инструментальное обследование пациентов 2 группы выявило широкий спектр гетерогенных субклинических и клинически

манифестных кардиоваскулярных нарушений, несмотря на малочисленность клинических симптомов некоронарогенного происхождения.

В общем, у пациентов с высокоактивными формами РА, проявляющимися множественными висцеральными симптомами, было обнаружено значительное количество как субклинических, так и клинически выраженных кардиоваскулярных нарушений некоронарогенного происхождения (таблицы 3.8 и 3.9).

Таблица 3.8. - Спектр и частота встречаемости некоронарогенных ЭКГ-х и ЭхоЭКГ-х ССО у больных РА с системными проявлениями в зависимости от активности заболевания (n=59)

Показатель	Степень активности РА			
	II	III	p	Всего
ЖЭ 1 – 4 градации по Лауну-Вольфу, n (%)	2 (3,4%)	4 (6,8%)	>0,05*	6 (10,2%)
Предсердные экстрасистолы, n (%)	4 (6,8%)	7 (11,9%)	>0,05*	11 (18,6%)
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	2 (3,4%)	5 (8,5%)	>0,05*	7 (11,9%)
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	1 (1,7%)	4 (6,8%)	>0,05*	5 (8,5%)
Экссудативный перикардит, n (%)	1 (1,7%)	12 (20,3%)	<0,05*	13 (22,0%)
Миокардит, n (%)	4 (6,8%)	8 (13,6%)	>0,05*	12 (20,3%)
Симптомы ревматоидного васкулита, n (%)	7 (11,9%)	11 (18,6%)	>0,05	18 (30,5%)
Недостаточность митрального клапана, n (%)	1 (1,7%)	4 (6,1%)	>0,05*	5 (8,5%)
Недостаточность аортального клапана, n (%)	0 (0,0%)	2		2 (3,4%)

Примечание: ЖЭ – желудочковые экстрасистолы. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса, *по точному критерию Фишера)

Таблица 3.9. Спектр и частота встречаемости субклинических некоронарогенных ЭхоКГ-хССО у больных РА с системными проявлениями в зависимости от активности заболевания (n=59)

Показатель	Степень активности РА			
	II	III	p	Всего
Адгезивный перикардит, n (%)	5 (8,5%)	9 (15,3%)	>0,05	14 (23,7%)
Фиброзное уплотнение структуры МК, n (%)	5 (8,5%)	8 (13,6%)	>0,05	13 (22,0%)
Фиброзное уплотнение структуры АК, n (%)	4 (6,8%)	11 (18,6%)	>0,05	15 (25,4%)
Расширение и уплотнение аорты, n (%)	3 (5,1%)	14 (23,7%)	<0,01	17 (28,8%)
Функциональная митральная регургитация, n (%)	4 (6,8%)	10 (16,9%)	>0,05	14 (23,7%)
Функциональная аортальная регургитация, n, % ГНКПС, n (%)	3 (5,1%)	8 (13,6%)	>0,05	11 (18,6%)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	2 (3,4%)	8 (13,6%)	>0,05	10 (16,9%)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	2 (3,4%)	7 (11,9%)	>0,05	9 (15,3%)

Примечание: АК-аортальный клапан; МК-митральный клапан; ГНКПС – гемодинамически незначимые клапанные пороки сердца; ЛЖ – левый желудочек. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Активный скрининг клинических манифестных некоронарогенных ССО у пациентов с высокоактивными формами РА и висцеральными проявлениями (таблица 3.8) выявил их значительную распространенность. Выявленные осложнения были классифицированы на три основные категории: электрокардиографические нарушения, воспалительные поражения перикарда и миокарда, а также патологические изменения клапанного аппарата сердца.

В процессе анализа ЭКГ у больных с РА, которые проявляют системные симптомы, но не имеют патологии сердца или АГ, было выявлено множество изменений на электрокардиограммах. Данные изменения

оказались не только численно значительными, но и разнообразными по своей природе.

При анализе некоронарогенных ССО у пациентов с РА выявлен ряд клинически значимых состояний, которые, несмотря на относительно низкую частоту встречаемости, играют важную роль в оценке тяжести заболевания. К таким проявлениям относятся экссудативный перикардит, воспалительное поражение миокарда, а также дисфункция митрального и аортального клапанов. Эти патологические состояния требуют особого внимания при оценке общего состояния пациентов с системными проявлениями РА. (таблица 3.8).

У обследованных нами больных РА с висцеральными проявлениями (n=59) поражение перикарда в виде как адгезивного (у 23,7% пациентов), так и экссудативного перикардита (у 21,9%) было диагностировано преимущественно среди больных с 3 степенью воспалительной активности ревматоидного процесса. Миокардит был верифицирован у 12 пациентов (20,3%). Диагностические критерии включали три основных компонента. Характерная клиническая картина проявлялась кардиореспираторными симптомами (одышка и тахикардия при физической нагрузке), изменениями при аускультации (приглушение тонов сердца, функциональный систолический шум на верхушке) и смещением левой границы относительной сердечной тупости. Электрокардиографическое исследование выявило специфические изменения: нарушения ритма и проводимости, низковольтные комплексы QRS, депрессию сегмента ST и зубца T, а также признаки ГЛЖ. Диагноз дополнительно подтверждался характерными эхокардиографическими признаками.

Согласно основным принципам современной фармакотерапевтической стратегии РА наличие экссудативного перикардита и миокардита является прямым показанием к переводу терапии заболевания в более интенсивной режим. Полученные в этом плане результаты показали, что на фоне активной и/или агрессивной терапии в рамках стратегии T2T и дополнительные курсы

«пульс-терапии» метилпреднизолоном в классическом режиме все симптомы экссудативного перикардита и миокардита, как клинические, так и лабораторно-инструментальные подвергались обратному развитию.

Среди многочисленных висцеральных проявлений РА ревматоидный васкулит, с одной стороны, считается одним из характерных и вместе с тем самым высоко неблагоприятным в прогностическом аспекте симптомокомплексом, который в значительной степени отрицательно модифицирует отдалённые (не редко и ближайшее) исходы заболевания, а с другой, - всегда диктует необходимость перевода терапии заболевания в более интенсивный режим.

В ходе клинического обследования пациентов с РА и висцеральными проявлениями выявлены различные формы ревматоидного васкулита с разной частотой встречаемости: подкожные кровоизлияния (22,1%), капилляриты дистальных отделов конечностей (20,2%), дигитальный артериит (18,2%) и язвенно-некротический васкулит (11,8%).

В современной научной литературе, несмотря на обширное количество исследований кардиоваскулярной патологии при РА различного генеза, недостаточно изучены особенности и распространенность ранних бессимптомных (субклинических) КВП [8,25,32,55,137]. При этом экспертное сообщество подчеркивает ключевое значение субклинических проявлений КВП для диагностики, прогнозирования и выбора терапевтической тактики.

Первый этап настоящего исследования направлен на определение спектра и распространенности субклинических некоронарогенных кардиоваскулярных нарушений у пациентов с РА и системными проявлениями путем углубленного эхокардиографического исследования и комплексной оценки состояния ЛОС (таблица 3.9).

Данные, представленные в таблице 3.9- показывают, что субклинические ЭхоКГ-е некоронарогенные симптомы, наличие которых свидетельствуют о непосредственном вовлечение в орбиту аутоиммунного

ревматоидного процесса ЛОС у больных с высокоактивными формами РА являются многочисленными и в достаточной степени распространенными.

В целом спектр некоронарогенных субклинических ЭхоКГ-х симптомов у больных РА с системными проявлениями включал в себя следующие симптомы: адгезивный перикардит, фиброзное уплотнение структуры митрального и аортального клапанов сердца, расширение и уплотнение аорты, функциональные аортальная и митральная регургитации, ГЛЖ и ДДЛЖ преимущественно по 1 типу, частота встречаемости которых представлено в таблице 3.9.

Глава 4. Поиск, идентификация, спектральный анализ субклинических и клинических манифестных коронарогенных кардиоваскулярных патологий у больных ревматоидным артритом в зависимости от системных проявлений заболевания

4.1. Комплексная клинико-электрокардиографическая оценка состояния КВС у больных РА в зависимости от системных проявлений заболевания

В рамках исследования, проведенного по заранее утвержденному нами протоколу, мы распределили всех участников с диагнозом ревматоидный артрит, в числе которых было 102 человека, на две категории. Критерий для разделения заключался в присутствии или отсутствии висцеральных симптомов заболевания. Первая группа включала в себя 43 пациентов с РА без системных проявлений заболевания, во II группу вошли 59 больных РА у которых были идентифицированы различные системные проявления заболевания. Общая клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов I и II группы приведена в таблице 3.1-.

В процессе решения поставленных задач согласно протоколу настоящего исследования (рисунок 3.1) все обследованные пациенты обеих групп проходили трехэтапное исследование.

Начальный этап исследования включал комплексную оценку пациентов обеих групп по следующим ключевым направлениям:

1. Оценка кардиоваскулярного риска с использованием как стандартной шкалы SCORE, так и модифицированной шкалы SCORE/EULAR 2010, учитывающей специфические факторы риска при РА.

2. У пациентов второй группы с системными проявлениями РА проводилась комплексная диагностика коронарогенной патологии (ИБС, XCH) с учетом как типичных, так и атипичных проявлений.

3. Инструментальная и лабораторная диагностика включала ЭКГ-исследование, анализ показателей липидного спектра и коагулограммы, оценку состояния иммунной системы (клеточный и гуморальный

иммунитет), определение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6) у пациентов второй группы с учетом наличия коронарогенной патологии.

На втором этапе исследования (рисунок 4.1), данные всех больных обеих групп были подвергнуты анализу, основанному на результатах дуплексного сканирования сонных артерий, коронарной ангиографии (КАГ), проведенной у части пациентов второй группы, и эхокардиографии (ЭхоКГ).

На заключительном (третьем) этапе исследования у больных второй группы была проведена комплексная оценка состояния кардиоваскулярной системы. Анализ зависел от эффективности проведенной активной контролируемой противовоспалительной терапии, осуществляемой согласно стратегии Т2Т.

В первой фазе исследования, проводимого с 2022 по март 2024 год на кардиоревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе, в клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», было организовано анкетирование всех стационарно обследуемых пациентов с РА (n=102). В ходе этого этапа осуществлялась детальная оценка и регистрация следующих аспектов: а) клинико-лабораторные показатели, отражающие активность и тяжесть РА; б) результаты комплексной оценки состояния КВС у больных с РА.

В момент завершения работы все полученные данные индивидуально были зарегистрированы в разработанные нами специальных учетных картах.

В момент включения больных РА с системными проявлениями (n=59) с целью поиска и идентификации как типичных, так и атипичных клинических субъективных и объективных симптомов, свидетельствующих о наличие коронарогенных ССО, все пациенты данной группы подвергались комплексному клиническому исследованию. В ходе тщательного расспроса и сбора анамнестических данных у больных РА с системными проявлениями типичные субъективные симптомы, характерные для коронарогенных патологий (ИБС, ХСН) были диагностированы всего у 16 (%?) пациентов,

что свидетельствует о малочисленности или скудности частоты встречаемости типичных субъективных симптомов коронарогенных патологий у больных РА с системными проявлениями. (рисунок 4.1-).

В результате тщательного анализа состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с РА, проявляющих системные симптомы, была проведена подробная документация разнообразия и распределения как субъективных, так и объективных признаков. Данные о характеристиках и частоте встречаемости этих признаков систематически изложены на рисунках 4.1 и 4.2, а также приведены в таблице 4.1.

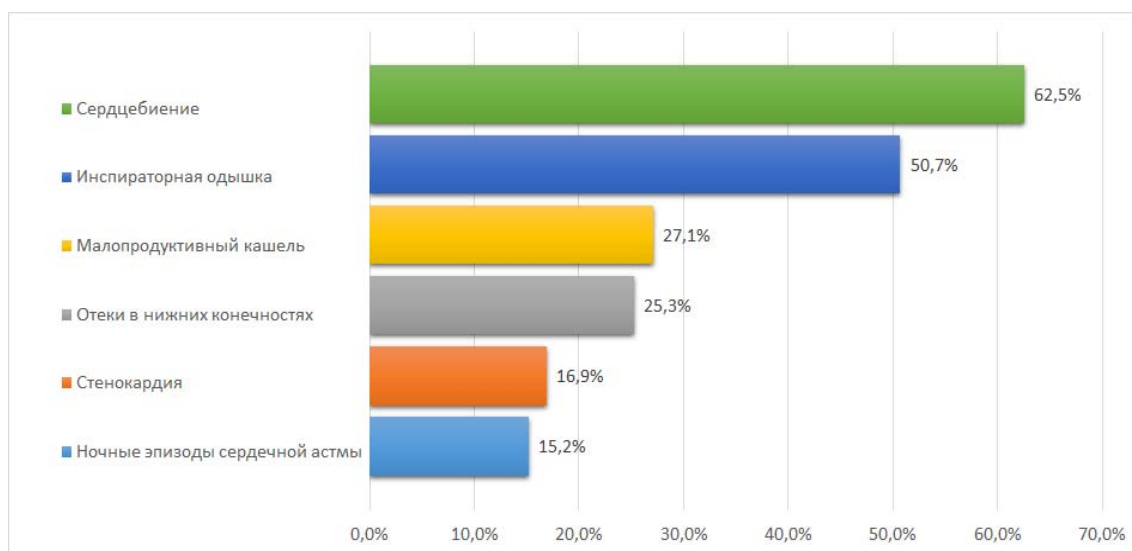


Рисунок 4.1. - Спектр и частота встречаемости типичных субъективных симптомов коронарогенных ССО (ИБС, ХСН) у больных РА с системными проявлениями.

В целом данные, представленные на рисунках 4.1- и 4.2- и в таблице 4.1- демонстрируют следующее: а) наиболее характерными или типичными для коронарогенных КВП (ИБС, ХСН) субъективными симптомами у больных РА с системными проявлениями являлись: инспираторная или смешанная одышка, сердцебиение и ощущение перебоев в работе сердца, типичные приступы стенокардии, малопродуктивный кашель, ночные приступы тяжелой инспираторной одышки по типу «сердечной астмы», частота встречаемости которых представлено в рисунке 4.1-.

С учетом малочисленности и/или скудности субъективных симптомов, характерных для коронарогенных ССО (прежде всего ИБС и ХСН) у больных РА с многочисленными висцеральными проявлениями, нами была поставлена задача осуществить активный и целенаправленный поиск так называемых «атипичных» симптомов коронарогенных ССО. Согласно данным научной литературы, у пациентов с высокоактивным РА и другими ревматическими иммуновоспалительными заболеваниями коронарогенные ССО часто проявляются нетипичной симптоматикой. Несмотря на то, что такие проявления считаются непрямыми признаками коронарогенных ССО, они могут рассматриваться как стенокардитические эквиваленты у этой группы пациентов.

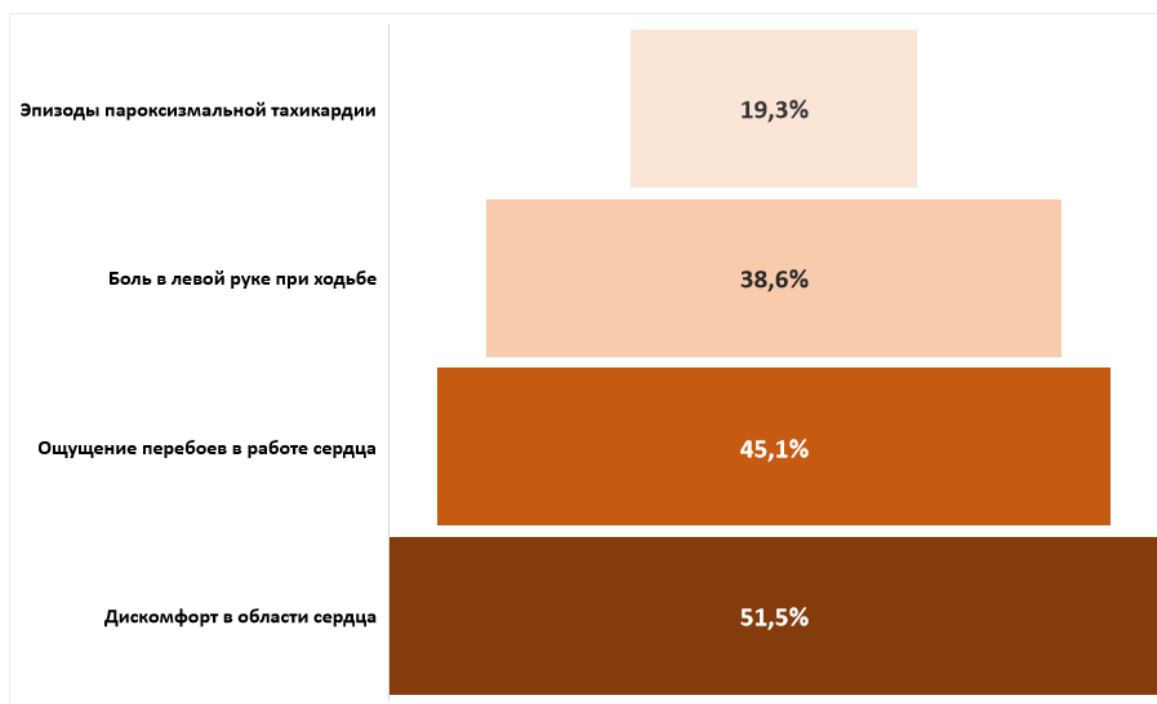


Рисунок 4.2. - Спектр и частота встречаемости субъективных "атипичных" симптомов, косвенно свидетельствующих о наличии коронарогенных ССО (ИБС, ХСН) у больных РА с системными проявлениями

Целенаправленный скрининг и спектральный анализ атипичной симптоматики у пациентов с РА и висцеральными проявлениями позволил идентифицировать комплекс симптомов, косвенно указывающих на наличие коронарогенных нарушений. Анализ данных (рисунок 4.2) выявил спектр атипичных симптомов, косвенно указывающих на наличие коронарогенных

нарушений у пациентов с РА и системными проявлениями. К субъективным проявлениям относятся кардиалгия и дискомфорт в области сердца при физической и эмоциональной нагрузке, диспепсические расстройства (изжога, отрыжка, эпигастральные боли), пароксизмальная тахикардия и аритмия, а также транзиторные болевые ощущения в левой руке, часто сочетающиеся с болью в левой половине нижней челюсти.

Все пациенты с РА, у которых выявлены атипичные симптомы, косвенно указывающие на наличие коронарогенных ССО (включая ИБС и ХСН), были подвергнуты детальному клиническому обследованию. Полученные нами в этом плане данные демонстрируют следующее: а) все идентифицированные «атипичные» симптомы преимущественно появились на фоне перегрузки физического и/или психоэмоционального характера; б) сублингвальный прием нитроглицерина обеспечивал ликвидацию большинства вышеперечисленных «атипичных» симптомов; в) в последующем у пациентов с «атипичными» симптомами коронарогенных ССО в процессе записи ХМТ ЭКГ были диагностированы эпизоды БИМ и транзиторные нарушения ритма и проводимости сердца.

После завершения поиска, идентификации и спектрального анализа, и оценки распространенности типичных и «атипичных» симптомов коронарогенных ССО у обследованных больных РА с системными проявлениями нами была поставлена задача осуществить активный поиск объективных симптомов КВП. Комплексное физикальное обследование (включая осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию) пациентов с РА и системными проявлениями выявило широкий спектр объективных симптомов КВП (таблица 4.1). Наиболее диагностически значимые симптомы можно разделить на две группы: 1) симптомы, выявляемые при общем и местном осмотре: акроцианоз и диффузный цианоз, периферические отеки, набухание шейных вен и ортопноэ; 2) симптомы, определяемые при пальпации, перкуссии и аускультации сердца: систолическое дрожание в проекции аорты, правожелудочковый и верхушечный толчки различных

типов, левостороннее смещение границы относительной сердечной тупости, акцент II тона над аортой или легочной артерией, органические и функциональные систолические шумы, преимущественно в первой точке аускультации. Спектр и частота встречаемости всех выявленных объективных симптомов КВП у больных РА с системными проявлениями представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Наиболее распространённые объективные симптомы кардиоваскулярных нарушений у больных РА с системными проявлениями (n=59)

Показатель	Число больных (n=59)	%
Усиленный верхушечный толчок, n (%)	11	18,6
Смещение левых границ ОТС. n (%)	18	30,4
Акцент II тона на аорте. n (%)	33	55,8
Функциональный систолический шум в области верхушки сердца. n (%)	26	44,1
Ослабление тонов сердца, (%)	41	69,5

Примечание: ОТС - относительная тупость сердца

4.2. Спектр и распространенность традиционных (в рамках шкалы SCORE) и «РА-ассоциированных» (в рамках шкалы SCORE/TULAR, 2010 г.) факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА без и с системными проявлениями

На первом этапе исследования проведена комплексная оценка факторов риска развития коронарных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов обеих групп с РА. Анализ включал применение как традиционной шкалы SCORE, так и ее модифицированной версии SCORE/EULAR 2010, учитывающей специфические для РА факторы риска. Параллельно выполнялась оценка активности и тяжести основного заболевания с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов

исследования, включая детальный анализ состояния сердечно-сосудистой системы.

Для определения суммарного КВР у всех пациентов проведена оценка распространенности традиционных факторов риска развития коронарогенных ССО согласно шкале SCORE. Анализируемые факторы включали: АГ, гиперхолестеринемию (ОХС >5 ммоль/л), курение, избыточную массу тела (ИМТ >30 кг/м²), наследственную предрасположенность к КВП и/или ранние коронарогенные ССО в семейном анамнезе, гиподинамию и абдоминальное ожирение. Результаты спектрального анализа и оценки распространенности традиционных ФР у пациентов I и II группы представлены в таблице 4.2.

Анализ данных продемонстрировал высокую распространенность традиционных факторов риска развития коронарных осложнений у пациентов с РА, особенно выраженную во второй группе с висцеральными проявлениями заболевания. Доминирующими факторами риска коронарогенных ССО в обеих группах выступали артериальная гипертензия (20,9-63,5%) и дислипидемия (27,8-52,4%) (таблица 4.2).

Остальные традиционные ФР коронарогенных ССО демонстрировали меньшую распространенность в обеих группах пациентов с РА, включая повышенный ИМТ (>30 кг/м²), абдоминальное ожирение, наследственную предрасположенность к ранним коронарогенным ССО, курение и гиподинамию (таблица 4.2).

Таблица 4.2.- Спектр и частота встречаемости традиционных ФР развития коронарогенных ССО (в рамках шкалы SCORE) у больных I и II групп (РА без и с висцеральными проявлениями)

Показатель	Контроль (n=40)	I группа (n=43)	II группа (n=59)	p
Возраст, годы	44,6 [25;64].	46,7 [18;66]	50,5 [24;69]	>0,05
АГ, n (%)	8 (20,0)	9 (20,9)	37 (62,7)	<0,001
ОХС >5,1 ммоль/л, n (%)	7 (17,5)	12 (27,8)	31 (52,4)	<0,001

Продолжение таблицы 4.2.

ТГ>1,8 ммоль/л, n (%)	7 (17,5)	14 (32,5)	25 (42,3)	<0,05
ИМТ (>25 кг/м2), n (%)	9 (22,5)	7 (16,2)	21 (35,5)	>0,05
Курение, n (%)	6 (15,0)	6 (13,9)	11 (18,6)	>0,05
Наследственность по КВП, n (%)	9 (22,5)	7 (16,2)	16 (27,1)	>0,05
СД 2-го типа, n (%)	4 (10,0)	5 (11,6)	17 (28,7)	<0,05
Абдоминальное ожирение, n (%)	7 (17,5)	9 (22,5)	12 (20,3)	>0,05
Гиподинамия, n (%)	2 (5,0)	9 (20,9)	22 (37,3)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

У обследованных пациентов с РА I и II группы также было проанализировано и оценено среднее число встречаемости традиционных ФР развития коронарогенных ССО на отдельно взятого пациента (таблица 4.3-).

Таблица 4.3. – Количество (среднее число) встречаемости традиционных ФР развития коронарогенных ССО на одного больного у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

Число ФР	I (n=43)	II (n=59)	p
1 ФР, n (%)	15 (34,9%)	1 (1,7%)	<0,001*
2 ФР, n (%)	17 (39,5%)	10 (16,9%)	<0,05
>3 ФР, n (%)	11 (25,6%)	48 (81,4%)	<0,001

p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

Анализ ФР развития коронарогенных ССО выявил существенные различия между группами пациентов с РА. В первой группе (РА без висцеральных проявлений) у большинства пациентов (74,4%) обнаружено наличие одного-двух традиционных ФР. Напротив, во второй группе преобладали пациенты (81,4%) с множественными факторами риска - более трех ФР коронарогенных ССО.

Долгосрочные исследования коморбидности ревматических иммуновоспалительных заболеваний (РА, СКВ, ПсА и системных васкулитов) с кардиоваскулярной патологией демонстрируют существенное

влияние коронарогенных осложнений на повышение смертности и ее преждевременный характер в данной группе пациентов.

При оценке роли традиционных факторов риска в формировании суммарного КВР у пациентов с ревматическими иммуновоспалительными заболеваниями установлено, что их вклад в развитие атеросклероза и его осложнений, хотя и значим (согласно шкале SCORE), но не является определяющим. Примечательно, что даже при исключении всех традиционных ФР коронарогенных ССО, риск их развития при РА и других ревматических аутоиммунных заболеваниях сохраняется на высоком уровне.

Многие исследователи весьма обосновано считают, что РА и его многокомпонентная терапия являются независимыми ФР развития ССО, прежде всего коронарогенного генеза. В этом аспекте последние годы объектом достаточно интенсивного исследования является, анализ и оценка роли так называемых «РА-ассоциированных» ФР в атерогенезе и индукции коронарогенных ССО.

У пациентов II группы (РА с системными проявлениями) проведено комплексное исследование факторов риска развития коронарогенных ССО, включающее не только оценку распространенности традиционных ФР, но также выявление и спектральный анализ "РА-ассоциированных" ФР (рисунок 4.3).

У больных с особенно активными формами РА с многочисленными висцеральными проявлениями, кроме высокой частоты стандартных факторов риска коронарогенной сердечной патологии, также присутствуют дополнительные аспекты. Эти аспекты связаны как с тяжестью и активностью самого патологического процесса, так и с особенностями проводимой медикаментозной терапии. Они оказывают значительное негативное воздействие на общее состояние сердечно-сосудистой системы. Указанные факторы в настоящее время объединены в группу так называемых «РА-обусловленных» или «РА-ассоциированных» ФР развития коронарогенных ССО.

Детальное обследование пациентов с РА и системными проявлениями позволило идентифицировать специфические "РА-ассоциированные"

факторы риска развития ССО (рисунок 4.3). К ним относятся: высокая активность аутоиммунного воспаления (>5.1 по шкале), продолжительность заболевания более 10 лет, серопозитивность по РФ и АЦЦП (особенно при высоких титрах), наличие висцеральных проявлений с высоким прогностическим рейтингом согласно "Мальма-критериям", широкая распространенность аутоиммунной анемии хронического воспаления (71,5% пациентов), а также неблагоприятное воздействие на КВС длительной неконтролируемой терапии НПВП и ГК.

После проведения спектрального анализа распространенности традиционных и РА-ассоциированных факторов риска коронарогенных кардиоваскулярных осложнений у пациентов обеих групп (с висцеральными проявлениями и без них) выполнено сравнительное исследование их вклада в формирование суммарного кардиоваскулярного риска у пациентов второй группы с использованием шкал SCORE и SCORE/EULAR 2010 (рисунки 4.4 и 4.5).



Рисунок 4.3.- - Спектр и частота встречаемости "РА-ассоциированных" ФР развития коронарогенных ССО у больных РА с системными проявлениями (n=59)

Оценка общего сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с РА выявила существенные различия между группами (рисунок 4.4). У пациентов без системных проявлений преобладал низкий риск фатальных коронарных событий в 10-летней перспективе (58,1% по шкале SCORE). Напротив, группа пациентов с висцеральными проявлениями РА характеризовалась преимущественно высоким (30,4%) и очень высоким (42,3%) уровнем кардиоваскулярного риска по шкале SCORE.

В рамках исследования, направленного на определение общего кардиоваскулярного риска у больных РА, принимая во внимание разнообразие клинических проявлений, проводился анализ по модифицированной шкале SCORE/EULAR 2010. Этот анализ учитывал широкую распространенность так называемых факторов риска, связанных с РА, которые имеют значительное прогностическое значение для оценки тяжести заболевания. Особое внимание уделялось вкладу этих ФР в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Для пациентов с РА, демонстрирующих висцеральные проявления, проведена реклассификация суммарного КВР на основе умножителя 1,5, принимая во внимание наличие «РА-ассоциированных» ФР, как это указано в исследовании Питерса и соавторов (2010 год) (рисунок 4.5).

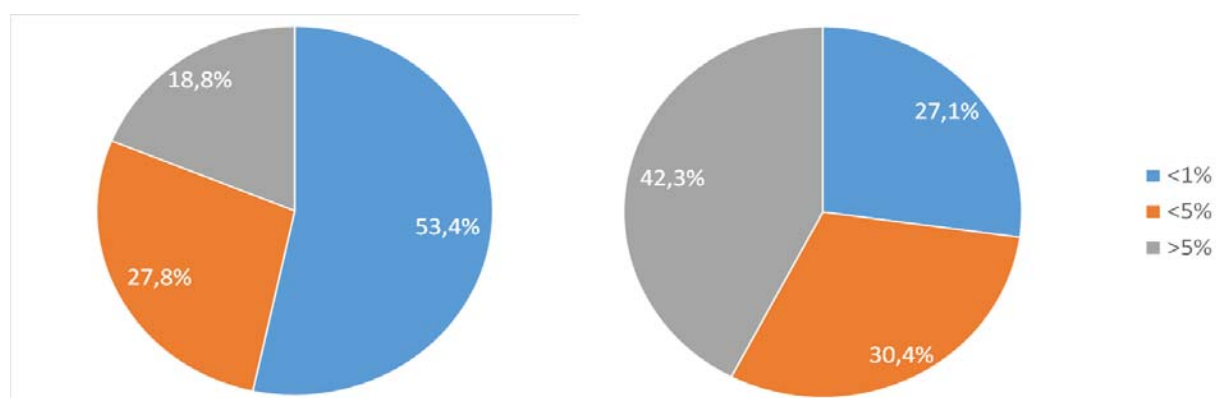


Рисунок 4.4.- Анализ и оценка суммарного КВР по шкале SCORE у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями).

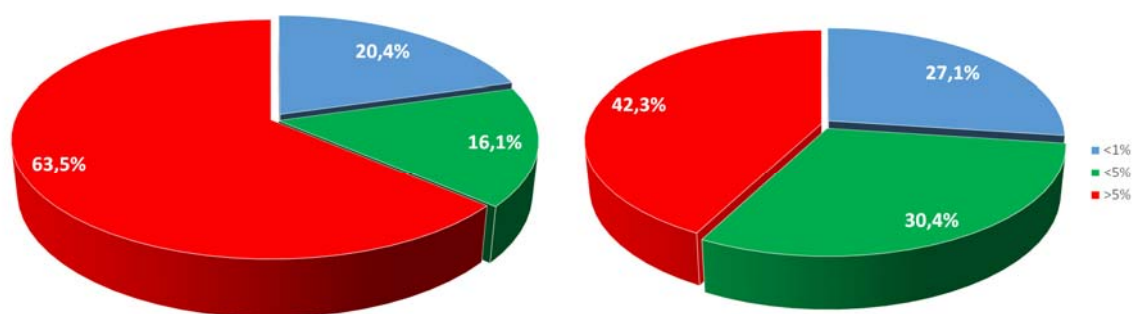


Рисунок 4.5- Сравнительная оценка суммарного КВР у больных РА с системными проявлениями с помощью шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г.

Данные, представленные на рисунке 4.5, показывают следующее: а) в результате реклассификации суммарного риска развития фатальных СОО в ближайшее 10 лет с учетом наличие «РА- ассоциированных» ФР, развития ССО (умножитель 1,5) процент больных с высоким суммарным КВР возрос с 42,3% до 63,5% и в итоге были реклассифицированы 21,2% пациентов, страдающих высокоактивными формами РА с многочисленными системными проявлениями; б) реоценка общего кардиоваскулярного риска с учетом факторов риска, ассоциированных с РА, влияет на существенное изменение структуры КВР у пациентов с системными проявлениями РА. Это подчеркивает значительную роль этих специфических факторов в процессах атерогенеза и развитии коронарных сердечно-сосудистых осложнений (рисунок 4.3).

4.3. Комплексный анализ и сравнительная оценка исходного состояния параметров липидного обмена крови и коагуляционного гемостаза у больных РА без и с системными проявлениями

На начальном этапе исследования проведен всесторонний анализ метаболических нарушений у пациентов с РА обеих групп (с наличием и отсутствием системных проявлений). В рамках воспалительной концепции атерогенеза выполнена детальная оценка базовых показателей липидного обмена и параметров коагуляционного гемостаза (таблица 4.4).

Анализ исходных показателей липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), представленный в таблице 4.4, выявил различия между группами пациентов. В I группе (РА без системных проявлений) обнаружена тенденция к формированию атерогенной дислипидемии. У пациентов II группы (РА с системными проявлениями) выявлены статистически значимые изменения всех исследуемых параметров липидного обмена, характеризующие формирование выраженной атерогенной дислипидемии (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Исходный уровень параметров, характеризующих состояние липидного спектра крови у больных I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

Показатель	I группа (n=43)	II группа (n=59)	Контроль (n=40)	p
ОХС, ммоль/л	5,4±1,1	6,8±1,3 p ₁ <0,001	4,52±0,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,51±0,03	1,68±0,07 p ₁ <0,01	0,48±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7±0,02	3,8±0,06 p ₁ <0,001	2,1±0,02 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,05	1,13±0,03 p ₁ <0,01	1,51±0,04 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
ИТ	3,8±0,04	4,2±0,05 p ₁ <0,01	3,1±0,02 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001

p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ - при сравнении с 1 группой, p₂ - при сравнении со 2 группой (post-hoc test Mann-Whitney). ИТ – индекс атерогенности

Комплексный сравнительный анализ параметров липидного обмена у пациентов с РА выявил наиболее значительные патологические изменения и проатерогенные сдвиги индекса атерогенности во второй группе пациентов, характеризующейся высокоактивными формами РА с множественными висцеральными проявлениями. Влияние системных проявлений заболевания на нарушение липидного профиля подтверждается статистически значимыми

($p < 0,05-0,001$) изменениями стандартных показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА) у пациентов II группы по сравнению с контрольной группой (таблица 4.4).

На основе комплексного анализа исходных показателей липидного обмена в обеих группах пациентов определено приоритетное направление дальнейшего исследования для второй группы (РА с системными проявлениями). Оно заключается в детальном изучении потенциальных причинно-патогенетических механизмов формирования атерогенной дислипидемии с акцентом на взаимосвязь между тяжестью заболевания, проводимой терапией и нарушениями липидного профиля.

Исследование выявило два ключевых фактора, влияющих на развитие атерогенной дислипидемии при РА. Первый фактор связан с активностью заболевания, что подтверждается наличием достоверных положительных корреляций между воспалительными маркерами и показателями липидного обмена: уровень ФНО- α коррелирует с ОХС ($r=0,34$; $p < 0,01$), а С-реактивный белок - с коэффициентом атерогенности (КА) ($r=0,36$; $p < 0,01$). Вторым значимым фактором - длительное неконтролируемое применение глюкокортикоидов, особенно в высоких кумулятивных дозах. Наиболее выраженные нарушения липидного спектра наблюдались в подгруппе пациентов, получавших постоянную терапию ГК.

На сегодня дисфункция эндотелия, разнообразные гемодинамические нарушения, гиперпродукция прокоагулянтных медиаторов и депрессия фибринолиза рассматриваются весьма характерными проявлениями РА и других иммуновоспалительных патологий ревматического типа.

Установлено, что воспаление и коагуляционный гемостаз, наряду с иммунной системой играют ключевую роль в защите организма от потенциально патогенных и нередко и физиологических агентов. Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что хроническое неконтролируемое воспаление, имея тесные функциональные взаимосвязи с свёртывающей системой крови, демонстрирует следующую

патогенетическую активность: а) подавляет антикоагулянтную активность крови, а с другой стороны, - способствует гиперэкспрессии прокоагулянтных медиаторов (тромбин, тканевой фактор и др.), что в итоге формирует состояние гиперкоагуляции; б) способствует активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Установлено, что указанные изменения в совокупности лежат в основе патогенеза своеобразного гетерогенного патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление или «иммуотромбоз».

Вышеперечисленные данные, с одной стороны еще больше актуализируют существующие сложности в проблеме коморбидности РА и коронарогенных КВП, а с другой, - диктует необходимость постоянного контроля состояния параметров коагуляционного гемостаза у пациентов с данной коморбидностью.

У обследованных пациентов с РА I и II группы с целью комплексного анализа и оценки состояния свертывающей системы крови – коагуляционного гемостаза нами было осуществлено развернутое исследование исходных значений общепринятых гемокоагуляционных параметров на коагулометре «Минилаб 701». В этом аспекте в спектре гемокоагуляционных параметров были включены следующие показатели: фибриноген, МНО, АЧТВ, ПТВ, РФМК и ПДФ.

При комплексном анализе и оценки исходного уровня ведущих гемокоагуляционных параметров у пациентов с РА I и II группы (таблица 4.5-) было установлено наличие заметной гиперкоагуляции у пациентов I группы и присутствие в достаточной степени, выраженной гиперкоагуляции у пациентов II группы (РА с системными проявлениями), у которых патологическое отклонение гемокоагуляционных показателей статистически значимо отличалось от данных контрольной группы (таблица 4.5-).

С учетом, с одной стороны, существующих между иммунновоспалительным процессом и коагуляционным гемостазом тесных ассоциативных взаимосвязей, с другой, - способности

иммуновоспалительных реакций активизировать свертывание крови, нами был проведен поиск, направленный на выявление возможных связей между воспалением и коагуляционным гемостазом.

Таблица 4.5. - Исходный уровень параметров, характеризующих состояния коагуляционного гемостаза больных I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

Показатель	I группа (n=43)	II группа (n=59)	Контроль (n=40)	P
АЧТВ, сек	25,8±2,2	18,4±1,6 p ₁ <0,001	35,4±2,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ПТВ, сек	14,8±1,1	9,8,4±0,5 p ₁ <0,001	16,2±1,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
Фибриноген, г/л	5,0±0,3	6,8±0,4 p ₁ <0,01	3,5±0,5 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
МНО, у.е.	1,32±0,24	1,18±0,16 p ₁ <0,01	1,52±0,32 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
ПДФ, мг%	8,0±0,3	12,6±0,8 p ₁ <0,001	4,6±0,6 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
РФМК, мг%	8,8±0,4	14,5±0,6 p ₁ <0,001	5,1±0,8 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001

p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ - при сравнении с 1 группой, p₂ - при сравнении со 2 группой (post-hoc test Mann-Whitney)

Корреляционный анализ взаимосвязей между показателями коагуляционного гемостаза и лабораторными маркерами активности РА (СРБ, РФ) выявил существенные закономерности. У пациентов с высокой активностью ревматоидного процесса и повышенным титром РФ (>1:320 по латекс-тесту) обнаружены значительные патологические изменения показателей фибриногена, АЧТВ, РФМК и ПДФ. Установлены прямые корреляционные связи между уровнем СРБ и концентрациями фибриногена и РФМК (r=0,25 и r=0,31 соответственно), а также отрицательная корреляция

между СРБ и АЧТВ ($r=-0,28$). Выявленные нарушения коагуляционного гемостаза у пациентов с высокоактивными формами РА подчеркивают значимость проблемы коморбидности с коронарогенными ССО.

4.4. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности ЭКГ-х изменений у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

Всем больным в обеих исследуемых группах изначально, а также на этапе завершения исследования (а по показаниям в динамике) выполнялась запись ЭКГ в 12 ЭКГ-отведениях. В процессе поиска и идентификации ЭКГ-изменений у обследованных пациентов I и II группы самым тщательным образом было изучено и оценено состояние ЭКГ-зубцов, комплексов, и интервалов.

В процессе поиска и идентификации ЭКГ-изменений у пациентов I и II группы были выявлены многочисленные и разнообразные ЭКГ-симптомы, спектр и частота распространенности которых представлены в таблице 4.6- и на рисунке 4.6-.

Сравнительный анализ ЭКГ-параметров выявил существенные различия между группами как по частоте и распространенности изменений (с преобладанием во второй группе), так и по их диагностической и прогностической значимости. В спектре зарегистрированных ЭКГ-изменений (таблица 4.6 и рисунок 4.6) доминировали гипертрофия левого желудочка, желудочковые и суправентрикулярные (преимущественно предсердные) экстрасистолы, нарушения проводимости ветвей пучка Гиса и безболевого ишемия миокарда.

Таблица 4.6. - Спектр и распространенность идентифицированных ЭКГ-х изменений у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

ЭКГ - признак	I группа (n=43)	II группа (n=59)	p
ГЛЖ, n (%)	9 (20,9%)	46 (78,0%)	<0,001*
ГПЖ, n (%)	2 (4,6%)	9 (15,3%)	>0,05
ЖЭ I-II градации по Лауну-Вольфу, n (%)	5 (11,6%)	22 (37,3%)	<0,01
ЖЭ III-V градации по Лауну-Вольфу, n (%)	1 (2,3%)	9 (15,3%)	<0,05
Предсердные экстрасистолии, n (%)	8 (18,6%)	33 (55,9%)	<0,001
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	4 (9,3%)	11 (18,6%)	>0,05
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	1 (2,3%)	7 (11,9%)	>0,05
SV тахикардии, n (%)	1 (2,3%)	4 (6,8%)	>0,05
ЭКГ признаки острого ИМ, n (%)	0 (0,0%)	5 (8,5%)	
ЭКГ признаки ПИК, n (%)	1 (2,3%)	12 (20,3%)	<0,01
БИМ, n (%)	4 (9,3%)	25 (42,4%)	<0,001

p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера, *по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

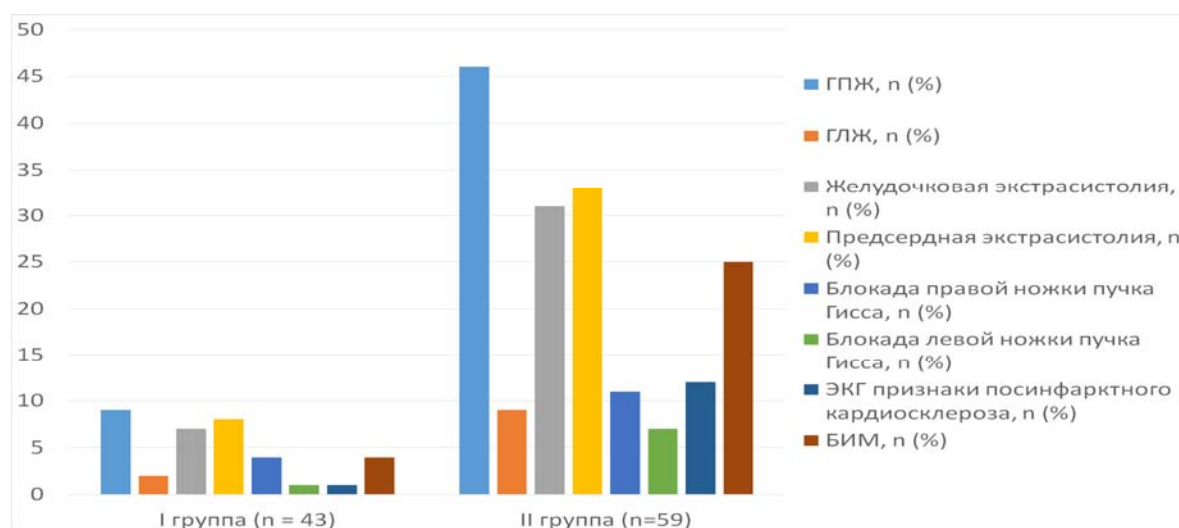


Рисунок 4.6 -. Спектр и частота встречаемости наиболее информативных ЭКГ-х симптомов у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

При электрокардиографическом обследовании пациентов обеих групп выявлены прогностически значимые, хотя и редко встречающиеся изменения (таблица 4.6 и рисунок 4.6). К наиболее важным ЭКГ-находкам относятся признаки острого ИМ, постинфарктного кардиосклероза, а также нарушения ритма в виде пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и фибрилляции предсердий.

Все идентифицированные ЭКГ-симптомы преимущественно, а в некоторых ситуациях исключительно наблюдались у пациентов II группы – РА с висцеральными проявлениями.

После всестороннего анализа и оценки ЭКГ-х изменений у пациентов I и II группы, с учетом, с одной стороны, ограниченности возможности значительной части пациентов с РА к проведениям пробы с физической нагрузкой (прежде всего велоэргометрии) из-за тяжелого суставного синдрома, а с другой, - скудности типичных симптомов коронарогенных ССО у обследованных больных, всем пациентам II группы – РА с висцеральными проявлениями проводили 24-часовую запись ЭКГ в режиме ХМТ ЭКГ.

Полученные при этом результаты в ходе сравнительного спектрального анализа и оценки идентифицированных ЭКГ-изменений при записи ЭКГ в обычном режиме и записи ЭКГ в режиме ХМТ ЭКГ у пациентов II группы представлены в таблице 4.7.

Сравнительный спектральный анализ ЭКГ-изменений у пациентов II группы (РА с системными проявлениями) показал, что при холтеровском мониторингировании значительно чаще, чем при стандартной ЭКГ, выявляются предсердные и желудочковые экстрасистолы, эпизоды безболевой ишемии миокарда, пароксизмы суправентрикулярных тахикардий (включая фибрилляцию предсердий), а также транзиторные АВ-блокады I и II степени (таблица 4.7).

Итоги данного исследования демонстрируют следующее: а) недостаточность и неспецифичность субъективных симптомов кардиоваскулярных проявлений на фоне активной клиники ревматоидного артрита; б) ключевую роль факторов риска, ассоциированных с РА, в возникновении субклинических и клинически выраженных кардиоваскулярных осложнений коронарного происхождения; в) значимый вклад этих же факторов в развитие дислипидемии с атерогенной тенденцией и активацию коагуляционного гемостаза; г) многочисленность, чрезвычайная

гетерогенность и высокая распространенность КГ-х изменений у пациентов с активным РА на фоне присутствия висцеральных проявлений заболевания.

Таблица 4.7-. - Спектр и сравнительная частота встречаемости ЭКГ-симптомов при записи ЭКГ в покое и в режиме ХМТ ЭКГ у больных РА с системными проявлениями (n=59)

Показатель	ЭКГ в покое	ХМТ ЭКГ	p
ЖЭ I–II градации по Лауну-Вольфу, n (%)	22 (37,3%)	28 (47,5%)	>0,05
ЖЭ III–IV градации по Лауну-Вольфу, n (%)	9 (15,3%)	14 (23,7%)	>0,05*
Предсердные экстрасистолы, n (%)	33 (55,9%)	38 (64,4%)	>0,05
ТП мерцательной аритмии, n(%)	5 (8,5%)	9 (15,3%)	>0,05**
ТП SV тахикардии, n (%)	4 (6,8%)	8 (13,6%)	>0,05**
Транзиторные АВ-блокады I-II степени, n (%)	3 (5,1%)	7 (11,9%)	>0,05**
Эпизоды БИМ, n (%)	25 (42,4%)	38 (64,4%)	<0,05

Примечание: ЖЭ - ЖЭ-желудочковые экстрасистолы; АВ-блокады – атриовентрикулярные блокады; SV тахикардии – суправентрикулярные тахикардии; ТП – транзиторный пароксизм. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера)

4.5. Анализ и оценка особенностей структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЭхоКГ-х субклинических и клинический манифестных симптомов, свидетельствующих о структурно-функциональном ремоделирование ЛОС у пациентов I и II группы

В современной практической кардиологии измерение толщины КИМ и индекса жесткости в, которой, наряду с толщиной КИМ считается субклиническим симптомом АС, позволили в значительной степени улучшить стратификацию суммарного КВР.

В контексте высокой прогностической значимости ранней диагностики субклинических проявлений атеросклероза, таких как утолщение КИМ и локальная ригидность артериальных сосудов, всем пациентам из первой и второй группы проводилось ангиосканирование (дуплексное УЗИ) сонных артерий с использованием стандартных протоколов [11,23]. При этом толщина КИМ менее 0,9 мм была классифицирована как физиологическая норма, что соответствует выводам других исследований в данной области,

значение толщины КИМ от 0,9 до 1,2 мм, как субклинический АС, а когда значение толщины КИМ превышало 1,2 мм, данное состояние расценивали как состояние, свидетельствующее о наличии АТБ у пациента. Результаты, которые были получены у пациентов I и II группы в ходе дуплексного сканирования сонных артерий представлены на рисунках 4.7- и 4.8.

Данные, представленные на рисунках 4.7- и 4.8- свидетельствуют о том, что увеличение толщина КИМ имело место у значительной части пациентов 1 группы (РА без висцеральных проявлений) – у 46,4%, число больных из 2 группы (РА с висцеральными проявлениями) достигало более 86,5%.

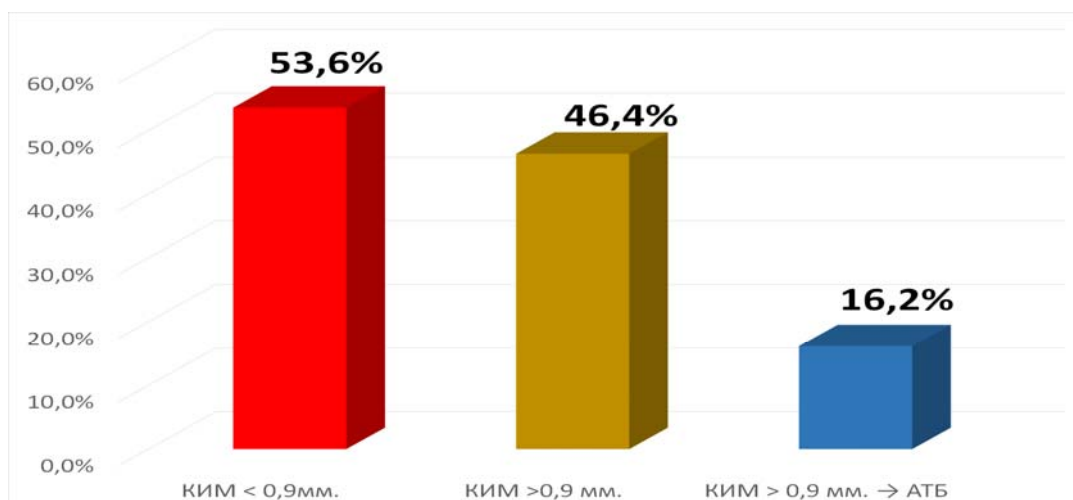


Рисунок 4.7.- Результаты, полученные при измерении толщины КИМ сонных артерий у пациентов I группы (РА без системных проявлений, n=43)

При проведении дуплексного сканирования каротидных артерий с анализом их структурно-функционального состояния и определением параметров КИМ в диапазоне 0,9-1,2 мм были обнаружены значимые межгрупповые различия (рисунок 4.8). Анализ данных пациентов первой группы (РА без висцеральных проявлений) продемонстрировал следующее распределение: у более половины обследованных (52%) значения толщины КИМ находились в референсном интервале, в то время как у примерно пятой части пациентов (19%) наблюдалась АТБ с увеличением толщины КИМ, превышающим 1,9 мм. Отдельный интерес представляет подгруппа

пациентов (11%), у которых были выявлены изолированные атеросклеротические бляшки при отсутствии утолщения комплекса интима-медиа.

Анализ данных второй группы пациентов (РА с висцеральными проявлениями) выявил существенно более высокую частоту патологических изменений сосудистой стенки. Так, подавляющее большинство обследованных (88%) демонстрировали увеличенные значения толщины КИМ, при этом у значительной части пациентов (66%) данные изменения сопровождались формированием атеросклеротических бляшек. Лишь у небольшой доли пациентов этой группы (12%) толщина КИМ оставалась в пределах референсных значений, не превышая 0,9 мм.

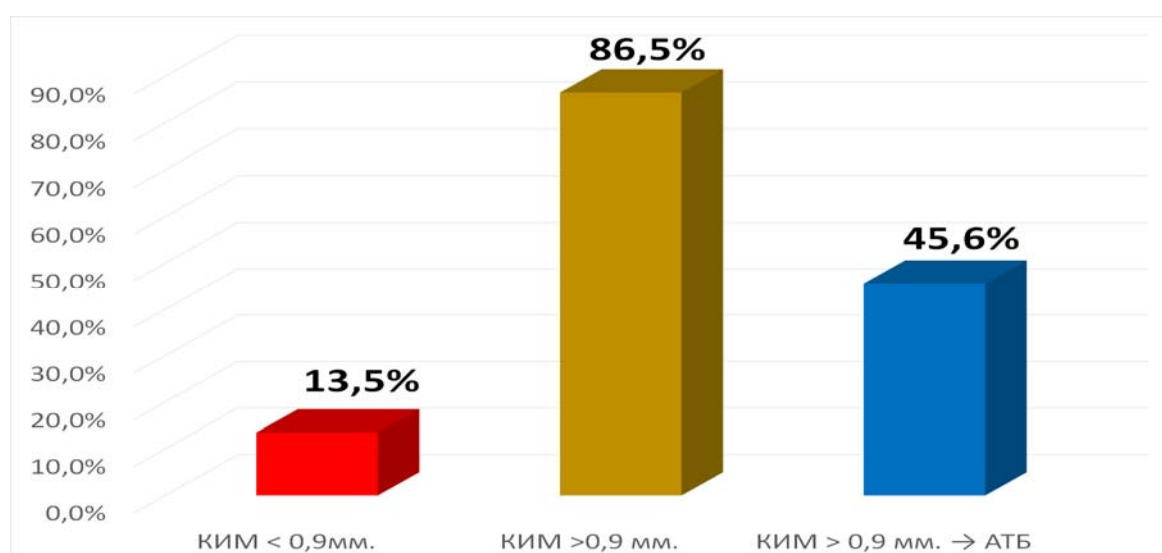


Рисунок 4.8. - Результаты, полученные при измерении толщины КИМ сонных артерий у пациентов II группы (РА с системными проявлениями, n=59)

В свете воспалительной теории АС, данные полученные в последние годы свидетельствуют об активной роли иммуновоспалительных реакции в патогенезе, не только АС, но и его осложнений, Полученные в рамках нашего исследования результаты подтверждают данные, изложенные в литературе. Мы выявили прямые корреляционные связи между толщиной КИМ и такими показателями воспалительного процесса, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) с коэффициентом корреляции $r=0.3$ и

значимостью $p < 0.01$, уровень С-реактивного белка с коэффициентом $r = 0.4$ и значимостью $p < 0.01$, а также уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) с коэффициентом $r = 0.5$ и значимостью $p < 0.01$.

В современной практической кардиологии одним из своеобразных и вместо с тем прогностический важным и не зависимым сосудистым маркером, свидетельствующим о присутствии высокого риска развития фатальных ССО коронарогенного генеза, считается увеличение жесткости, которая является отражением локальной ригидности сосудистого русла.

Развитие артериальной ригидности является мультифакторным патологическим состоянием, в развитие которого при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля ключевую роль играет персистирующий хронический иммуновоспалительный процесс.

С целью определения и оценки индекса жесткости- у пациентов I и II группы нами было применено общепринятая методика с помощью которой вычисляется степень жесткости артериальных сосудов.

Результаты исследования показали наличие статистически значимого увеличения толщины КИМ и индекса жёсткости β ОСА ($3,8 \pm 0,4$ и $6,3 \pm 0,6$ соответственно; $p < 0,05-0,01$). У больных I и II групп, независимо от отсутствия или присутствия висцеральных проявлений РА (таблица 4.8-).

Однако наиболее значительные патологические изменения в толщине КИМ и в индексе жёсткости β артерий были обнаружены у пациентов второй группы, которые страдают ревматоидным артритом с системными проявлениями.

В целом, данные представленные в таблице 4.8- демонстрируют следующее: а) увеличение толщины КИМ и повышение показателей индекса жёсткости β ОСА свидетельствуют о адаптированном ремоделирование функционального состояния ОСА и одновременно являются субклиническими симптомами АС у пациентов с высокоактивными формами РА; б) самые высокие значения показателей, характеризующих степень увеличения толщины КИМ и показателей индекса жёсткости β ОСА

наблюдались у пациентов серопозитивным (как по РФ, так по АЦЦП) и высокоактивным РА. О чем свидетельствуют наличие положительной корреляционной взаимосвязи: а) между АЦЦП, СРБ и величиной индекса жёсткости β ОСА (соответственно: $r=0,4$; $r=0,6$; $p<0,05-0,01$); б) между ИЛ-6, РФ и значением толщины КИМ (соответственно: $r=0,4$; $r=0,6$; $p<0,05-0,01$).

Таблица 4.8. - Сравнительный анализ и оценка значений показателя индекса жесткости- и толщины КИМ у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

Показатель	I группа (n=43)	II группа (n=59)	Контроль (n=40)	p
Диаметр ОСА, мм	6,3±0,4	7,1±0,5 $p_1<0,001$	5,8±0,06 $p_1<0,01$ $p_2<0,001$	<0,001
Толщина КИМ, мм	0,84±0,07	0,96±0,08 $p_1<0,001$	0,68±0,03 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	<0,001
Индекс жёсткости β , усл. ед	3,9±0,06	6,6±0,08 $p_1<0,001$	3,5±0,3 $p_1<0,01$ $p_2<0,001$	<0,001

Примечание: ОСА – общая сонная артерия. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p_1 - при сравнении с 1 группой, p_2 - при сравнении со 2 группой (post-hoc test Mann-Whitney)

Эхокардиография (ЭхоКГ) сохраняет свои лидирующие позиции среди инструментальных методов диагностики в клинической кардиологии, являясь незаменимым методом визуализации для детального исследования процессов адаптивного ремоделирования сердечных структур. Данный метод предоставляет уникальные возможности для комплексной оценки морфофункциональных изменений различных камер сердца в условиях реальной клинической практики.

В современной медицинской концепции адаптивное патологическое ремоделирование левых отделов сердца рассматривается как индикатор структурно-геометрических изменений левого желудочка и предсердия. Различные типы гипертрофии и дилатации ЛОС выступают ключевыми факторами этих изменений, приводя к сферизации левых отделов. Этот процесс существенно снижает эффективность систолической и

диастолической функций левого желудочка, повышая вероятность развития сердечной недостаточности и сопутствующих кардиоваскулярных патологий.

В рамках исследования выполнялась ЭхоКГ у 102 пациентов с РА. Исследование фокусировалось на оценке структурно-функционального состояния ЛОС в обеих группах наблюдения. Методология включала комплексный анализ ряда ключевых параметров: определялись как линейные показатели (конечный диастолический и систолический размеры), так и волюметрические характеристики (конечный диастолический и систолический объемы). Также внимание уделялось оценке массы миокарда ЛЖ и геометрических параметров ЛОС, включая индекс сферичности и относительную толщину стенок. Дополнительно анализировались показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики (УО, СИ, МОК), а также проводилась оценка систолической и диастолической функций ЛЖ.

В то время как клинические проявления коронарогенных кардиоваскулярных поражений (КВП) у больных с РА изучены довольно подробно, вопросы, связанные с субклиническими симптомами КВП в контексте РА и других иммуновоспалительных ревматических патологий, остаются недостаточно освещёнными. Эта область требует дополнительного исследования для более полного понимания механизмов развития. Поскольку в настоящее время не вызывает никаких сомнений, что эти симптомы (субклинические) у пациентов с активными формами РА, особенно на фоне коморбитности РА и КВП обладают наиболее значимыми рейтингами в оценке тяжести, прогноза, исходов и профилактики ССО у пациентов с РА.

В рамках первого этапа глубокого эхокардиографического анализа, оценивая структурно-функциональное состояние левого отдела сердца (ЛОС) у пациентов первой и второй групп, мы сосредоточились на активном выявлении и идентификации субклинических эхокардиографических (ЭхоКГ) симптомов. Процесс включал спектральный анализ и оценку их распространенности, учитывая важность этих симптомов как в прогностическом, так и в диагностическом аспектах. Этот подход позволил

нам обогатить понимание ранних этапов кардиологических изменений у пациентов с ревматоидным артритом (таблица 4.9-, рисунок 4.9-)

Таблица 4.9-. Идентифицированные субклинических ЭхоКГ-х симптомов и частота их встречаемости у больных I и II групп (РА без и с системными проявлениями)

Показатель	I (n=43)	II (n=59)	p
АП, n (%)	7 (16,3%)	26 (44,1%)	<0,01
Фиброз структуры АК, n (%)	4 (9,3%)	12 (20,3%)	>0,05*
Фиброз структуры МК, n (%)	5 (11,6%)	14 (23,7%)	>0,05*
ГНКПС, n (%)	9 (20,9%)	24 (40,7%)	<0,05
ГЗКПС, n (%)	2 (4,7%)	5 (8,5%)?	>0,05*
ГЛЖ, n (%)	10 (23,3%)	48 (81,4%)	<0,001
ГПЖ, n (%)	2 (4,7%)	8 (13,6%)	>0,05*
ДДЛЖ, n (%)	8 (18,6%)	30 (50,8%)	<0,01
Расширение и уплотнение аорты, n (%)	6 (14,0%)	49 (83,1%)	<0,01

Примечание: АК-аортальный клапан; МК-митральный клапан; ГНКПС и ГЗКПС-гемодинамический незначимые и значимые клапанные пороки сердца. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса, *по точному критерию Фишера)

Полученные данные показывают следующее: а) субклинические ЭхоКГ-е симптомы у пациентов I и II группы отличаются достаточной гетерогенностью и высокой распространенностью, особенно у пациентов 2 группы (РА с висцеральными проявлениями); б) наиболее часто встречающимися субклиническими симптомами на эхокардиограмме, которые отображают ключевые аспекты и характеристики формирования адаптивного структурно-функционального ремоделирования ЛОС при совместном наличии РА и КВП, были: ГЛЖ, ГПЖ, ГЛП, ДДЛЖ, фиброз структуры аортального и митрального клапанов, уплотнение и расширение аорты, гемодинамический незначимые клапанные пороки сердца, функциональные митральные, аортальные и трикуспидальные регургитации; в) все идентифицированные субклинические ЭхоКГ –симптомы в широком

спектральном плане и с высокой частотой наблюдались у пациентов II группы – РА с висцеральными проявлениями (таблица 4.9- и рисунок 4.9-).

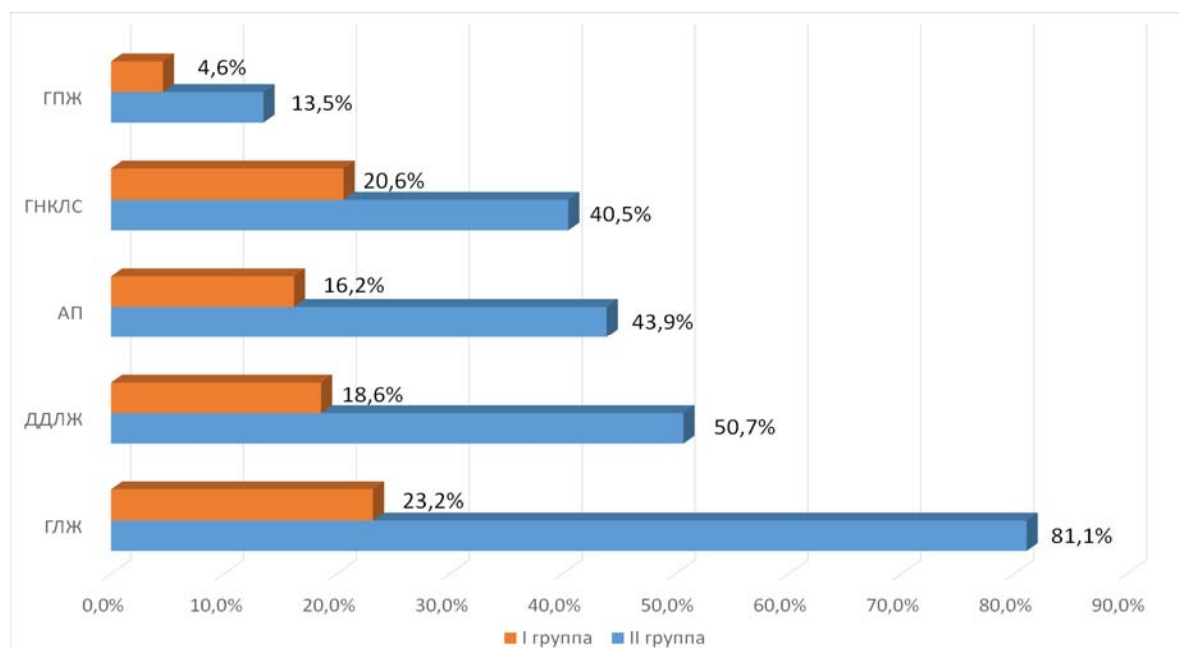


Рисунок 4.9 –. Идентифицированные субклинических ЭхоКГ-х симптомов и частота их встречаемости у больных I и II групп (РА без и с системными проявлениями).

После всестороннего сравнительного анализа и оценки распространенности субклинических ЭхоКГ-х симптомов, патогенетический связанных со структурно-функциональным ремоделированием ЛОС у больных обеих группы, нами был осуществлен активный поиск клинически манифестных ЭхоКГ-х симптомов КВП (таблица 4.10).

Комплексный эхокардиографический анализ пациентов обеих групп выявил существенные различия в характере и распространенности кардиоваскулярных поражений (КВП). При детальном спектральном анализе и оценке частоты встречаемости симптомов были установлены два ключевых наблюдения. Во-первых, эхокардиографические проявления КВП, как манифестные, так и субклинические, характеризовались значительной вариабельностью не только в спектральном отношении, но и с точки зрения их прогностической значимости при оценке степени тяжести кардиоваскулярных поражений на фоне РА. Во-вторых, обращает на себя

внимание тот факт, что преобладающее большинство выявленных клинически манифестных эхокардиографических симптомов КВП регистрировалось у пациентов второй группы, характеризующейся наличием системных проявлений ревматоидного артрита (таблица 4.10).

Проведено исследование структурно-функционального состояния ЛОС у пациентов обеих групп РА (с системными проявлениями и без них) с применением комплексной оценки общепринятых морфофункциональных параметров (таблица 4.11). Особое внимание уделено выявлению особенностей и патогенетических механизмов адаптивного ремоделирования ЛОС, имеющих ключевое значение в клинической кардиологии.

Таблица 4.10-. Идентифицированное клинически манифестных ЭхоКГ-х симптомов КВП и частота их встречаемости у больных I и II групп (РА без и с системными проявлениями)

Показатель	I (n=43)	II (n=59)	p
ХСН на фоне СДЛЖ, n (%)	2 (4,7%)	12 (20,3%)	<0,05
ХСН на фоне ДДЛЖ, n (%)	0 (0,0%)	4 (6,8%)	>0,05
Правожелудочковая недостаточность, n (%)	1 (2,3%)	4 (6,8%)	
Недостаточность митрального клапана, n (%)	2 (4,7%)	5 (8,5%)	
Относительная недостаточность митрального клапана, n (%)	0 (0,0%)	3 (5,1%)	
Митральный стеноз, n (%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)	>0,05
Недостаточность аортального клапана, n (%)	0 (0,0%)	3 (5,1%)	
Относительная недостаточность ТКК, n (%)	1 (2,3%)	4 (6,8%)	

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ТКК – трикуспидальный клапан. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Анализ выявил статистически значимые различия между группами. У пациентов второй группы обнаружено достоверное ($p<0,05-0,01$) увеличение линейных и объемных морфофункциональных параметров ЛОС как в систолу, так и в диастолу, а также утолщение стенок ЛЖ ($p<0,05-0,001$). В первой группе патологические изменения морфофункциональных параметров ЛОС были менее выражены, однако показатели гипертрофии

левого желудочка (ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС) достоверно отличались от контрольной группы.

По современным представлениям постепенная трансформация из физиологической эллипсоидной модели ЛОС в сферическую модель является общепризнанным предиктором, свидетельствующих о развитии в неотдалённых сроках клинических манифестных симптомов поражения миокарда. В целом сферическая модель ЛОС создает серьезные предпосылки для развития высоко неблагоприятных коронарогенных ССО, которые в большинстве случаев приводят к фатальным исходам.

При анализе морфофункциональных параметров ЛОС особое внимание уделено показателям, характеризующим развитие сферической модели - ИСЛЖ и ИСПП. У пациентов второй группы выявлено статистически значимое увеличение этих индексов, тогда как в первой группе существенных изменений не обнаружено (таблица 4.11).

Установлена прямая корреляционная связь между ИСЛЖ и титром АЦЦП ($r=0,51$; $p<0,01$), а также концентрацией СРБ ($r=0,42$; $p<0,05$), что указывает на значимую роль иммуновоспалительных реакций при РА в процессе сферизации левых отделов сердца.

Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению вопросов, связанных с структурно-функциональным ремоделированием ЛОС свидетельствуют о том, что в современной практической кардиологии наличие ГЛЖ является самостоятельным ФР развития ССО с высоким прогностическим рейтингом. В этом аспекте многие исследователи сошлись во мнения, что ГЛЖ, с одной стороны, создает серьезные предпосылки для прогрессирования кардиоваскулярного континуума на фоне ИБС и АГ, а с другой, - служит патогенетическим фоном, который способствует многократному увеличению риска развития коронарогенных ССО, чаще всего с фатальными исходами.

Таблица 4.11-. Результаты исследования значений морфофункциональных параметров, характеризующих состояния ЛОС у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями, n=102)

Показатель	I группа (n=43)	II группа (n=59)	Группа контроля (n=40)	p
КДР, см	4,8±0,04	5,4±0,06 p ₁ <0,001	4,32±0,04 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
КДО, мл	114,3±9,3	140,4±12,6 p ₁ <0,001	104,6±7,5 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
КСО, мл	41,4±3,2	44,6±3,8 p ₁ <0,01	39,7±2,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	<0,001
ОТ МЖП, (д), см	1,48±0,05	1,77±0,06 p ₁ <0,001	1,21±0,02 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
ОТ ЗСЛЖ (д), см	1,58±0,06	1,84±0,08 p ₁ <0,001	1,32±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
КСМС, дин/см ²	72,5±6,8	74,4±6,4	71,8±6,6	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	116,8±9,4	138,6±12,4 p ₁ <0,001	98,6±8,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
ИСЛП	0,76±0,03	0,89±0,08 p ₁ <0,001	0,62±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ИСЛЖ	0,70±0,06	0,88±0,08 p ₁ <0,001	0,58±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ФВ, %	64,6±5,2	53,2±4,4 p ₁ <0,001	66,3±5,4 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: ОСА – общая сонная артерия. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ - при сравнении с 1 группой, p₂ - при сравнении со 2 группой (post-hoc test Mann-Whitney)

В целом, если охарактеризовать феномен ГЛЖ как одного из компонентов кардиоваскулярного континуума, многие исследователи сошлись во мнения о неоднородности ГЛЖ, с одной стороны, в этиопатогенетических аспектах, а с другой, - его вклад в формирование суммарного риска развития ССО.

Учитывая значительную роль ГЛЖ в общем КВР, мы провели комплексный анализ морфофункциональных параметров ЛОС у больных обеих групп. В данном исследовании были определены следующие цели: а) оценить частоту встречаемости ГЛЖ среди пациентов изучаемых групп; б) исследовать разнообразие форм ГЛЖ у пациентов с РА (n=102).

Для характеристики вариантов гипертрофии левого желудочка и особенностей ремоделирования ЛОС проведена оценка относительной толщины стенок левого желудочка ($ОТС = \frac{ТМЖП + ТЗСЛЖ}{КДР}$). В соответствии с актуальными рекомендациями, диагностика типов ГЛЖ основывалась на следующих критериях (рисунки 4.10 и 4.11): концентрическая гипертрофия определялась при $ОТС > 0,45$ в сочетании с повышенным ИММЛЖ, эксцентрическая - при $ОТС < 0,45$ также с повышенным ИММЛЖ.

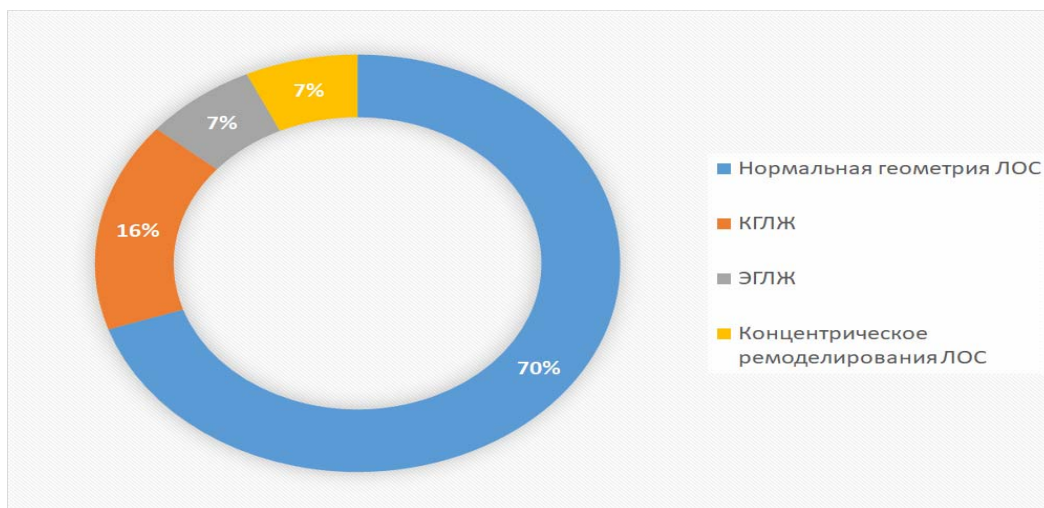


Рисунок 4.10. - Типы структурно-геометрического ремоделирования ЛОС у больных I группы

На рисунках 4.10 и 4.11 отображены результаты, которые подчеркивают следующие аспекты: а) для большинства больных из первой группы, страдающих ревматоидным артритом без висцеральных проявлений, характерна нормальная структурно-функциональная геометрия левого отдела сердца — это состояние встречается у 54,2% обследуемых. При этом, среди больных второй группы, у которых РА сопровождается висцеральными проявлениями, лишь у 6,4% отмечена нормальная геометрия ЛОС; б) доля

пациентов, у которых обнаружены концентрическая и эксцентрическая гипертрофии левого желудочка в первой и второй группах, составила соответственно 16 - 7 и 20 - 48% (рисунки 4.10- и 4.11-).

Известно, что в оценке функционального состояния миокарда ЛЖ одним из важнейших и вместе с тем, одним из высокоинформативных ЭхоКГ-х показателей является оценка состояния ФВ (%) ЛЖ. При сравнительном анализе и оценки состояния систолической функции (ЛЖ с учетом уровня ФВ ЛЖ) у пациентов I и II группы было установлено следующее: а) у пациентов I группы наличие СДЛЖ имело место лишь у 2 больных (4,6%); б) во II группе больных с РА и наличием системных проявлений заболевания диагностика систолической дисфункции левого желудочка (была подтверждена у значительного числа обследованных. В завершающем этапе изучения структурных и функциональных характеристик ЛОС у больных обеих групп, был выполнен детальный анализ стандартных показателей, которые отображают особенности диастолического потока через митральный клапан. (ТМДП) (таблица 4.12-).

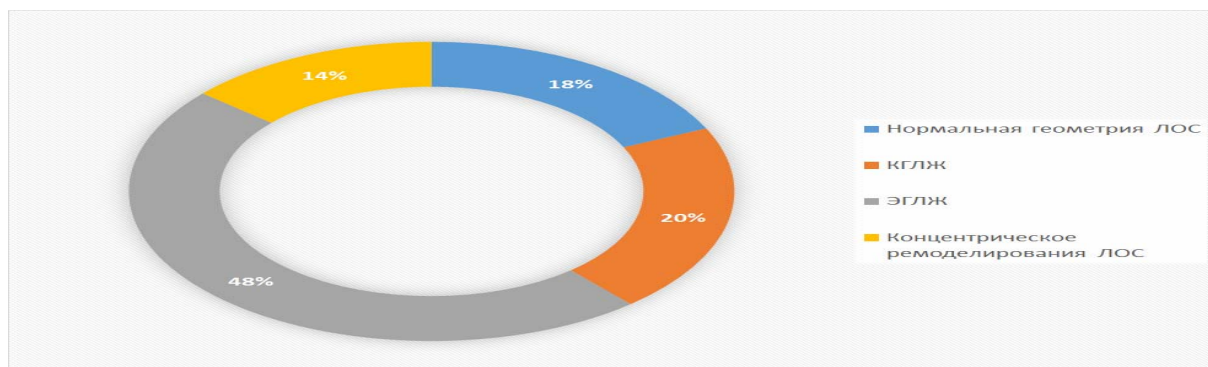


Рисунок 4.11. - Типы структурно-геометрического ремоделирования ЛОС у больных II группы

Данные, собранные в рамках интегрированного исследования установленных критериев, определяющих диастолическую функцию митрального клапана у наблюдаемых больных, подтверждают различия в характере функциональных нарушений ТМДП, особенно заметные у больных второй группы, страдающих ревматоидным артритом с

висцеральными проявлениями (таблица 4.12): а) диастолическая дисфункция первого типа — замедленная релаксация, проявляющаяся через статистически значимые изменения параметров ТМДП, таких как скорости Е, А, время задержки DT и соотношение Е/А в сравнении с контрольной группой, была зафиксирована у ограниченного числа пациентов из первой группы, в то время как у значительной части пациентов второй группы (36%) наблюдался этот тип дисфункции; б) общий анализ пациентов второй группы выявил сложные мультифакторные изменения на фоне разнообразных кардиоваскулярных нарушений, как ишемических, так и неишемических. В итоге, в отличие от пациентов первой группы, у больных второй группы постепенно проявляются другие формы диастолической дисфункции, включая псевдонормальный (25,4%) и рестриктивный (16,9%) типы (таблица 4.12).

Таблица 4.12. – Состояние параметров, характеризующих структуры ТМДП левого желудочка у больных II группы (РА с системными проявлениями, n=59)

Показатель	Группа контроля	II-а группа (n=34)	II-б группа (n=15)	II-в группа (n=10)	p
Скорость Е, м/с	0,82±0,04	0,62±0,05	0,94±0,06	1,12±0,08	<0,001
Скорость А, м/с	0,58±0,02	0,73±0,05	0,63±0,04	0,40±0,02	<0,001
Е/А, у.е.	1,4±0,02	0,9±0,03	1,5±0,04	2,7±0,08	<0,001
ВИР (IVRT), м/с	65,08±1,04	97,06±0,8	80,4±1,07	57,6±4,4	<0,001
ВЗРДН (DT), мс	189,6±2,42	230,8±18,4	190,4±16,4	144,8±12,8	<0,001
КДД ЛЖ (мм.рт.ст.)	9,42±0,32	12,6±0,8	15,6±0,09	17,8±0,04	<0,001

Примечание: ВИР – время изоволюмического расслабления, ВЗРДН – время замедления раннего диастолического наполнения, КДД – конечное диастолическое давление. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса)

Таким образом, данные, полученные в результате тщательного изучения структурно-функциональных аспектов ЛОС у наблюдаемых больных, показывают разнообразие и сложность изменений, обобщая следующее: а) у больных с активной стадией РА, особенно при наличии висцеральных проявлений патологии, часто встречаются как

субклинические, так и клинически выраженные признаки на эхокардиограмме, что указывает на неоднородность и многоаспектность процессов ремоделирования ЛОС; б) кумулятивный и взаимоусиливающий эффект хронического иммуновоспалительного процесса, традиционных и «РА-ассоциированных» ФР развития ССО, свидетельствуют о том, что адаптивное ремоделирование ЛОС у пациентов с высокоактивными формами РА является многофакторным и постоянно прогрессирующим патологическим процессом; в) у больных активным РА с висцеральными проявлениями на фоне присутствия многочисленных кардиоваскулярных нарушений, как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов многократно нарастают патогенетические механизмы, лежащих в основе адаптивного ремоделирования ЛОС; г) системный иммуновоспалительный ревматоидный процесс, и так называемые «РА-ассоциированные» ФР развития ССО, а также наличие висцеральных проявлений РА, обладающие высокими прогностическими рейтингами, в оценки тяжести и исходов заболевания (в рамках «Мальма-критериев») вносят существенный вклад в атерогенез, активацию коагуляционного гемостаза и структурно-функционального ремоделирования ЛОС в целом.

Глава 5. Комплексная оценка динамики клинико-лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих активность и тяжесть РА и состояния КВС у больных РА с системными проявлениями на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии T2T

5.1. Анализ и оценка эффективного влияния комбинированного применения препаратов симптоматического ряда, метотрексата (перорально и парентерально) в сочетании с этанерсептом в интенсивном режиме – в рамках стратегии T2T у больных активным развернутым РА с системными проявлениями

При исследовании иммунологического профиля пациентов с РА и висцеральными проявлениями в контексте наличия кардиоваскулярных поражений (КВП) были выявлены существенные отклонения от контрольной группы. Установлено статистически значимое ($p < 0,05-0,01$) изменение базовых показателей воспалительного процесса, включая провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, ИЛ-6), С-реактивный белок, а также маркеры клеточного (субпопуляции Т-лимфоцитов CD4+, соотношение CD4+/CD8+, В-лимфоциты CD20) и гуморального иммунитета.

Комплексный сравнительный анализ выявил особую закономерность: максимально выраженные и статистически достоверные отклонения всех исследуемых иммунологических параметров (представленных в таблице 5.1) регистрировались у пациентов с системными проявлениями заболевания, у которых одновременно наблюдались множественные кардиоваскулярные нарушения как коронарного, так и некоронарного происхождения. Данная категория пациентов демонстрировала значительные изменения как в концентрации воспалительных маркеров (ФНО- α , ИЛ-6, СРБ), так и в показателях клеточного (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD20+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) звеньев иммунитета.

В целом, данные, которые были получены у больных РА в сочетании с многочисленными субклиническими и клинически манифестными кардиоваскулярными нарушениями в процессе комплексного анализа и оценки многочисленных иммунологических параметров (таблица 5.1.-) свидетельствуют о том, что присоединение многочисленных КВП в клинический сценарий РА по всей вероятности потенцирует степень иммунологических нарушений у пациентов данной коморбидности.

Таблица 5.1. – Исходное состояние уровня ФНО-а, ИЛ-6, СРБ и параметров клеточного и гуморального иммунитета у больных РА с системными проявлениями? (РА без и с системными проявлениями) (Ме 25q; 75q)

Показатель	I группа (РА без системных проявлений без КВП, n=43)	II группа (РА с системными проявлениями и КВП, n=59)	p
ФНО-а, пг/мл	4,6 [4,0; 5,8]	7,2 [5,2; 8,9]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	5,3 [3,9; 6,5]	8,1 [6,4; 9,2]	<0,001
СРБ	16,0 [8,5; 30,0]	30,0 [10,5; 40,0]	<0,001
CD4+, %	39,8 [33,4; 48,2]	48,4 [36,3; 56,8]	<0,01
CD8+, %	29,7 [21,4; 25,5]	38,3 [30,6;44,2]	<0,01
CD4+/CD8+	1,3 [0,9;1,8]	1,2 [1,0;1,7]	>0,05
CD20+, %	39,8 [29,9; 49,3]	51,2 [36,9; 59,4]	<0,001
IgA,	156,5 [134,8; 168,6]	173,8[144,5; 192,6]	<0,001
IgM,	47,2 [36,8; 56,3]	64,4 [48,3; 73,8]	<0,001
IgG,	1534,8 [1488,4; 1569,8]	1588,6 [1546,5; 1634,3]	<0,001

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

Во второй группе было 59 пациентов с РА, проявляющимся в системных формах. Анализ показал, что типичные характеристики для этой категории больных включали: а) серопозитивность (по показателям РФ и анти-ЦЦП антител), высокий уровень активности воспаления (DAS28 более

5,1-) и длительный период развития заболевания (более пяти лет) у большинства исследуемых пациентов; б) подавляющее большинство этих больных достаточно продолжительное время (>2 лет) принимали НПВП и ГК в постоянном режиме, без приема БПВП и находились преимущественно под наблюдением семейных врачей.

В рамках исследования группа пациентов (n=59) с системными проявлениями РА получала интенсивную противовоспалительную терапию согласно стратегии T2T. Терапевтический комплекс включал три основных компонента: симптоматические препараты (НПВП, ГК), базисные противовоспалительные препараты (метотрексат в пероральной и парентеральной формах - МТЖ), а также по показаниям - генно-инженерный биологический препарат этанерцепт (ЭТЦ, Altebrel, Иран).

После выписки из стационара все обследованные пациенты находились под тщательным амбулаторным наблюдением автора данной работы.

В процессе оценки эффективности противовоспалительной терапии и контроля достижения низкой активности заболевания или ремиссии у пациентов с системными проявлениями РА был использован комплексный диагностический подход, включающий четыре основных компонента. Применялись традиционные клиничко-лабораторные маркеры активности РА (утренняя скованность, ВАШ, число воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, СРБ, серомукоид), расширенная иммунологическая оценка (уровни IL-6, ФНО-α, показатели клеточного и гуморального иммунитета - CD4+, CD8+, иммуноглобулины А, М, G), валидированные международные индексы активности заболевания (DAS28, SDAI, PBA), а также критерии эффективности терапии ACR 20/50/70%.

В ходе проведения активного контролируемого противовоспалительного лечения, осуществляемого согласно стратегии T2T для пациентов с РА и системными проявлениями, все ранее упомянутые показатели были детально исследованы. Показатели изучались исходно до

начала лечения, а затем повторно через каждые 3 месяца на протяжении 1 года.

Для детального мониторинга и точной оценки результатов комплексного активного мониторинга противовоспалительного лечения у пациентов с высокоактивной формой заболевания и наличием его системных проявлений были установлены первичные и вторичные "конечные точки". Эти критерии ориентированы на подтверждение достижения основной цели лечения по стратегии T2T — наступления состояния НАЗ или ремиссии.

Эффективность комплексной противовоспалительной терапии оценивалась по достижению первичных и вторичных конечных точек исследования. В качестве первичных конечных точек были определены два ключевых параметра: достижение 20-процентного улучшения по критериям ACR и достижение низкой активности заболевания согласно индексу DAS28. Оценка вторичных конечных точек проводилась через год от момента начала применения активной противовоспалительной терапии и включала более строгие критерии: достижение 70-процентного улучшения по шкале ACR и наступление клинической ремиссии по индексу DAS28.

Для обеспечения анальгетического и противовоспалительного эффекта у всех пациентов с ревматоидным артритом и системными проявлениями (n=59), было предписано лечение препаратами из группы НПВП (с учетом анамнестических данных о приеме препаратов данной категории) (рисунок 5.1). Режим приема и суточные дозы НПВП в динамике были регулярно откорректированы в зависимости от степени эффективности препаратов базисного ряда, вплоть до их полной отмены.

Перед первой госпитализацией и на стадии включения в исследование, 59 пациентов с активным развернутым РА и системными проявлениями уже регулярно принимали НПВП. Исходя из анамнеза, на начальном этапе активного лечения, всем участникам было рекомендовано ежедневное применение НПВП, включая указание спектра препаратов, их суточных

дозировок и процентного соотношения пациентов, принимающих каждый конкретный препарат из этой группы (рисунок 5.1).

В исследовании применение глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с системными проявлениями РА характеризовалось строго регламентированным подходом. Анализ терапевтических схем показал, что более половины пациентов (55,8%) нуждались в ГК-терапии, при этом их назначение осуществлялось с учетом жестких ограничений протокола исследования. Применение ГК осуществлялось по нескольким направлениям:

- В качестве системной терапии использовались дозы, не превышающие 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон
- Локальная терапия в виде внутрисуставных инъекций (дипроспан, кеналог) проводилась у 19 пациентов
- Бридж-терапия метипредом (4-8 мг/сутки) применялась у 23,7% больных

Особого внимания заслуживает тот факт, что пациенты, получавшие системные ГК (слидерон или метипред до 10 мг/сутки), составившие 55,8% от общего числа, продолжали терапию до достижения низкой активности заболевания или ремиссии, что было зафиксировано через трехмесячный период от начала активного лечения.

В целом в процессе активной контролируемой противовоспалительной терапии прием как НПВП, так и ГК в зависимости от эффективности лечения и достижения конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссии подвергался соответствующей коррекции, вплоть до их полной отмены.

Согласно протоколу настоящего исследования, который был построен с учетом стратегии T2T, всем обследованным больным РА с системными проявлениями (n=59) в качестве первичного БПВП применялся Метотрексат внутрь либо в инъекциях, что зависело от уровня активности патологии. Больным с умеренной активностью РА данный препарат назначался в таблетированной форме, а больным высокой активностью РА метотрексат вводился подкожно еженедельно. Исходная еженедельная дозировка как МТ,

так и МТЖ составляла 7,5 мг. В последующем с учетом переносимости препаратов нами было осуществлено достаточно быстрая (каждые 7-10 дней) эскалация дозы препаратов до 20-25 мг/нед. В протоколе лечения для снижения риска побочных эффектов метотрексата предусмотрено применение фолиевой кислоты. Все пациенты получали фолиевую кислоту в дозировке 5 мг еженедельно, причем прием осуществлялся через сутки после введения метотрексата (как в пероральной, так и в инъекционной форме). Данная схема назначения фолиевой кислоты соответствует современным терапевтическим рекомендациям по оптимизации лечения метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом.

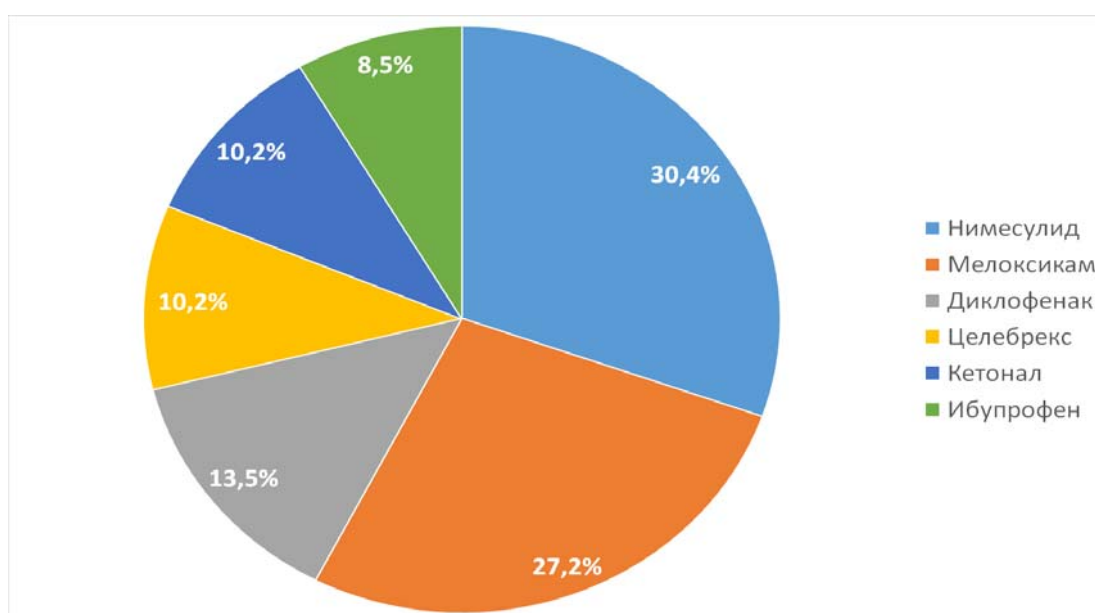


Рисунок 5.1- Спектр НПВП и частота (%) их назначении больным РА с системными проявлениями (n=59) в начале активной противовоспалительной терапии

Одним из основных принципов в стратегии T2T является тщательный мониторинг эффективности/переносимости, проводимой комплексной противовоспалительной терапии и пересмотр, и соответствующая ее коррекция в зависимости от ответа на лечение.

Оценка терапевтической эффективности была проведена через три месяца лечения в когорте пациентов (n=59) с высокоактивными формами РА. В результате анализа клинических исходов, основанного на достижении НАЗ

или ремиссии, была осуществлена стратификация участников исследования. В первую группу вошел 21 пациент, у которых применение комплексного лечебного подхода, включавшего сочетание симптоматической терапии с монотерапией метотрексатом или МТ/МТЖ, позволило достичь целевых показателей НАЗ или ремиссии. Эти пациенты продолжили получать установленный режим лечения с постепенным снижением дозировок НПВП и ГК. Во вторую группу вошли 38 пациентов, не достигших НАЗ/ремиссии в первой контрольной точке через 3 месяца от начала активного лечения. Для усиления противовоспалительного эффекта терапии этим пациентам был дополнительно назначен биологический препарат ЭТЦ (представитель группы ГИБП) в виде еженедельных подкожных инъекций по 50 мг.

Исследование начального уровня и изменений в стандартных клинико-лабораторных показателях, которые отражают активность патологического процесса, у больных с РА, имеющих системные проявления, выполнялось в динамике их лечения (таблица 5.2).

Таблица 5.2.- Исходное состояния и динамика клинико-лабораторных параметров активности РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии у больных РА с системными проявлениями (n=59), Me [1Q;3Q]

Показатель	Исходное значение	Спустя 3 мес	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	Р
ВАШ, мм	90,0 [65,0;90,0]	70,0 [50,0;85,0]	40,0 [25,0;50,0]	30,0 [15,0;40,0]	<0,001
УС, мин	90,0 [60,0;180,0]	60,0 [45,0;120,0]	45,0 [30,0;90,0]	30,0 [15,0;60,0]	<0,001
ЧПС	18,0 [12,0; 20,0]	14,0 [10,0; 16,0]	10,0 [4,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ЧБС	22,0 [14,0;30,0]	16,0[12,0; 18,0]	12,0 [6,0 16,0]	8,0 [4,0; 12,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	48,4 [35,0; 58,2]	36,5 [27,4,0;44,6]	28,4 [18,8;34,5]	20,6 [16,0;28,8]	<0,001
СРБ, мг/л	30,0 [15,0; 45,5]	20,5 [15,0;35,5]	15,0 [10,5;25,0]	8,5 [4,5; 12,5]	<0,001
Серомукоид, ед	0,50 [0,38;0,60]	0,38 [0,29;0,44]	0,30 [0,18;0,39]	0,20 [0,16;0,26]	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

Анализ исходных показателей воспалительной активности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) выявил значительные отклонения как клинических (утренняя скованность, визуальная аналоговая шкала, число болезненных и воспаленных суставов), так и лабораторных параметров (СОЭ, С-реактивный белок, серомукоид) от контрольных значений с высокой статистической достоверностью ($p < 0.01-0.001$). Полученные результаты демонстрируют выраженную активность иммуновоспалительного процесса у обследованных пациентов с системными проявлениями заболевания (таблица 5.2).

Анализ результатов лечения, проведенный на первом контрольном этапе исследования (спустя 3 месяца от начала терапии), продемонстрировал существенную положительную динамику у пациентов с системными проявлениями РА, получавших комбинированное лечение симптоматическими препаратами и МТ/МТЖ. Комплексная оценка клинико-лабораторных параметров активности заболевания выявила значимое улучшение всех исследуемых показателей, что подтверждается статистически достоверными различиями ($p < 0,05-0,01$) по сравнению с исходными данными (таблица 5.2).

Годичный мониторинг терапевтического эффекта после включения в схему лечения этанерцепта (ЭТЦ) продемонстрировал стабильное улучшение клинического статуса пациентов. При финальной оценке результатов исследования, проведенной через 12 месяцев от начала терапии, был зафиксирован устойчивый тренд к восстановлению нормальных значений всех клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Данная положительная динамика характеризовалась высоким уровнем статистической достоверности ($p < 0,001$) при сопоставлении с исходными данными.

В рамках комплексной оценки терапевтической эффективности многокомпонентного противовоспалительного лечения, которое включало симптоматические препараты, БПВП и ЭТЦ (специфический ингибитор

ФНО-а), был проведен всесторонний анализ динамических изменений ключевых иммунологических показателей. Особое внимание уделялось мониторингу исходных значений и последующих изменений уровней ФНО-а и ИЛ-6, в сочетании с комплексной оценкой параметров как гуморального, так и клеточного звеньев иммунной системы у пациентов с РА в процессе проводимого лечения (таблица 5.3).

Таблица 5.3-. – Исходное значение и динамика изменения содержания ФНО-а и ИЛ_6, а также параметров клеточного и гуморального иммунитета на фоне активной противовоспалительной у больных РА с системными проявлениями (n=59), Me [1Q;3Q]

Показатель	Исходное значение	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
ФНО-α, пг/мл	7,2 [6,3; 8,9]	5,4 [3,6; 6,2]	2,9 [2,2; 3,8]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	8,1 [6,4; 9,2]	6,4 [4,5; 7,8]	3,1 [2,0; 4,8]	<0,001
CD4+, %	48,4 [36,3; 56,8]	37,8 [26,4;45,8]	23,2[18,6; 38,4]	<0,001
CD8+, %	38,4 [30,6; 44,2]	29,2 [22,4; 36,8]	21,5 [16,4;27,2]	<0,001
Ig A, мг/%	173,8 [144,5;192,6]	151,4 [138;158,6]	124,4 [118,4;129,2]	<0,001
Ig M, мг/%	49,4 [34,6; 58,4]	36,2 [26,2; 40,8]	30,6 [20,4; 36,2]	<0,001
Ig G, мг/%	1588,6 [1522,3;1645,4]	1476,5 [1341,2;1566,4]	1392,8 [1312,5;1478,5]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

Исходная оценка иммунологического статуса пациентов с системными проявлениями РА при включении в исследование выявила достоверные отклонения от контрольных значений ($p < 0,05-0,01$). Анализ цитокинового профиля продемонстрировал повышенные уровни как ФНО-альфа, так и ИЛ-6. Параллельно наблюдались значимые изменения показателей иммунного статуса: в клеточном звене отмечались отклонения в популяциях CD4+ и CD8+ лимфоцитов и их соотношении, а в гуморальном компоненте - повышение концентраций иммуноглобулинов классов А, М и G (таблицы 5.2 и 5.3).

В литературе последних лет встречается большое количество сообщений о ключевой роли ФНО-а (наряду с ИЛ-6), не только в патогенезе РА, но и в индукции висцеральных проявлений заболевания [???]. Это утверждение нашло своего подтверждение и в результатах настоящего исследования. О чем свидетельствуют полученные нами прямые корреляционные связи между увеличением концентрации ФНО-а и концентрации РФ ($r=0,4$; $p < 0,01$), СРБ ($r=0,3$; $p < 0,01$) и интенсивности хронического болевого синдрома по шкале ВАШ ($r=0,2$; $p < 0,05$).

Наши результаты подкрепляют и расширяют выводы других ученых, подтверждая, что ФНО-а играет ключевую роль в патогенезе РА.

Данные, представленные в таблице 5.2,- свидетельствуют о том, что активное комплексное лечение с использованием препаратов симптоматического ряда, МТ/МТЖ и ЭТЦ согласно принципам Т2Т, оказывает глубокое положительное влияние на содержание всех изучаемых иммунологических параметров, включая ФНО-а и ИЛ-6 (таблица 5.2). Подтверждением этому является статистически значимое ($p < 0,05-01$) снижение всех анализируемых показателей через 1 год после начала проведения лечения относительно их исходных величин (таблица 5.2-).

В арсенале современной клинической ревматологии для объективизации активности РА используется ряд валидированных международных индексов, среди которых ключевое значение имеют DAS28, SDAI и ПБА. В течение последнего десятилетия данные инструменты приобрели особую значимость не только для мониторинга активности заболевания, но и стали стандартом в оценке терапевтической эффективности и верификации достижения клинической ремиссии у пациентов с РА.

На финальном этапе исследования проводилась комплексная оценка эффективности противовоспалительной терапии у пациентов с системными проявлениями активного ревматоидного артрита с использованием валидированных индексов DAS28, SDAI и показателя ПБА. Исследование

было структурировано вокруг двух ключевых направлений анализа. Первое направление включало мониторинг динамики указанных индексов на фоне контролируемой противовоспалительной терапии в течение года с промежуточными контрольными точками через 3, 6 и 12 месяцев. Второе направление фокусировалось на оценке достижения основной цели стратегии T2T: верификации достижения НАЗ либо клинической ремиссии на различных этапах лечения пациентов с системными проявлениями РА.

У 59 пациентов с РА и системными проявлениями изучались исходные показатели индексов DAS28, SDAI и ПБА, которые охватывают широкий спектр от клинической ремиссии до высокой активности заболевания. Динамика этих индексов оценивалась на протяжении 3, 6 и 12 месяцев в динамике лечения по стратегии T2T (таблица 5.3-). Это позволило отследить изменения в активности ревматоидного артрита у исследуемых пациентов на фоне лечения. По данным показателей у всех обследованных пациентов было верифицировано наличие умеренной (21,9%) и высокой (78,1%) активности заболевания (таблица 5.4).

При инициации терапевтической стратегии T2T у группы пациентов с активной формой РА, характеризующейся множественными системными проявлениями, были зафиксированы следующие базовые значения ключевых индексов оценки активности заболевания: индекс DAS28 демонстрировал вариабельность в пределах от 5,0 до 10,0 баллов (медиана составила 5,8), показатель SDAI находился в диапазоне от 5,0 до 10,0 (с медианным значением 26,7), а индекс ПБА варьировал в интервале от 5,0 до 10,0 (при медиане 153,8).. Эти значения отражают высокую активность заболевания у обследуемых пациентов до начала терапии (таблица 5.4).

Исследование показало значительную эффективность контролируемой терапии в управлении активностью ревматоидного артрита (РА) с самых ранних этапов лечения. Положительная динамика, наблюдаемая у большинства пациентов, создала благоприятную основу для дальнейшего снижения активности заболевания.

Таблица 5.4. – Число (%) достижения конечной цели стратегии T2T – состояния НАЗ/ремиссии по DAS28, SDAI и ПБА у больных РА с системными проявлениями (n=59) в динамике (через 3, 6 и 12 месяцев) на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии

Степень активности	Исходное значение	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
DAS28 - СОЭ:					
ремиссия ($\leq 2,6$)	0	6 (10,1)	18 (30,4)	24 (40,6)	<0,001
низкая активность (2,6–3,2)	0	15 (25,4)	17 (28,7)	23 (38,8)	<0,001
умеренная активность (3,2–5,1)	13 (21,9)	7 (11,8)	13 (21,9)	4 (6,8)	<0,001
высокая активность ($\geq 5,1$)	46 (78,1)	31 (52,4)	11 (18,6)	8 (13,5)	<0,001
ПБА:					
ремиссия (<10)	0	7 (11,8)	19 (32,1)	25 (42,6)	<0,001
низкая активность (<60)	0	16 (27,1)	18 (30,4)	24 (40,6)	<0,001
умеренная активность (60-140)	12 (20,8)	6 (10,2)	12 (15,7)	3 (5,1)	<0,001
высокая активность (>140)	47 (79,7)	30 (50,7)	10 (16,9)	7 (11,8)	<0,001
SDAI:					
ремиссия	0	5 (8,5)	17 (28,1)	23 (38,9)	<0,001
низкая активность (3,3–11)	0	14 (23,7)	16 (27,1)	22 (30,6)	<0,001
умеренная активность (11–26)	12 (20,3)	8 (13,5)	14 (23,7)	5 (8,5)	<0,001
высокая активность (≥ 26)	47 (79,7)	32 (54,1)	12 (20,3)	9 (15,1)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками, датами обследования (по Q-критерию Кохрена)

В ходе терапевтического процесса было отмечено устойчивое снижение показателей индексов DAS28, SDAI и ПБА, которое проявилось через первые 3 месяца лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев). Особенно важным результатом стало существенное увеличение числа пациентов, достигших состояния низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии, что было подтверждено комплексной оценкой индексов DAS28, SDAI и ПБА начиная с третьего месяца комплексной противовоспалительной терапии. Эти результаты отражают успешное выполнение основной цели активной терапии в соответствии с стратегией лечения по цели (T2T) (таблица 5.3). По итогам исследования, через 12 месяцев после начала лечения, низкая и умеренная

степень активности заболевания согласно оценкам по DAS28, SDAI и ПБА была подтверждена только у ограниченного числа пациентов (таблица 5.4). На завершающем этапе исследования показатели DAS28 у пациентов с активным развернутым РА и системными проявлениями составили в среднем 2,8, что значительно ниже начального уровня, показатели SDAI уменьшились до 3,7, а показатели ПБА снизились в среднем до 20, отражая значительное улучшение состояния пациентов (таблица 5.4).

Критерии ACR 20/50/70%, созданные Американским колледжем ревматологии (ACR), сохраняют свою ведущую роль в международной практике оценки эффективности противовоспалительной терапии ревматоидного артрита (РА). Являясь важным дополнением к стандартным клинико-лабораторным показателям и современным индексам активности заболевания (DAS28, SDAI, ПБА), эти критерии предоставляют количественную оценку терапевтического ответа, измеряя улучшение состояния пациента в процентном соотношении - на 20%, 50% или 70% соответственно. Данная система оценки позволяет объективно отслеживать динамику лечения и эффективность противовоспалительной терапии.

Комплексный анализ терапевтической эффективности контролируемого противовоспалительного лечения, проведенный с использованием критериев ACR 20/50/70% (рисунок 5.2), позволил выявить динамическую картину улучшения состояния пациентов с системными проявлениями РА. Исследование продемонстрировало поэтапное нарастание терапевтического эффекта в течение всего периода наблюдения.

На начальном этапе лечения, к третьему месяцу терапии, минимальное улучшение (на уровне 20%) было достигнуто у всей группы обследованных пациентов (n=59). При этом более значительное улучшение состояния наблюдалось у меньшей части пациентов: 50% улучшение было зафиксировано у 20,3% больных, а 70% улучшение - у 13,1% пациентов.

Последующий период характеризовался стабильным увеличением доли пациентов, демонстрирующих существенное улучшение состояния по

критериям ACR 50-70%. К финальной точке исследования, через 12 месяцев после начала терапии, количество пациентов с выраженным терапевтическим ответом значительно возросло: улучшение на уровне 50% было достигнуто у 49,0% больных, а на уровне 70% - у 42,3% пациентов (рисунок 5.2).

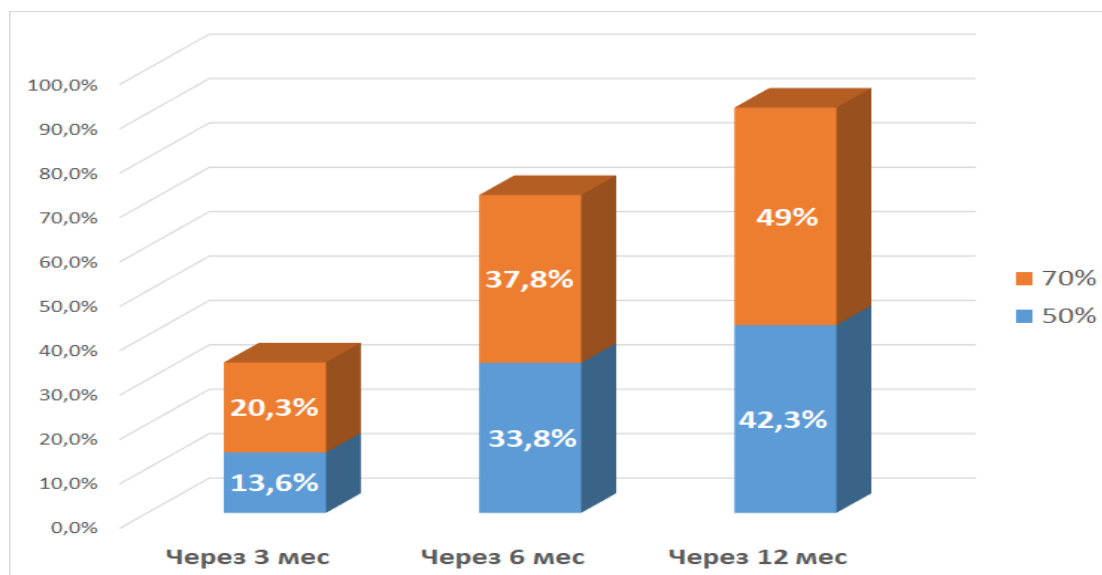


Рисунок 5.2.- Характер ответа на активную противовоспалительную терапии по ACR 50/70% в динамике у больных РА с системными проявлениями (n=59)

Учитывая ключевую роль клинической ремиссии, которая является не только целью передовых фармакотерапевтических подходов в лечении РА по стратегии T2T, но и способствует улучшению отдаленных исходов РА, в 2011 году эксперты EULAR и ACR внедрили новые стандарты для более точной оценки этого состояния у больных с РА. По данным разработчиков, основными компонентами в верификации клинической ремиссии согласно критериям ACR/EULAR являются: количество болезненных суставов менее одного, количество воспаленных суставов менее одного, оценку боли по шкале ВАШ менее 10 мм, уровень СРБ менее 1 мг/дл, или индекс активности заболевания SDAI, который не превышает 3.3 [278].

Представленные на рисунке 5.3 данные свидетельствуют о динамических изменениях в частоте достижения клинической ремиссии среди пациентов с системными проявлениями РА. На начальном этапе

терапии, когда лечение ограничивалось комбинацией симптоматических средств с монотерапией МТ и МТЖ, состояния клинической ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 года удалось достичь только у минимального числа пациентов, составившего 8,5% от общей когорты. Однако ситуация значительно улучшилась после трехмесячного периода активной терапии, когда в схему лечения был добавлен ЭТЦ. У существенной доли пациентов (52,4%) наблюдалось прогрессивное увеличение случаев достижения клинической ремиссии, и к моменту окончания исследовательского периода этот показатель достиг 38,8% (рисунок 5.3).

Многолетний и богатый практический опыт применения НПВП в комплексной противовоспалительной терапии РА позволило современным исследователям представить следующие выводы, направленные на улучшение и оптимизацию тактики применения НПВП в терапии РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля способствующее минимизации их многочисленных побочных эффектов: а) среди побочных эффектов НПВП в последние годы особую тревогу у практикующих кардиологов вызывает негативное их влияние на функциональное состояние КВС и почек ; б) присутствие КВП у пациентов с РА диктует необходимость оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом, и минимизации прима НПВП и ГК.

Эффективность контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T может быть достоверно оценена через возможность снижения или полной отмены НПВП при условии длительного применения базисных препаратов. Современное научное сообщество рассматривает этот показатель как один из ключевых критериев успешности лечения, особенно в случаях, когда пациент получает адекватную терапию БВП и ГИБП на протяжении продолжительного периода времени.

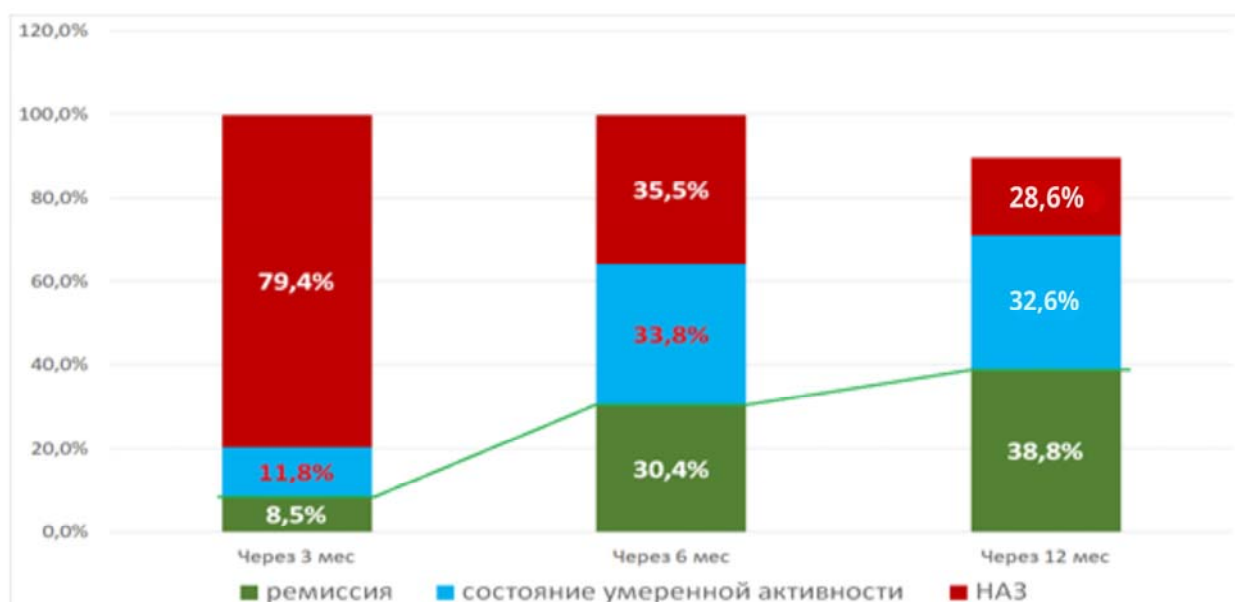


Рисунок 5.3-. Число (%) верификации состояния клинической ремиссии по критерию ACR/EULAR, 2011 г. у больных РА с системными проявлениями (n=59) на фоне активной контролируемой терапии в динамике (через 3, 6 и 12 месяцев)

В рамках комплексной оценки терапевтической эффективности лечения ревматоидного артрита особое внимание было уделено анализу изменений в потребности приема НПВП. Данный показатель рассматривался как значимый индикатор успешности терапии, особенно в контексте наличия у пациентов множественных сердечно-сосудистых осложнений, как субклинических, так и клинически манифестных. Мониторинг динамики потребности в НПВП осуществлялся в ключевых временных точках: через 3, 6 и 12 месяцев после инициации терапии, что позволило получить полную картину изменений данного параметра на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 5.3).

В момент включения пациентов в настоящее исследование – до начала приема препаратов базисного ряда, все обследованные больные РА с системными проявлениями имели потребность в ежедневном приеме НПВП. Спектр и средние суточные дозы различных препаратов из группы НПВП у больных РА с системными проявлениями в момент их включения в настоящее исследование представлены в рисунке 5.4.-.

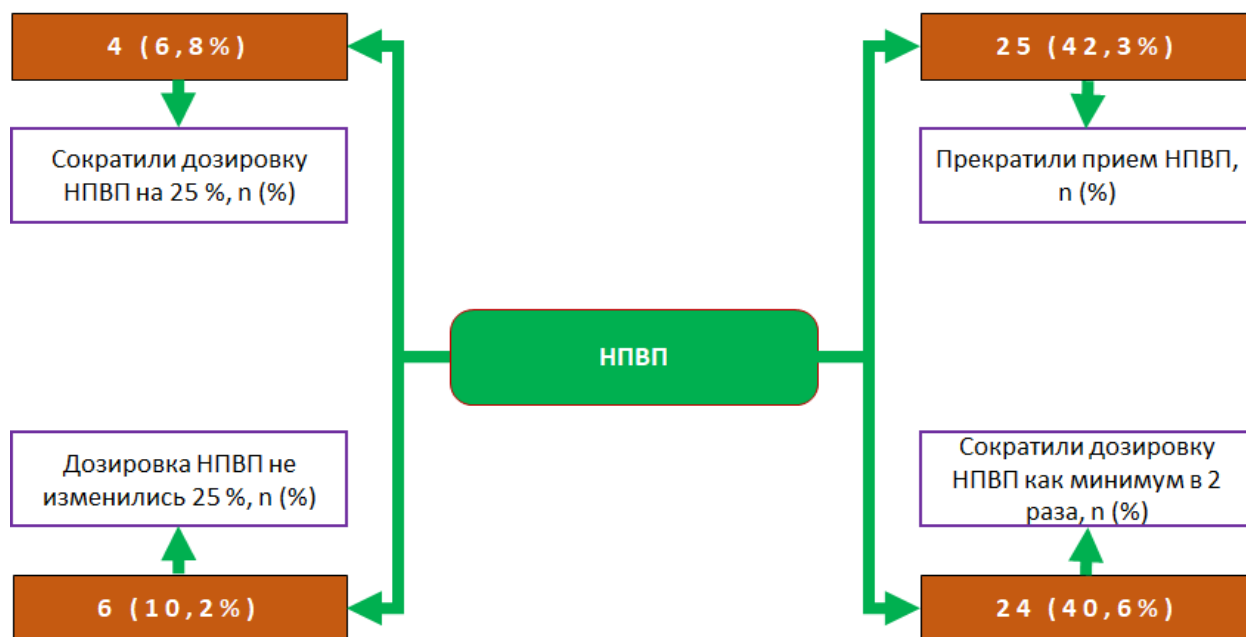


Рисунок 5.4.-Режима приема НПВП у больных РА с системными проявлениями спустя 12 месяцев от начало активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T-

Результаты, которые были получены в процессе анализа и оценки динамики изменений потребности в приеме НПВП (через 3,6 и 12 месяцев) у больных РА с системными проявлениями ($n=59$) в зависимости от эффективности препаратов базисного ряда (МТ/МТЖ, ЭТЦ) и представленные в таблице 5.4- демонстрируют следующее: а) число пациентов с РА, у которых наблюдались положительные сдвиги в приеме НПВПН – от полного отказа до сокращения средне- суточной дозировки препарата, прогрессивно нарастало до момента завершения настоящего исследования; б) число больных РА с системными проявлениями ($n=59$) которые в момент завершения настоящего исследования (спустя 12 месяцев от начало активной терапии) достигало 36% (таблица 5.4-).

Результаты исследования, отраженные в рисунке 5.4, демонстрируют значимую взаимосвязь между достижением низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии в рамках стратегии T2T и возможностью оптимизации терапии у пациентов с активным РА, характеризующимся множественными системными проявлениями и кардиоваскулярными осложнениями. Применение современной базисной терапии, включающей метотрексат

(МТ/МТЖ) и этанерцепт (ЭТЦ), способствует созданию оптимальных условий для существенного снижения дозировки или полной отмены НПВП. Данная оптимизация терапевтического подхода оказывает благоприятное воздействие на состояние ССС пациентов.

В ходе длительного и непрерывного приема как МТ/МТЖ, так и ЭТЦ и других ГИБП по данным большинства исследователей нередко наблюдаются развитие многочисленных нежелательных реакций (НР) или осложнений [??].

В этом аспекте в момент включения пациентов с РА в настоящее исследование (до начала приема МТ/МТЖ и ЭТЦ) с целью как минимизации, так и профилактики ожидаемых ПР на фоне длительного приема указанных препаратов нами были осуществлены следующие мероприятия: а) тщательный анализ и оценки анамнестических данных, указывающих на наличие НР на фоне приема БПВП (в том числе МТ) и ГИБП; б) тщательный анализ и оценка функционального состояния внутренних органов (прежде всего органы дыхания, печень и почки).

После начала приема БПВП (МТ/МТЖ) и начиная с 3 месяца терапии и ЭТЦ далее на всех этапах исследования нами был осуществлен тщательный мониторинг не только эффективности проводимой комплексной противовоспалительной терапии, но и переносимости лекарственных средств, которые были включены в активную терапию пациентов с РА (препараты симптоматического ряда, МТ/МТЖ, ЭТЦ). В целом на всех этапах исследования основными объектами тщательного контроля являлись: объективное состояние пациентов, общеклинические и биохимические анализы крови, по показаниям дополнительное исследование состояния органов дыхания.

С целью профилактики и минимизации возможных НР на фоне длительного приема МТ/МТЖ все обследованные пациенты с РА спустя 24 часа после приема препаратов (перорально и подкожно) регулярно принимали фолиевую кислоту – 5 мг в неделю.

Спектр и частота встречаемости идентифицированных нами НР на фоне приема МТ/МТЖ и ЭТЦ за весь период наблюдения (12 месяцев) пациентов с РА (n=59) представлены в таблице 5.5-.

Таблица 5.5. – Спектр и частота встречаемости идентифицированных НР на фоне длительного приема МТ/МТЖ и ЭТЦ у больных РА с системными проявлениями (n=59)

Вид НР	Методжект	Метотрексат	Этанерцепт
1.Выпадение волос	1	3	1
2.Тошнота	2	4	1
3.Сыпь		3	2
4.Повышение АЛТ/АСТ	2	3	1
5.Диарея	-	1	1
6.Herpes labialis	-	1	-
7. Реакция в месте инъекции	1	0	3
8. ОРВИ	0	0	2
Всего, n (%)	5 (8,5%)	15 (25,4%)	6 (10,2%)

В процессе активного поиска, идентификации, спектрального анализа и оценки распространенности серьезности выявленных НР на фоне длительного приема МТ/МЖ и ЭТЦ у больных РА с системными проявлениями (таблица 5.5-) нами были сделаны следующие выводы: а) НР преимущественно наблюдались на фоне приема МТ (перорально) – у более 25,4% обследованных лиц, тогда как на фоне приема МТЖ и ЭТЦ НР были минимальными (8,5 и 10,2% - соответственно); б) у многих больных с РА выявленные нежелательные реакции в основном были незначительными и проходили быстро (транзиторно). Эти реакции, возникающие во время кратковременного прерывания лечения — 7-14 дней, обычно уменьшались и отступали в короткие сроки и, как правило, не требовали прекращения приёма лекарственных препаратов; в) только у 3 больных с РА в течение первых 30 дней от начала приема МТ возникли нежелательные реакции в виде устойчивого диспепсического синдрома, что в конечном итоге привело к прекращению использования данного препарата. Данные больные были исключены из дальнейшего наблюдения в рамках нашего исследования; г) в

итоге было выявлено, что препараты МТ, МТЖ и ЭТЦ не только эффективны, но также обладают удовлетворительным профилем переносимости и безопасности. Кроме того, значимым является и их доступность для пациентов.

5.2. Анализ и оценка влияния активной контролируемой противовоспалительной терапии с применением МТ/МТЖ и ЭТЦ в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Т2Т, на состояние липидного обмена, коагуляционного гемостаза, субклинических и клинически манифестных некоронарогенных и коронарогенных ССО у больных РА с системными проявлениями

На заключительном этапе нашего исследования была поставлена цель оценить воздействие активной контролируемой терапии с использованием метотрексата (МТ/МТЖ) и этанерцепта (ЭТЦ) в интенсивном режиме, основанном на ключевых принципах стратегии лечения до достижения цели (Т2Т), на липидный профиль крови, коагуляционного гемостаза и КВС в целом у больных РА с системными проявлениями, у которых исходно в широком спектре были идентифицированы субклинические и клинически манифестные ССО, как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов.

Комплексная оценка состояния липидного спектра крови и параметров коагуляционного гемостаза проводилась в начале исследования и по истечении 12-месячного периода лечения пациентов с РА и системными проявлениями, получавших терапию согласно стратегии Т2Т (таблицы 5.6- и 5.7-).

Детальный анализ исходных показателей липидного профиля крови у исследуемой группы пациентов выявил существенные отклонения от нормы. В частности, были обнаружены статистически значимые ($p < 0,05-0,001$) изменения ключевых параметров липидного обмена - общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), а также коэффициента атерогенности (КА) при сопоставлении с контрольной группой. Анализ исходных показателей липидного профиля у

пациентов с системными проявлениями РА выявил значительные отклонения, характерные для выраженной атерогенной дислипидемии. При изучении этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе формирования нарушений липидного обмена у данной категории пациентов с высокоактивным РА, были идентифицированы два основополагающих патогенетических фактора. Первый - наличие достоверной положительной корреляции между воспалительными маркерами и показателями липидного обмена: уровень ФНО-а коррелировал с ОХС ($r=0,34$; $p<0,01$), а СРБ - с КА ($r=0,36$; $p<0,01$). Эти данные подтверждают существенную роль хронического воспаления в развитии проатерогенных изменений липидного профиля.

Вторым значимым фактором нарушений липидного метаболизма у пациентов с РА был определен длительный неконтролируемый прием глюкокортикоидов, особенно в высоких кумулятивных дозах. Эти наблюдения находят подтверждение в работах других исследователей и указывают на необходимость тщательного мониторинга терапии ГК.

Таблица 5.6-. Состояние параметров липидного профиля у пациентов с РА и системными проявлениями (n=59) до начала и после завершения (через 12 месяцев) активного контролируемого противовоспалительного лечения по стратегии T2T

Показатель	Контроль (n=40)	Исходно (n=59)	Через 12 месяцев (n=59)	p
ОХС, ммоль/л	4,52±0,8	6,8±1,3*	6,4±1,4*	>0,05
ТГ, ммоль/л	0,48±0,03	1,68±0,07*	1,54±0,06*	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1±0,02	3,8±0,06*	3,4±0,04*	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,51±0,04	1,13±0,03*	1,08±0,03*	<0,05
ИТ	3,1±0,02	4,2±0,05*	4,2±0,05*	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между исходными показателями и спустя 12 мес (по критерию Вилкоксона), * $p<0,001$ – при сравнении с контрольными значениями (по U-критерию Манна-Уитни)

Таблица 5.7-. Состояние параметров коагуляционного гемостаза у пациентов с РА и системными проявлениями (n=59) перед и после проведения (спустя 12 месяцев) активного контролируемого противовоспалительного лечения по стратегии T2T

Показатель	Контроль (n=40)	Исходно	Через 12 месяцев	p
АЧТВ, сек	35,4±2,6	18,4±1,6*	20,6±1,7*	<0,05
ПТВ, сек	16,2±1,3	9,8±0,5*	10,4±0,6*	<0,05
Фибриноген, г/л	3,5±0,5	6,8±0,4*	5,5±0,6*	<0,01
МНО, у.е.	1,52±0,32	1,18±0,16*	1,16±0,14*	>0,05
ПДФ, мг%	4,6±0,6	12,6±0,8*	19,4±0,6*	<0,001
РФМК, мг%	5,1±0,8	14,5±0,6*	12,5±0,8*	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между исходными показателями и спустя 12 мес (по критерию Вилкоксона), *p<0,001 – при сравнении с контрольными значениями (по U-критерию Манна-Уитни)

Годичное наблюдение за пациентами с РА и системными проявлениями, получавшими лечение в соответствии со стратегией T2T, выявило значимые положительные изменения у подгруппы больных, достигших низкой активности заболевания или ремиссии. У 38,8% пациентов наблюдалась не только нормализация основных клинико-лабораторных маркеров воспалительной активности (уровень СОЭ, СРБ, серомукоида и число болезненных суставов), но и статистически достоверное (p<0,05-0,01) улучшение показателей липидного обмена. В частности, отмечено значимое снижение уровней ОХС, ЛПВП, ТГ и ИА. Дополнительно зафиксирована тенденция к позитивным изменениям других параметров липидного профиля, включая концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (таблица 5.6).

Исследование системы гемостаза у пациентов с РА, осложненным системными проявлениями и кардиоваскулярной патологией коронарного генеза, выявило существенную активацию коагуляционного каскада. Комплексная оценка ключевых параметров свертывающей системы, включая фибриноген, МНО, АЧТВ, ПТВ, РФМК и ПДФ, продемонстрировала

статистически значимые отклонения от референсных значений, установленных в контрольной группе. Выявленные изменения указывают на значительное усиление прокоагулянтной активности крови у данной категории пациентов (таблицы 5.7). С целью определения влияния активности воспалительного процесса на степень активности коагулирующей системы крови у пациентов с РА и системными проявлениями, был проведен анализ корреляционных связей между индикаторами коагуляционного гемостаза и отдельными лабораторными показателями, которые отображают активность данной патологии (СРБ, РФ). При этом было установлено следующее: а) наличие более выраженных патологических сдвигов уровня фибриногена, АЧТВ, РФМК и ПДФ у пациентов с высокой активностью ревматоидного процесса и с высоким титром РФ (более 1:320 по латекс-тесту); б) присутствие прямой корреляционной связи между уровнями СРБ и фибриногена и РФМК (соответственно $r=0,25$; $r=0,31$), а также наличие отрицательной корреляции между концентрацией СРБ и уровнем АЧТВ ($r=-0,28$). Представленные результаты свидетельствуют о том, что активность РА вносит существенный вклад в активации коагуляционного гемостаза у пациентов данной категории.

Спустя 12 месяцев от начала активного контролируемого противовоспалительного лечения (согласно стратегии T2T) было выявлено, что у пациентов с РА и системными проявлениями с зафиксированным достижением конечной цели лечения – наступление состояния НАЗ/ремиссии, наблюдалось статистически значимое ($p<0,05-0,01$) снижение уровней основных гемокоагуляционных параметров - фибриноген, МНО, АЧТВ, ПТВ, РФМК и ПДФ по сравнению с исходными данными.

С учетом эффективного и положительного влияния активной контролируемой терапии с применением МТ/МТЖ и ЭТЦ в интенсивном режиме (согласно стратегии T2T) на состояние липидного спектра крови, коагуляционного гемостаза у больных РА с системными проявлениями, нами была поставлена задача изучить и оценить эффективное влияние стратегии

T2T на состояние субклинических и клинически манифестных симптомов КВП, как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов (таблицы 5.8- и 5.9-).

Таблица 5.8-. Динамика клинических манифестных некоронарогенных ССО у больных РА с системными проявлениями (n=59) на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии

Показатель	РА (n=59)		
	Исходно	Через 12 месяцев	p
Предсердные экстрасистолы, n (%)	11 (18,6%)	2 (3,4%)	<0,001
Желудочковые экстрасистолы, n (%)	14 (23,7%)	4 (6,8%)	<0,001
Симптомы миокардита, n (%)	12 (20,3%)	3 (5,1%)	<0,001
Симптомы экссудативного перикардита, n (%)	11 (18,6%)	1 (1,7%)	<0,001
Симптомы ревматоидного васкулита, n (%)	18 (30,5%)	4 (6,8%)	<0,001
Симптомы ХСН, n (%)	4 (6,8%)	0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Макнемара)

При анализе и оценке эффективного влияния активного контролируемого противовоспалительного лечения с назначением симптоматических лекарственных средств (НПВП, ГК) и БПВП (МТ/МТЖ) в сочетании с ЭТЦ, и у определенной части пациентов (22,0%) «пульс-терапии» на состояние клинически манифестных некоронарогенных ССО у больных РА с системными проявлениями было установлено следующее (таблица 5.8-): а) спустя 12 месяцев от начала активной контролируемой противовоспалительной терапии (по стратегии T2T) у больных РА с системными проявлениями практически все идентифицированные ранее клинически манифестные некоронарогенные ССО были ликвидированы; б) лишь в единичных случаях у обследованных больных продолжали сохраняться перебои в работе сердца (связанными с экстрасистолическими сокращениями), ощущение дискомфорта в области сердца и инспираторная

одышка и сердцебиение при быстрой ходьбе, а также отдельных симптомов ревматоидного васкулита.

В рамках комплексного исследования эффективности активной контролируемой противовоспалительной терапии в отношении кардиоваскулярных осложнений, был проведен тщательный анализ динамики электрокардиографических и эхокардиографических показателей у пациентов с РА и системными проявлениями (n=59). Особое внимание уделялось оценке частоты встречаемости как субклинических, так и клинически манифестных коронарогенных ССО через 12 месяцев терапии (таблица 5.9).

Таблица 5.9. - Динамика субклинических и клинических манифестных коронарогенных ССО у больных РА с системными проявлениями (n=59) на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии

ЭКГ - признак	Исходно (n=59)	Через 12 месяцев (n=59)	p
Диаметр ОСА, мм, n (%)	7,1±0,5	6,5±0,4	<0,01
Толщина КИМ, мм, n (%)	0,96±0,08	0,89±0,07	<0,05
Индекс жёсткости β, усл. ед, n (%)	6,6±0,8	6,2±0,8	<0,05
Желудочковые экстрасистолы, n (%)	31 (52,5)	8 (13,5)	<0,001*
Предсердные экстрасистолы, n (%)	33 (55,8)	2 (3,4)	<0,001*
Эпизоды SV тахикардии, n (%)	4 (6,8)	0 (0,0)	
Транзиторные АВ-блокады I-II степени, n (%)	3 (5,1)	1 (1,7)	>0,05*
БИМ (по данным ХМТ ЭКГ), n (%)	38 (64,3)	16 (27,1)	<0,001*
ГНКПС, n (%)	24 (40,6)	8 (13,5)	<0,001*
ОТ МЖП, (д), см, n (%)	1,77±0,06	1,37±0,04	<0,001
ОТ ЗСЛЖ (д), см, n (%)	1,84±0,08	1,24±0,04	<0,001
ИСЛП	0,89±0,08	0,69±0,07	<0,001
ИСЛЖ	0,88±0,08	0,66±0,06	<0,001
Е/А, у.е.	0,9±0,03	1,1±0,04	<0,05
ВИР (IVRT), м/с	97,6±18,8	89,4±16,4	>0,05
ВЗРДН (DT), мс	230,8±18,4	223,4±17,8	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Вилкоксона, *по критерию Макнемара)

В процессе лечения больных РА с системными проявлениями и с наличием многочисленных субклинических и клинически манифестных ССО коронарного генеза, были последовательно выполнены следующие задачи: а) всем пациентам (n=59) проводилось активное контролируемое противовоспалительное лечение согласно стратегии T2T; б) пациенты с РА, у которых выявлены кардиоваскулярные осложнения коронарного генеза постоянно находились под наблюдением кардиологов и регулярно получали комплексную терапию в соответствии с современными стандартами оказания кардиологической помощи; в) в рамках междисциплинарного сотрудничества мы в сотрудничестве с кардиологами провели оптимизацию общей терапевтической стратегии для лечения РА, особенно учитывая наличие кардиоваскулярных осложнений коронарного генеза. Основной акцент был сделан на минимизацию использования симптоматических препаратов, таких как НПВП и ГК.

Анализ годовичного наблюдения за пациентами с РА и системными проявлениями, получавшими комплексную противовоспалительную терапию, включающую симптоматические средства (НПВП, ГК), базисные противовоспалительные препараты (МТ/МТЖ, ЭТЦ) в комбинации с кардиологическими препаратами базисной линии (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины), выявил существенное влияние на субклинические и клинически манифестные кардиоваскулярные осложнения коронарного генеза (таблица 5.9).

Достижение ключевой цели стратегии T2T – состояния низкой активности заболевания или ремиссии, особенно стойкой ("Sustained") ремиссии, продемонстрировало значительное позитивное влияние на течение и исходы системного РА. Клиническая ремиссия, зафиксированная через 12 месяцев активной терапии у преобладающего числа пациентов с системными проявлениями РА, привела к существенным улучшениям в разнообразной клинической картине заболевания.

Проведенная терапия продемонстрировала выраженный клинический эффект, характеризующийся практически полным разрешением ключевых патологических проявлений. Отмечена элиминация активного суставного синдрома, купирование системных проявлений РА и хронического болевого синдрома, ассоциированных с активностью заболевания. Существенное улучшение качества жизни пациентов проявилось в виде регрессии астенического синдрома, восстановления нормального паттерна сна и редукции психоэмоциональных нарушений тревожно-депрессивного спектра. Особого внимания заслуживает факт достижения возможности полной отмены НПВП и ГК.

Наблюдаемые позитивные изменения в клинической картине РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии оказали значительное благоприятное воздействие на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целом.

В настоящем исследовании достижение НАЗ или ремиссии у пациентов с системными проявлениями РА оказало существенное положительное влияние на субклинические и клинически манифестные сердечно-сосудистые осложнения коронарогенного генеза. Наблюдались следующие ключевые изменения. Отмечена практически полная элиминация нарушений сердечного ритма в виде предсердной экстрасистолии, эпизодов суправентрикулярной тахикардии и транзиторной атриовентрикулярной блокады I-II степени. Существенно снизилась частота регистрации желудочковой экстрасистолии, эпизодов безболевого ишемии миокарда и гемодинамически незначимого клапанного пролабирующего синдрома (у 38,6%, 37,2% и 27% пациентов соответственно).

Наметилась положительная тенденция в отношении субклинических маркеров атеросклероза и структурно-функционального ремоделирования ЛОС, включая толщину КИМ, диаметр ОСА, индекс жёсткости β , конечный диастолический размер, КДО, ИСЛП и ИСЛЖ. Однако эти изменения не

достигли статистической значимости по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$).

Особого внимания заслуживает подгруппа из 16 пациентов, достигших состояния непрерывной глубокой илистойкой ремиссии к трехмесячному сроку наблюдения. У них было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение толщины МЖП и ЗСЛЖ в диастолу. Кроме того, отмечалось некоторое повышение показателей соотношения скоростей митрального кровотока Е/А ($p > 0,05$) и уменьшению объема индекса регургитации, что указывает на улучшение диастолической функции левого желудочка (таблица 5.9).

Двенадцатимесячное исследование эффективности комбинированной терапии метотрексатом (МТ/МТЖ) с последующим добавлением этанерцепта (ЭТЦ) у пациентов с системным ревматоидным артритом ($n=59$) продемонстрировало значительную терапевтическую эффективность. Стратегия Т2Т применялась в сочетании с базисной кардиологической терапией под наблюдением специалистов-кардиологов.

Ключевые результаты терапии включают:

1. Существенное улучшение клинико-лабораторных показателей активности заболевания, характеризующееся значительным снижением суставного синдрома, регрессом висцеральных проявлений и возможностью снижения или полной отмены симптоматических препаратов (НПВП, ГК)

2. Достижение клинической ремиссии или низкой активности заболевания (НАЗ) у 38,8% пациентов, что сопровождалось положительной динамикой как субклинических, так и клинически выраженных кардиоваскулярных осложнений коронарного генеза.

Глава 6. Обсуждение полученных результатов

Многолетние исследования системных проявлений ревматоидного артрита (РА) выявили ряд существенных закономерностей. Прежде всего установлено, что РА с висцеральными проявлениями представляет собой особую форму заболевания, характеризующуюся высокой активностью и генерализованным характером патологического процесса [32,63,110]. Особого внимания заслуживает тот факт, что наличие системных проявлений существенно видоизменяет течение основного заболевания. В частности, отмечается значительное ускорение прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений в суставах, что в комплексе с общей тяжестью состояния приводит к формированию быстро прогрессирующего, трудно поддающегося контролю варианта течения РА [190]. Клиническая практика убедительно демонстрирует, что выявление висцеральных проявлений РА требует незамедлительного пересмотра лечебной стратегии в сторону её интенсификации. При этом необходимо учитывать, что системные проявления РА характеризуются значительным разнообразием как по спектру клинических проявлений и их распространённости, так и по механизмам развития, что непосредственно влияет на их прогностическую значимость при оценке общей тяжести заболевания [265].

Значительный прорыв в систематизации висцеральных проявлений ревматоидного артрита (РА) произошел в 2007 году благодаря исследовательской группе шведских ревматологов. Под руководством профессора Turresson С. была создана классификация, известная как «Мальма-критерии», которая систематизирует наиболее прогностически значимые висцеропатии, ассоциированные с РА. В основу данной классификации легли восемь ключевых висцеральных проявлений, играющих важную роль в клинической картине заболевания. Среди них выделяются серозиты, ревматоидный васкулит, поражение почек (ревматоидный нефрит), глазной синдром, кардиальные проявления (ревматоидный кардит), а также патологические изменения в легких Эти

критерии представляют особую клиническую ценность для диагностики и мониторинга течения заболевания [32,108,274].

В современной ревматологической практике присутствие патологических изменений, соответствующих "Мальма-критериям", у пациентов с тяжелыми и высокоактивными формами РА рассматривается как существенный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений как коронарогенного, так и некоронарогенного характера.

Ревolutionные преобразования в области ревматологии за последние два десятилетия привели к кардинальному пересмотру подходов к диагностике и лечению РА. Интенсивные научные исследования способствовали формированию принципиально нового понимания этого заболевания и разработке инновационных терапевтических стратегий.

Ключевым достижением стало глубокое проникновение в молекулярные механизмы патогенеза РА, что существенно усовершенствовало раннюю диагностику заболевания. Параллельно с этим была разработана комплексная система обучения пациентов, значительно повышающая их вовлеченность в терапевтический процесс и приверженность к назначенному лечению.

Существенный прорыв произошел в области фармакотерапии благодаря внедрению инновационных синтетических базисных противовоспалительных препаратов. Особого внимания заслуживают парентеральные формы метотрексата и лефлуномида, демонстрирующие исключительную эффективность в подавлении воспалительного процесса и предотвращении структурного повреждения суставов [85,102,113,121,282].

Принципиально новым этапом стала разработка и внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой революционный класс лекарственных средств для контроля над заболеванием. Параллельно с этим, внедрение концепции T2T и создание международных терапевтических рекомендаций существенно оптимизировало подходы к ведению пациентов с РА [61,98,122,204,207,214].

На пути полноценной имплементации основных принципов и рекомендаций стратегии T2T в реальную клиническую практику существует ряд общепризнанных препятствий, среди которых особую тревожность у современных исследователей вызывает открытость вопроса о влиянии стратегии T2T на состояние субклинических и клинических манифестных КВН как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов [19,38,87,92,135,287] и что не менее важно – и на параметры PRO - «состояния здоровья по мнению пациента» [18,21,36,46,280,287].

Несмотря на ожидания улучшения прогноза жизни пациентов с РА благодаря целевой терапии, основанной на принципах и рекомендациях современной фармакотерапии — стратегии T2T, проблема снижения продолжительности жизни этих пациентов продолжает оставаться актуальной и вызывает значительную озабоченность среди ревматологов. Это явление подчеркивает необходимость дальнейшего анализа и улучшения подходов к лечению в данной области.

Современные исследования в области ревматологии убедительно демонстрируют, что патологии сердечно-сосудистой системы коронарного генеза занимают лидирующую позицию среди осложнений РА. Ключевыми проявлениями данных нарушений выступают преждевременное развитие и акселерация атеросклеротического процесса в коронарных артериях, а также стойкое повышение артериального давления. Комбинация этих патологических процессов существенно повышает вероятность развития таких серьезных осложнений, как острый инфаркт миокарда, церебральный инсульт, фатальные коронарные события и прогрессирующая сердечная недостаточность. Особую озабоченность вызывает тот факт, что указанные кардиоваскулярные нарушения являются ведущими детерминантами повышенной и досрочной летальности среди пациентов с активными формами РА. Данная проблема приобретает особую актуальность у больных с системными проявлениями заболевания, которым присвоен высокий

прогностический индекс согласно критериям Мальмё [93,114,124,251,261,271].

В настоящее время не вызывает сомнений, что у больных РА с системными проявлениями не редко наблюдается непосредственное вовлечение в орбиту аутоиммунного ревматоидного процесса КВС, с развитием многочисленных субклинических и клинически манифестных некоронарогенных ССО в рамках «ревматоидной болезни сердца» [119,120,165,223,265,288].

Однако, несмотря на определенные достижения в многочисленных вопросах, связанных с проблемой коморбидности РА и КВН с развитием многочисленных коронарогенных и некоронарогенных ССО, в данной проблеме существуют многочисленные нерешенные вопросы и сложности, что диктует необходимость дальнейшего исследования.

В контексте вышеизложенных аспектов кажется целесообразным обсудить многочисленные научно-практические результаты, полученные в ходе проведения данного исследования.

В соответствии с протоколом данного исследования была поставлена цель поэтапно представить обоснованные ответы на ряд малоизученных вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и сердечно-сосудистых патологий. Особое внимание уделено оценке эффективности стратегии Treat to Target и её внедрению в реальную клиническую практику

Исследуемая популяция включала в себя 102 пациента с верифицированным диагнозом активного развернутого РА, установленным в соответствии с диагностическими критериями ACR 1987 года. Возрастной диапазон участников варьировался от 24 до 69 лет, при этом средний возраст составил $56,5 \pm 3,8$ года. В зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания была проведена стратификация пациентов на две клинические группы. Первая группа (n=43) характеризовалась отсутствием системных проявлений РА, в то время как вторая группа (n=59) включала пациентов с документированными висцеральными манифестациями заболевания.

На начальном этапе исследования у всех обследованных пациентов ретроспективно тщательным образом были проанализированы и оценены: а) характер симптомов в дебюте заболевания и их дальнейшее течение; б) наиболее отличительные особенности суставного синдрома и интенсивность болевого синдрома, а также продолжительность УС; в) характер и интенсивность проводимой терапии, при этом тщательно изучая анамнестические данные у каждого больного в индивидуальном порядке определяли спектр, суточные дозы и продолжительность приема препаратов как симптоматического ряда, так и препаратов из группы БПВП (до первой госпитализации); г) наличие и характер висцеральных проявлений РА. При этом все полученные данные систематически регистрировались в специально разработанных нами индивидуальных картах.

В начальной фазе исследования мы поставили перед собой задачу провести детальный анализ и выявить наиболее яркие и характерные черты у пациентов с РА, проявляющимися в системной форме. Результаты исследования не только подтвердили, но и существенно расширили существующие данные, представленные в работах других авторов [30,32,49,62,63,274]. Было установлено, что у пациентов с системными проявлениями РА наблюдаются следующие характерные особенности: а) стойко высокая активность заболевания, сопровождающаяся быстрым прогрессированием эрозивно-деструктивных изменений в суставах; б) постоянная потребность в применении НПВП и, в меньшей степени, ГК, что отмечалось у 43,1% пациентов; в) выраженное ухудшение параметров, оцениваемых самими пациентами (PRO), включая высокую частоту показаний к эндопротезированию коленных суставов (20,6%), наличие коморбидных и/или мультиморбидных состояний (45,1%), а также повышенный уровень тревожности и значительное снижение качества жизни; г) низкая эффективность традиционных терапевтических подходов, что свидетельствует о рефрактерности заболевания к стандартным методам лечения.

Исследование характерных особенностей пациентов с системными проявлениями ревматоидного артрита выявило значимую эпидемиологическую особенность: существенная доля обследованных (27,1%) имела в анамнезе перенесенную коронавирусную инфекцию COVID-19. Современные научные данные демонстрируют, что инфицирование SARS-CoV-2 оказывает существенное негативное влияние на течение РА и других иммуновоспалительных заболеваний [13,16,102,106]. Особую значимость этому наблюдению придает наличие общих патогенетических механизмов между данными патологическими состояниями, что приводит к усугублению клинической картины и модификации течения основного заболевания [10,22,24,42,106].

В рамках комплексного исследования системных проявлений РА нами был проведен всесторонний анализ висцеральных манифестаций заболевания. Исследование включало детальное изучение их спектра, оценку частоты встречаемости, определение прогностической значимости, а также углубленное исследование потенциальных этиопатогенетических механизмов их развития.

Результаты исследования позволили сформулировать ключевые выводы. Висцеральные проявления при РА демонстрируют высокую частоту встречаемости и характеризуются существенной гетерогенностью как в отношении патогенетических механизмов их формирования, так и в аспекте их прогностического значения. В рамках «Мальма-критериев» выделены специфические висцеральные проявления, которые играют ключевую роль в прогнозировании тяжести течения РА. К ним относятся ревматоидный васкулит, серозиты, миокардит, поражение почек (ревматоидный нефрит) и патологии респираторной системы. Эти манифестации не только отражают системный характер заболевания, но и служат важными маркерами для оценки его прогрессирования и определения терапевтической стратегии. Их наличие позволяет более точно прогнозировать исходы и осложнения, что делает их значимыми в клинической практике [32,49,62,63,248,265,274].

Скудные данные, доступные в научной литературе, указывают на то, что кардиоваскулярные проблемы при РА не ограничиваются исключительно атеросклеротическими изменениями сосудов и возникновением коронарогенных сердечно-сосудистых осложнений [105,114,251,284]. Вовлечение ССС в патологический процесс при тяжелом течении РА представляет собой значимую клиническую проблему. У пациентов с выраженной активностью заболевания и множественными висцеральными проявлениями наблюдается непосредственное вовлечение кардиоваскулярной системы в иммуновоспалительный процесс, что проявляется развитием различных патологических состояний некоронарного происхождения. Эти изменения могут протекать как в субклинической форме, так и иметь явные клинические проявления, что требует особого внимания при ведении данной категории больных. [32,63,71,119,120].

В последние годы в терминологии научной ревматологии постепенно появилось такое понятие как «ревматоидная болезнь сердца» [119,120]. Согласно данным современных исследователей, с одной стороны, понятие «ревматоидная болезнь сердца» рассматривается как проявление системности РА, а с другой, - объединяет в себе весь спектр идентифицированных некоронарогенных ССО у пациентов с РА [32,49,63,119,274].

С учетом вышеизложенного нами у пациентов РА с системными проявлениями (n=59) был осуществлен активный поиск как субклинических, так и клинических манифестных симптомов КВН в рамках «ревматоидной болезни сердца».

Результаты нашего активного и глубокого изучения так называемых некоронарогенных кардиоваскулярных нарушений у пациентов с РА и системными проявлениями совпадают с находками других ученых и показывают, что эти симптомы обладают широким спектром и высокой частотой встречаемости, как в субклинических, так и в клинически выраженных формах [49,62,63,103,119,276].

В целом полученные нами итоговые результаты, связанные с проблемой некоронарогенных КВН у больных РА с системными проявлениями, демонстрируют следующее: а) как субклинические, так и клинически манифестные некоронарогенные КВН имеют широкий спектр и высокую частоту встречаемости и являются неоднородными в прогностическом аспекте; б) среди клинически манифестных некоронарогенных КВН наиболее высокую частоту встречаемости имеют симптомы, свидетельствующие о наличии миокардита (20,3%), экссудативного перикардита (21,9%) и ревматоидного васкулита (30,4%); в) наиболее распространенными субклиническими КВН у обследованных пациентов являлись: адгезивный перикардит, фиброзное уплотнение структуры митрального и аортального клапанов сердца, гемодинамически незначимые клапанные пороки сердца, ГЛЖ, ДДЛЖ, которые были зарегистрированы соответственно у 23,7, 47,3, 30,4, 16,9 и 15,1% обследованных лиц. Аналогичные результаты ранее были продемонстрированы в работах других исследователей [32, 63, 119, 265, 268, 271].

Третий этап исследовательской работы был посвящен всестороннему изучению пациентов с системными проявлениями ревматоидного артрита (n=59). В рамках данного этапа проводилась комплексная оценка нескольких ключевых аспектов: характеристика субъективной симптоматики кардиоваскулярных нарушений, анализ как традиционных факторов риска по шкале SCORE, так и специфических факторов, ассоциированных с РА (согласно критериям SCORE/EULAR 2010 года). Особое внимание было уделено исследованию их совокупного влияния на формирование общего кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов.

В ходе расспроса больных РА с системными проявлениями нами, как и другими авторами [7, 58, 63, 105, 127, 128], типичные клинические симптомы, характерные для коронарогенных КВН (ИБС, ХСН) были идентифицированы лишь у небольшого числа обследованных пациентов (27,1%), что является

подтверждением скудности типичных субъективных КВН у больных данной категории.

Однако в ходе более активного и целенаправленного сбора жалоб и анамнестических данных у подавляющего числа больных РА с системными проявлениями – 51,5% нами, как и другими авторами [7,63,103,145,183,230,255], были выявлены атипичные субъективные симптомы характерные для коронарогенных КВН, обладающие достаточно высокой диагностической значимостью в верификации диагнозов ИБС и ХСН. Поскольку, с одной стороны, наличие тесных ассоциативных взаимосвязей выявленных атипичных симптомов КВН с физической и эмоциональной перегрузкой больного, с другой, - эффективное влияние сублингвального приема нитроглицерина на состояние указанных симптомов, свидетельствуют о коронарном характере указанных симптомов, что вполне согласуется с литературными данными [8,58,103,144,213,266].

Комплексное исследование ФР развития коронарогенных кардиоваскулярных нарушений (КВН) у пациентов с РА, имеющих системные проявления, выявило значимые закономерности, подтверждающие результаты других исследователей [25,33,52,105,162,233,284]. В ходе систематического анализа установлено преобладание двух основных традиционных ФР ССО: артериальной гипертензии с частотой встречаемости 45,1% и дислипидемии, наблюдаемой у 42,1% пациентов.

Детальный анализ РА-специфических факторов риска выявил комплекс взаимосвязанных патологических состояний, существенно влияющих на развитие ССО. К ним относятся: выраженная активность воспалительного процесса, хронический характер заболевания с длительностью более десятилетия, иммунологические маркеры (серопозитивность по РФ и АЦЦП), особенности фармакотерапии (продолжительное применение НПВП и глюкокортикоидов без должного мониторинга), а также наличие

висцеральных проявлений с высокой прогностической значимостью согласно «Мальма-критериям» [33,101,105,233,284].

Сравнительная оценка стратификации кардиоваскулярного риска (КВР) с использованием шкал SCORE и SCORE/EULAR 2010 года у пациентов с РА, имеющих системные проявления, выявила значительную реорганизацию в структуре общего КВР. Анализ продемонстрировал существенное увеличение доли пациентов с высоким КВР - с исходных 42,3% до 63,5%. Примечательно, что при применении модифицированной шкалы SCORE/EULAR 2010 года произошла реклассификация 21,2% пациентов в группу более высокого риска. Эти наблюдения находят подтверждение в работах других исследователей [103,105,179,194,230,285].

В свете воспалительной теории АС, а также активного участия иммуновоспалительных реакций, не только в атерогенезе, но и в целом в патогенезе кардиоваскулярного континуума коронарогенного характера [14,139,143,169,182,200]. особенно на фоне аутоиммунных патологии ревматического профиля [19,71,136,139,182,194], нами был осуществлен комплексный анализ и оценка состояния параметров, характеризующих состояние липидного спектра крови и коагуляционного гемостаза у больных РА с системными проявлениями.

Полученные в этом аспекте результаты во всех звеньях согласуются с многочисленными результатами, представленными в литературе последних лет и в целом, демонстрируют следующее: б) статистически достоверное ($p<0,05-0,01$) изменение уровня всех изучаемых параметров липидного обмена крови у больных РА с системными проявлениями с формированием четко очерченной дислипидемией атерогенной направленности; б) формирование в достаточной степени выраженной гиперкоагуляции, поскольку патологическое отклонение гемокоагуляционных показателей статистически значимо ($p<0,05-0,01$) отличалось от данных контрольной группы; в) основными причинно-патогенетическими факторами, которые вносят существенный вклад в формирование атерогенной направленности

дислипидемии и гиперкоагуляции у больных данной категории являются активность системного ревматоидного воспаления и длительный прием ГК. Аналогические результаты ранее были представлены в работах других исследователей [58,63,105,114,218,261].

В современной кардиологии, несмотря на широкий спектр доступных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также на активное применение передовых технологий и методов, ЭКГ-исследование, в том числе традиционное и с применением холтеровского мониторинга (ХМТ ЭКГ), остаётся одним из ключевых инструментов. Этот метод остается не только основным, но и в ряде случаев незаменимым в арсенале кардиологической диагностики. Поскольку в своевременной диагностике различных форм ИБС (прежде всего острого ИМ) и многочисленных аритмий и блокад сердца именно запись ЭКГ занимает исключительное положение.

Всем обследованным больным РА с системными проявлениями исходно и в момент завершения исследования (а по показаниям в динамике) выполнялась запись ЭКГ в 12 ЭКГ-х отведениях и дополнительно – при наличии соответствующих показаний определенному числу больных (n=59) осуществлена запись ЭКГ в режиме ХМТ.

Комплексный анализ электрокардиографических изменений у пациентов с РА, имеющих системные проявления (n=59), выявил ряд существенных особенностей [103,132,137,166,198]. Наиболее примечательным аспектом исследования стала не только высокая частота встречаемости ЭКГ-изменений, но и их выраженная гетерогенность, проявляющаяся как в диагностическом, так и в прогностическом плане.

В ходе детального изучения электрокардиографической картины были идентифицированы ключевые патологические изменения, характеризующиеся наибольшей распространенностью и особой клинической значимостью. К таким изменениям относятся: гипертрофия ЛЖ, нарушения внутрижелудочковой проводимости, эпизоды

суправентрикулярной тахикардии, электрокардиографические признаки острого инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза, а также безболевого ишемия миокарда. Примечательно, что аналогичные наблюдения были документированы в исследованиях других научных групп [103,132,137,166,198].

Сравнительное исследование электрокардиографических изменений у пациентов с системными проявлениями РА, проведенное с использованием стандартной ЭКГ и холтеровского мониторирования (ХМТ ЭКГ), выявило существенные различия в диагностической информативности этих методов [128,137,165,172,198]. При применении ХМТ ЭКГ обнаружена значительно более высокая частота выявления ряда важных нарушений сердечного ритма и проводимости. В частности, метод позволил зафиксировать большее количество случаев предсердной и желудочковой экстрасистолии, эпизодов безболевой ишемии миокарда, а также пароксизмальных суправентрикулярных тахиаритмий, включая пароксизмы фибрилляции предсердий.

В современной практической кардиологии, наряду с толщиной КИМ, другим своеобразным и вместо с тем прогностический важным и независимым сосудистым маркером, свидетельствующим о присутствии высокого риска развития фатальных ССО коронарогенного генеза, считается увеличение индекса жесткости, который является отражением локальной ригидности сосудистого русла [20,25,68,92,122,169]. В настоящее время не вызывает сомнений, что развитие артериальной ригидности является мультифакторным патологическим состоянием, в формирование которого при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля ключевую роль играет персистирующий хронический иммуновоспалительный процесс [4,19,20,38,69,87,92].

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий, включая оценку их структурно-функционального состояния и измерение толщины КИМ в диапазоне от 0,9 мм до 1,2 мм, у пациентов первой и второй групп

выявили следующие закономерности. У 52% пациентов первой группы (РА без висцеральных проявлений) увеличение толщины КИМ сонных артерий отсутствовало. При этом у 19,0% обследованных (n=19) наблюдалось сочетание АТБ с утолщением КИМ. Кроме того, было зафиксировано статистически значимое повышение индекса жесткости β ОСА ($p < 0,05-0,01$). Наиболее выраженные изменения, включая максимальные значения толщины КИМ и индекса жесткости β ОСА, отмечались у пациентов с серопозитивным (по ревматоидному фактору [РФ] и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду [АЦЦП]) и высокоактивным РА. Это подтверждается наличием положительных корреляционных связей: 1) между уровнем АЦЦП, С-реактивного белка (СРБ) и индексом жесткости β ОСА ($r=0,4$; $r=0,6$; $p < 0,05-0,01$ соответственно); 2) между интерлейкином-6 (ИЛ-6), РФ и толщиной КИМ ($r=0,4$; $r=0,6$; $p < 0,05-0,01$ соответственно). Полученные данные согласуются с результатами многочисленных исследований, опубликованных в последние годы [38,87,103,169,184].

В современной научно-практической кардиологии общепризнанным и практически безальтернативным инструментальным методом, который в реальной клинической практике позволяет осуществить глубокий анализ и оценку отличительных особенностей адаптивного ремоделирования различных отделов сердца по-прежнему остается ЭхоКГ [4,23,55,89,144].

По современным представлениям, адаптивное (компенсаторно-приспособительное) ремоделирование ЛОС отражает в себе степень патологических изменений параметров, характеризующих структурно-геометрическое состояние ЛОС – ЛЖ и ЛП, основными детерминантами которого являются: гипертрофия различных типов и дилатация камер сердца, что в конечном итоге приводит к сферизации ЛОС и ухудшению как систолической, так и диастолической функции ЛЖ [36,55,105,114,139,172].

Несмотря на то, что клинически выраженные проявления коронарогенных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с активным РА изучены достаточно подробно, аспекты, касающиеся субклинических

форм кардиоваскулярного заболевания при РА и других иммуновоспалительных патологий ревматического профиля, остаются недостаточно исследованными. Данный пробел в научных знаниях требует дальнейшего изучения, особенно в контексте ранней диагностики и профилактики осложнений [8,105,124,172,180]. В настоящее время не вызывает сомнений, что субклинические проявления у пациентов с активными формами РА, особенно при сочетании РА с кардиоваскулярной патологией, играют ключевую роль в оценке тяжести заболевания, прогнозировании его исходов и разработке стратегий профилактики ССО. Эти симптомы приобретают особую значимость в клинической практике, так как позволяют выявлять ранние стадии патологических изменений, что крайне важно для своевременного вмешательства и улучшения долгосрочных результатов лечения [4,7,63,124,126,169].

Учитывая значимость субклинических ЭхоКГ-признаков для прогнозирования и диагностики, на третьем этапе нашего исследования было проведено подробное эхокардиографическое изучение структурно-функционального состояния ЛОС у 59 пациентов с ревматоидным артритом, проявляющимся в системной форме.

Комплексное эхокардиографическое исследование, проведенное в группе из 59 пациентов с РА и системными проявлениями, выявило характерные субклинические признаки ремоделирования ЛОС. Полученные данные, подтверждающие результаты предыдущих исследований [4,32,55,114,124,186], позволили установить ряд важных закономерностей в структурно-функциональной перестройке сердечной мышцы.

Выявленные эхокардиографические изменения характеризуются значительной гетерогенностью как по этиопатогенетическим механизмам развития, так и по прогностической значимости. При этом наиболее часто встречающимися субклиническими проявлениями, отражающими особенности адаптивного ремоделирования ЛОС при сочетании РА и кардиоваскулярной патологии, являются: гипертрофия левого и правого

желудочков, диастолическая дисфункция ЛЖ, фиброзные изменения аортального и митрального клапанов, структурные изменения аорты (уплотнение и дилатация), гемодинамически незначимые клапанные нарушения. Эти изменения представляют собой ключевые маркеры структурно-функционального ремоделирования сердечной мышцы при коморбидном течении РА и сердечно-сосудистой патологии.

По современным представлениям постепенная трансформация из физиологической эллипсоидной модели ЛОС в сферическую модель является общепризнанным предиктором, свидетельствующим о развитии в неотдалённых сроках клинических манифестных симптомов поражения миокарда [36,63,80,124,172]. В целом сферическая модель ЛОС создает серьезные предпосылки для развития высоко неблагоприятных коронарогенных ССО, которые в большинстве случаев приводят к фатальным исходам [55,80,114,133,135,142].

При проведении комплексного исследования морфофункциональных параметров ЛОС у пациентов обеих исследуемых групп особое внимание было уделено анализу показателей, свидетельствующих о формировании сферической модели ЛОС. В частности, детально изучались параметры ИСЛЖ и ИСЛП. Анализ полученных данных выявил достоверное повышение указанных индексов у пациентов с системными проявлениями ревматоидного артрита (вторая группа), тогда как в первой группе (без системных проявлений) значимых изменений этих показателей не наблюдалось. Эти наблюдения согласуются с результатами, опубликованными в ряде других исследований [63,114,130,142,180,217].

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) и системными проявлениями была обнаружена значимая положительная корреляция между ИСЛЖ, ИСЛП и титром антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ($r=0,48$; $p<0,01$ и $r=0,52$; $p<0,01$ соответственно), а также концентрацией СРБ ($r=0,38$; $p<0,05$ и $r=0,42$; $p<0,01$ соответственно). Эти данные позволяют предположить, что повышенные уровни АЦЦП и СРБ

могут способствовать прогрессированию сферизации ЛОС. Полученные данные согласуются с выводами других исследований, в которых также изучались особенности структурно-функционального состояния ЛОС у пациентов с активным развернутым РА и системными проявлениями на фоне множественных кардиоваскулярных нарушений [8,81,114,135,144,165].

В рамках всестороннего исследования структурно-функционального состояния ЛОС у пациентов с РА, имеющих системные проявления, был проведен детальный анализ общепринятых морфофункциональных параметров. Данное исследование было направлено на выявление специфических характеристик и потенциальных патогенетических механизмов адаптивного ремоделирования ЛОС. Комплексная оценка включала изучение всех стандартизированных морфофункциональных показателей, что позволило получить полную картину структурно-функционального статуса ЛОС.

Результаты комплексного анализа и оценки состояния общепринятых морфофункциональных параметров, характеризующих состояние ЛОС у больных РА с системными проявлениями во всех аспектах согласуются с литературными данными [4,55,58,63,103,114] и в совокупности свидетельствуют о наличии у обследованных пациентов статистически достоверного ($p<0,05-0,01$) увеличения как линейных, так и объёмных морфофункциональных параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние ЛОС, как в период систолы, так и диастолы, а также толщины стенок ЛЖ ($p<0,05-0,001$).

Среди отдельных детерминантов структурно-функциональное ремоделирование ЛОС, ГЛЖ, наличие которого в настоящее время считается самостоятельным ФР развития фатальных ССО с высоким прогностическим рейтингом всегда требует особого внимания [22,39,58,114,124,130]. Поскольку, в настоящее время не вызывает ни каких сомнений, что присутствие ГЛЖ, с одной стороны, создает серьезные предпосылки для прогрессирования коронарогенного кардиоваскулярного континуума в

целом, а с другой, - служит патогенетическим фоном, который способствует многократному увеличению риска развития коронарогенных ССО, чаще всего с фатальными исходами [39,130,165,172]. В целом, если охарактеризовать феномен ГЛЖ как одного из компонентов кардиоваскулярного континуума, многие исследователи сошлись во мнения о неоднородности ГЛЖ как в причинно-генетических аспектах, так и ее роли в формировании суммарного риска развития ССО [22,40,55,105,124,165].

В рамках комплексного исследования морфофункциональных параметров ЛОС у пациентов с РА, имеющих системные проявления, был проведен углубленный анализ. В ряде исследований [55,63,103,124,175,182] были определены приоритетные направления научного поиска, включающие всестороннюю оценку распространенности ГЛЖ, а также углубленный анализ её вариантов и особенностей ремоделирования ЛОС. В рамках точной верификации типов ГЛЖ и комплексной характеристики процессов сердечного ремоделирования проводился расчет относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС) с использованием следующей формулы: $ОТС = (\text{толщина межжелудочковой перегородки} + \text{толщина задней стенки левого желудочка}) / \text{конечный диастолический размер}$. Согласно действующим рекомендациям, определение конкретных форм ГЛЖ проводилось следующим образом: а) концентрическая гипертрофия левого желудочка устанавливалась при отношении толщины стенки к радиусу (ОТС) более 0,45 в сочетании с повышенным индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ); б) эксцентрическая гипертрофия левого желудочка определялась при ОТС меньше 0,45 с также повышенным ИММЛЖ [3,24].

Комплексный анализ структурных изменений ЛОС у пациентов с РА и системными проявлениями подтверждает и расширяет существующие научные данные [103,119,165,172,175,187], выявляя значимые особенности ремоделирования сердечной мышцы. В ходе исследования установлено, что лишь у 18,0% обследованных сохраняется нормальная структурно-функциональная геометрия левых отделов сердца. При этом различные

варианты гипертрофии левого желудочка распределились следующим образом: концентрическая гипертрофия была верифицирована у 16% пациентов, эксцентрическая - у 20%, что в совокупности с другими вариантами составило 44% от общего числа обследованных лиц.

Завершающий этап исследования структурно-функционального состояния ЛОС у пациентов с РА, сопровождающимся системными проявлениями, был посвящен всестороннему изучению стандартизированных параметров, отражающих характеристики трансмитрального диастолического потока [8,80,136,180,192].

Комплексная оценка стандартных параметров ТМДП у данной категории пациентов, имеющих множественные кардиоваскулярные нарушения преимущественно коронарогенного происхождения, выявила значительную корреляцию с результатами предыдущих исследований [80,135,180,192,217]. Полученные данные указывают на существенную вариабельность нарушений функционального состояния трансмитрального диастолического потока у исследуемой группы пациентов.

Данные, собранные в рамках интегрированного исследования установленных критериев, определяющих диастолическую функцию митрального клапана у наблюдаемых больных, подтверждают различия в характере функциональных нарушений ТМДП, особенно заметные у больных второй группы, страдающих ревматоидным артритом с висцеральными проявлениями (таблица 4.12): а) диастолическая дисфункция первого типа — замедленная релаксация, проявляющаяся через статистически значимые изменения параметров ТМДП, таких как скорости E, A, время задержки DT и соотношение E/A в сравнении с контрольной группой, была зафиксирована у ограниченного числа пациентов из первой группы, в то время как у значительной части пациентов второй группы (36%) наблюдался этот тип дисфункции; б) общий анализ пациентов второй группы выявил сложные мультифакторные изменения на фоне разнообразных кардиоваскулярных нарушений, как ишемических, так и неишемических. В

итоге, в отличие от пациентов первой группы, у больных второй группы постепенно проявляются другие формы диастолической дисфункции, включая псевдонормальный и рестриктивный типы, что в целом согласуется с данными других современных исследователей [80,136,180,209,212,217].

Таким образом, данные, полученные в результате тщательного изучения структурно-функциональных аспектов ЛОС у наблюдаемых больных, показывают разнообразие и сложность изменений, обобщая следующее: а) высокую частоту встречаемости как субклинических, так и клинические манифестные ЭхоКГ-е симптомов, свидетельствующих о неоднородности и многокомпонентности ремоделирования ЛОС; б) кумулятивный и взаимоусиливающий эффект хронического иммуновоспалительного процесса, традиционных и «РА-ассоциированных» ФР развития ССО, свидетельствует о том, что адаптивное ремоделирование ЛОС у пациентов с высокоактивными формами РА является многофакторным и постоянно прогрессирующим патологическим процессом; в) у больных активным РА с висцеральными проявлениями на фоне присутствия многочисленных кардиоваскулярных нарушений, как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов многократно нарастают патогенетические механизмы, лежащие в основе адаптивного ремоделирования ЛОС;

Комплексное исследование иммунологических показателей у пациентов с РА, имеющих висцеральные проявления и кардиоваскулярную патологию, выявило значимые отклонения от контрольной группы [9,12,17,41,49,85,95]. Анализ исходных параметров продемонстрировал существенные изменения как в провоспалительном цитокиновом профиле (ФНО- α , ИЛ-6), так и в показателях острофазового ответа (СРБ).

В отношении клеточного звена иммунитета обнаружены характерные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, включая нарушение соотношения CD4⁺ клеток и иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺. Особого внимания заслуживает измененное содержание В-лимфоцитов

(CD20+), что указывает на системный характер иммунологических нарушений. Параметры гуморального иммунитета также продемонстрировали статистически значимые отклонения ($p < 0,05-0,01$) от показателей контрольной группы, что подтверждает глубину иммунологических нарушений при данной форме заболевания.

Для мониторинга эффективности противовоспалительной терапии и объективизации достижения состояния НАЗ или ремиссии у пациентов с системными проявлениями РА была внедрена многокомпонентная система оценки [12,35,51,104,174,276], включающая следующие диагностические домены:

- комплекс базовых клинико-лабораторных показателей активности заболевания, охватывающий оценку длительности утренней скованности, интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ, количественную характеристику пораженных суставов (число воспаленных и болезненных суставов), а также определение ключевых лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, серомукоид).

- углубленное исследование иммунологического статуса с определением уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа), оценкой параметров клеточного (субпопуляции CD4+, CD8+ лимфоцитов и их соотношение) и гуморального (иммуноглобулины классов А, М, G) звеньев иммунитета.

- валидированные международные индексы оценки активности ревматоидного артрита, включая DAS28, SDAI и показатель выраженности активности, дополненные стандартизированными критериями эффективности лечения ACR (ACR20, ACR50, ACR70).

Основными компонентами комплексной противовоспалительной терапии у обследованных пациентов являлись: а) прием симптоматических лекарственных средств (НПВП, ГК); б) БПВП (МТ перорально и парентерально - МТЖ); в) по показаниям ГИБП – ЭТЦ (Altebrel Иранского производства).

В ходе проведения активного контролируемого противовоспалительного лечения, осуществляемого согласно стратегии T2T для пациентов с РА и системными проявлениями, все ранее упомянутые показатели были детально исследованы. Показатели изучались исходно до начала лечения, а затем повторно через каждые 3 месяца на протяжении 1 года.

Пациентам (n=13) с умеренной активностью РА (DAS28>4.2) в качестве первого БПВП был назначен МТ перорально, в то же время пациентам (n=46) имеющим высокую активность (DAS28>5.1) был назначен МТЖ подкожно еженедельно. Исходная еженедельная дозировки как МТ, так и МТЖ составляла 7,5 мг. Титрация дозы препарата осуществлялась с учетом индивидуальной переносимости, при этом эскалация дозировки производилась пошагово с интервалами 7-10 дней до достижения терапевтической цели в диапазоне 20-25 мг в неделю. Следуя современным клиническим рекомендациям по оптимизации терапии РА метотрексатом, всем пациентам для профилактики потенциальных нежелательных явлений проводилось сопутствующее назначение фолиевой кислоты в дозе 5 мг еженедельно с соблюдением 24-часового интервала после приема основного препарата [70,87,98,206,277].

Анализ результатов трехмесячного курса терапии позволил стратифицировать общую когорту пациентов с высокоактивным РА (n=59) на две группы в зависимости от достижения первичной конечной точки - НАЗ или ремиссии. Первая группа включила 15 пациентов, достигших состояния НАЗ/ремиссии на фоне комплексного лечения, сочетавшего симптоматическую терапию с монотерапией метотрексатом (МТ/МТЖ). Данной категории пациентов было продолжено лечение по установленной схеме с постепенным снижением дозировок НПБК и ГК. Во вторую группу были включены 38 пациентов, не достигших целевых показателей НАЗ/ремиссии при первой контрольной оценке через 3 месяца от начала активной терапии. С целью потенцирования противовоспалительного

эффекта этим пациентам была инициирована дополнительная терапия препаратом этанерцептом (ЭТЦ) из группы ГИБП в режиме еженедельного подкожного введения в дозе 50 мг.

В первой «контрольной точке» (спустя 3 месяца от начала активной терапии) практически у всех обследованных больных РА с системными проявлениями на фоне комбинированного приема препаратов симптоматического ряда и МТ/МТЖ как в нашей работе, так и в работах других исследователей [12,35,85,88,115,151] все исследуемые показатели (УС, ВАШ, ЧВС, ЧБС, СОЭ, серомукоид, СРБ) приобрели устойчивую тенденцию к регрессии и в конце 3 месяца терапии статистически достоверно ($p < 0,05-01$) отличались от исходных данных. Включение этанерцепта в терапевтическую схему привело к значительному клиническому улучшению, которое сохранялось на протяжении всего периода мониторинга, составившего 12 месяцев от начала лечения. При финальной оценке результатов терапии был документирован статистически достоверный регресс ($p < 0,001$) всех исследуемых показателей активности РА относительно их исходных значений. Данное наблюдение согласуется с результатами предыдущих исследований в этой области [1,12,58,150,205,236].

В современной ревматологии особое внимание уделяется нарушению баланса цитокиновой системы как ключевому патогенетическому механизму развития РА. Характерной особенностью данного процесса является избыточная продукция провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α и ИЛ-6 [248,287,288]. На фоне возрастающего применения ГИБП в лечении РА и других ревматических заболеваний с иммуновоспалительным компонентом, современная стратегия Т2Т предполагает комплексный мониторинг уровней провоспалительных цитокинов наряду с другими иммунологическими маркерами для оценки терапевтической эффективности [124,151,188,250,288].

Комплексное исследование иммунологического профиля пациентов с системными проявлениями РА выявило значительные отклонения от нормы. При оценке ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) и компонентов иммунной системы на момент включения в исследование обнаружены существенные изменения. Детальный анализ клеточного звена иммунитета, включающий оценку субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов и их соотношения, а также исследование гуморального иммунитета (иммуноглобулины классов А, М и G), продемонстрировал статистически достоверное повышение всех изучаемых параметров относительно контрольной группы ($p < 0,05-0,01$). Полученные результаты находятся в полном соответствии с данными предшествующих исследований [1,151,204,238,290].

Итоговые результаты показывают, что активное комплексное лечение с использованием препаратов симптоматического ряда, МТ/МТЖ и ЭТЦ согласно принципам T2T, оказывает глубокое положительное влияние на содержание всех изучаемых иммунологических параметров, включая ФНО- α и ИЛ-6. Подтверждением этому является статистически значимое ($p < 0,05-0,01$) снижение всех анализируемых показателей через 1 год после начала проведения лечения относительно их исходных величин, что согласуется с данными других исследователей [12,98,122,151,169,195].

В современной практической ревматологии общепризнанными международными инструментами оценки активности РА являются индексы DAS28, SDAI и PBA. [12,206-208,214]. В течение последнего десятилетия данные инструменты приобрели особую значимость не только для динамического мониторинга активности заболевания, но и стали ключевыми критериями в оценке терапевтической эффективности и верификации достижения клинической ремиссии у пациентов с РА [197,208,214,278].

На заключительном этапе исследования эффективности противовоспалительной терапии у пациентов с развернутой формой РА, сопровождающейся системными проявлениями, был проведен комплексный

анализ динамики ключевых индексов активности заболевания - DAS28, SDAI и ПВА. Исследование фокусировалось на двух основных направлениях:

1. Всесторонняя оценка влияния контролируемой противовоспалительной терапии на изменение вышеуказанных индексов в течение длительного периода наблюдения (3, 6 и 12 месяцев);
2. Верификация достижения ремиссии или НАЗ - основной цели стратегии T2T - у пациентов с системными проявлениями РА на различных временных отрезках (3, 6 и 12 месяцев от начала терапии).

Общий анализ и оценка полученных нами результатов в процессе изучения предполагаемого эффективного влияния активной контролируемой противовоспалительной терапии с применением препаратов симптоматического ряда, БПВП (МТ/МТЖ) и ГИБП (ЭТЦ) в интенсивном режиме у больных РА с системными проявлениями в рамках стратегии T2T имеют большое сходство с данными других современных исследователей [1,51,85,150,267] и в целом демонстрируют следующее: а) активная контролируемая терапия, начиная с первых недель лечения оказывает положительное влияние на активность РА и тем самым создает серьезные предпосылки для дальнейшего его снижения у подавляющего большинства пациентов; б) в процессе проведения лечения наблюдалась стабильная тенденция к уменьшению значений индексов DAS28, SDAI и ПВА через 3 месяца после начала терапии и сохранялась до конца исследования, которое продолжалось 12 месяцев; в) с начала трехмесячного периода комплексного противовоспалительного лечения отмечалось заметное увеличение количества больных, у которых с использованием индексов DAS28, SDAI и ПВА подтверждалось достижение состояния НАЗ или ремиссии. Эти результаты отражают успешное выполнение основной цели активной терапии в соответствии с стратегией лечения по цели (T2T). (таблица 5.3).; г) по итогам исследования, через 12 месяцев после начала лечения, низкая и умеренная степень активности заболевания согласно оценкам по DAS28, SDAI и ПВА была подтверждена только у ограниченного числа пациентов –

6,8 и 13,2% соответственно; что согласуется с данными других авторов [5,51,98,187,199,259,275].

Обобщенные результаты, которые были получены в процессе многочисленных исследований, посвящённых малоизученным вопросам, связанных с проблемой коморбидности РА и КВП свидетельствуют, с одной стороны, о высокой распространенности как субклинических, так и клинически манифестных коронарогенных [38,105,127,162,230,261] и некоронарогенных [103,119,120,171,209] КВН у пациентов с активными и тяжелыми формами РА, а с другой, - КВН преимущественно коронарогенного генеза являются основными причинами преждевременной летальности пациентов с РА [137,162,177,230,251].

На заключительном этапе нашего исследования была поставлена цель оценить воздействие активной контролируемой терапии с использованием метотрексата (МТ/МТЖ) и этанерцепта (ЭТЦ) в интенсивном режиме, основанном на ключевых принципах стратегии лечения до достижения цели (Т2Т), на липидный профиль крови, коагуляционного гемостаза и КВС в целом у больных РА с системными проявлениями, у которых исходно в широком спектре были идентифицированы субклинические и клинически манифестные ССО, как некоронарного, так и коронарного генезов.

Конечные результаты, полученные в ходе изучения воздействия активной контролируемой противовоспалительной терапии, включая использование симптоматических препаратов (НПВП, ГК) и БПВП (МТ/МТЖ, ЭТЦ) в сочетании с базисными кардиологическими препаратами (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины) на протяжении 1 года у пациентов с РА и системными проявлениями в целом согласуются с данными других исследователей [58,123,151,184,237] и демонстрируют следующее: а) достижение конечной цели стратегии Т2Т – состояния НАЗ/ремиссии (особенно достижения стойкой («»)) самым серьезным образом положительно модифицирует течение и исходы активного развернутого РА с системными проявлениями; б) после

достижения состояния клинической ремиссии в момент завершения работы (через 12 месяцев от начало активной терапии) у большинства обследованных больных в гетерогенном клиническом сценарии заболевания были верифицированы следующие положительные сдвиги: практически были ликвидированы – активный суставной синдром, висцеральные проявления РА, связанные с активностью заболевания, хронический болевой синдром, усталость и нарушение сна, и ТДР, были прекращены прием НПВП и ГК; в) представленные положительные сдвиги в клиническом сценарии РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии, безусловно оказывает весьма благоприятное влияние и на функциональное состояние КВС в целом.

В целом основными моментами в положительной влиянии достижения состояния НАЗ/ремиссии на состояние субклинических и клинически манифестных ССО коронарогенного генеза у больных РА с системными проявлениями в настоящем исследовании являлись: а) были ликвидированы предсердные экстрасистолы, эпизоды SV тахикардии и транзиторные АВ-блокады I-II степени; б) серьезным образом сократилась частота встречаемости желудочковых экстрасистол, эпизодов БИМ и ГНКПС; в) такие субклинические симптомы АС и структурно-функционального ремоделирования ЛОС, как толщина КИМ, диаметр ОСА, индекс жесткости β , КДР, КЛО, ИСЛП, ИСЛЖ, приобрели положительную тенденцию, однако эти положительные сдвиги не показали статистическую значимость различия от исходных показателей ($p > 0,05$); г) у больных, достигших состояния непрерывной глубокой или стойкой ремиссии с трехмесячного срока наблюдения (всего 16 человек), было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) сокращение толщины МЖП и ЗСЛЖ в диастолической фазе. Кроме того, отмечалось некоторое повышение показателей соотношения скоростей митрального кровотока Е/А ($p > 0,05$) и уменьшению объема индекса регургитации, что указывает на улучшение диастолической функции левого

желудочка. Аналогичные результаты отмечались и в исследованиях других авторов [58,135,237,240,256,285].

Комплексный анализ результатов 12-месячного наблюдения за когортой пациентов (n=59) с активным развернутым РА и системными проявлениями выявил следующие ключевые закономерности. Пациенты получали непрерывную терапию метотрексатом в различных лекарственных формах (МТ/МТЖ, при этом начиная с третьего месяца лечения по показаниям проводилась интенсификация терапии этанерцептом в соответствии со стратегией "Treat to Target". Часть пациентов параллельно получала базисную кардиологическую терапию под наблюдением специалистов-кардиологов.

Анализ эффективности терапии продемонстрировал существенное улучшение клинико-лабораторных показателей активности РА, характеризующееся практически полным исчезновением суставного синдрома и большинства висцеральных проявлений заболевания. Это позволило значительно редуцировать или полностью отменить симптоматическую терапию (НПВК и ГК).

Особого внимания заслуживает факт достижения конечной цели лечения - состояния НАЗ или ремиссии - у преобладающего большинства пациентов (79,4%). Данный результат коррелировал с положительной динамикой как субклинических, так и клинически манифестных ССО коронарного генеза.

ВЫВОДЫ

1. Серопозитивность, течение с постоянной высокой активностью с непрерывным темпом прогрессирования эрозивно-деструктивного суставного синдрома, потребности в постоянном приеме НПВП и отчасти в ГК, рефрактерность к терапевтическим мероприятиям в традиционном стиле, высоко неблагоприятные значения параметров «состояния здоровья по мнению пациента», отдаленные исходы заболевания и высокая распространенность кардиоваскулярных и метаболических нарушений являются наиболее отличительными особенностями больных активным развернутым РА с системными проявлениями. [1-А, 4-А, 11-А, 15-А].
2. Выявлено, что висцеральные проявления РА обладают широким разнообразием и встречаются с высокой частотой. Эти проявления демонстрируют значительную гетерогенность, как в механизмах их возникновения, так и в их влиянии на прогноз заболевания. Высокая активность и длительность РА, а также поздняя диагностика и неадекватность проводимой терапии являются ведущими причинно-патогенетическими факторами в развитие системных проявлений заболевания. Среди висцеральных проявлений РА наибольшей прогностической значимостью в оценке тяжести РА обладают: а) ревматоидный васкулит, серозиты, миокардит, ревматоидный нефрит и поражения органов дыхания (в рамках «Мальма-критериев»); б) как субклинические, так и клинически манифестные КВН некоронарогенного генеза в рамках «ревматоидной болезни сердца»
3. У пациентов с активной формой РА выявлен широкий спектр субклинических и клинически манифестных симптомов коронарогенного происхождения, характеризующихся высокой частотой встречаемости и существенной вариабельностью этиопатогенетических механизмов и прогностической значимости. Доминирующими субклиническими проявлениями коронарогенных ССО при РА являются структурно-

функциональные изменения сердечно-сосудистой системы: утолщение комплекса интима-медиа и повышение индекса жесткости сонных артерий, формирование АТБ, развитие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, сферическая деформация ЛОС, а так-же гемодинамически незначимые клапанные пороки сердца.

4. Исследование пациентов с системными проявлениями РА выявило двойственную роль "РА-ассоциированных" факторов риска в развитии коронарогенных ССО. Эти факторы оказывают негативное влияние на классические факторы риска ССО (включая АГ, показатели липидного профиля и коагуляционного гемостаза), усиливая их атерогенный потенциал. Кроме того, сочетание этих факторов с хроническим иммуновоспалительным процессом и висцеральными проявлениями РА высокого прогностического риска (согласно "Мальма-критериям") играет ключевую роль в патогенезе множественных коронарогенных ССО. Данные изменения указывают на системный характер структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы у этой категории больных.

5. Интенсивная двенадцатимесячная терапия с использованием современных базисных препаратов (МТ/МТЖ) в комбинации с ЭТЦ в рамках стратегии Т2Т у пациентов с системными проявлениями РА продемонстрировала двойной терапевтический эффект. У большинства пациентов (78,4%) была достигнута основная цель лечения - состояние НАЗ и стойкой ("Sustained") ремиссии. Параллельно с этим наблюдалось многостороннее положительное влияние на субклинические и клинически манифестные ССО как коронарогенного, так и некоронарогенного происхождения.

6. Выявлено, что длительное применение у пациентов с активными и тяжелыми формами РА МТЖ и ЭТЦ на фоне удовлетворительной переносимости/ доступности, демонстрирует, с одной стороны, ярко выраженную не только иммуносупрессивную и/или иммуномодулирующую, но и собственную противовоспалительную и анальгетическую активность, а с другой стороны, - и, что не менее важно, своеобразную ангио — и

кардиопротективную эффективность, что еще больше укрепляет позицию этих препаратов в таргетной терапии высокоактивных форм РА в рамках стратегии T2T.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Особенности клинической картины у пациентов с активной формой РА и системными проявлениями, характеризующиеся редкостью типичных симптомов коронарогенных ССО при высокой распространенности как коронарогенных, так и некоронарогенных осложнений, требуют комплексного диагностического подхода. Он включает тщательный анализ анамнестических данных и активный поиск как типичных, так и атипичных симптомов коронарогенных КВН. Параллельно необходимо широкое использование инструментальных методов обследования: велоэргометрии, ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ и ультразвукового исследования сонных артерий.
2. У больных с высокоактивными формами РА с многочисленными системными проявлениями стратификация уровня суммарного кардиоваскулярного риска с помощью шкалы SCORE/EULAR, 2010 г., которая учитывает вклад как традиционных, так и «РА-ассоциированных» факторов риска развития коронарогенных ССО в формирование суммарного кардиоваскулярного риска, является наиболее оправданным подходом в решение данной проблемы.
3. Внедрение стратегии T2T в клиническую практику требует обязательного использования современных международных инструментов оценки. Ключевое значение для мониторинга эффективности контролируемой противовоспалительной терапии имеет применение валидированных индексов и критериев: ПБА, DAS28, SDAI, ACR/EULAR 2011, а также критериев ACR 20/50/70%.
4. Комбинация МТ/МТЖ и ЭТЦ зарекомендовала себя как оптимальный выбор для проведения активной контролируемой противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелыми и высокоактивными формами РА. Это обусловлено двумя ключевыми характеристиками: высокой эффективностью в достижении клинической ремиссии в рамках стратегии T2T и

благоприятным соотношением профиля безопасности и доступности препаратов.

5. Достижение состояния стойкой-непрерывной ремиссии у больных РА с системными проявлениями приобретает исключительную значимость в профилактике как коронарогенных, так и некоронарогенных ССО у пациентов данной категории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева А.С. Взаимосвязь лабораторных биомаркеров и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба [Текст] / А.С. Авдеева, О.Г. Алексеева, В.В. Рыбакова // Современная ревматология. – 2022. – №16 (3). – С. 29-36.
2. Авдеева А.С. Клиническое значение антител цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите [Текст]/ А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.478-479.
3. Авдеева А.С. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите [Текст]/ А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2022. - №60 (2). – С.181-187.
4. Акрамова, Э. Г. Эхокардиографические показатели у пациентов с ревматоидным артритом / Э. Г. Акрамова, Л. И. Фейсханова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 18-24.
5. Ананьева Л.П. Мультидисциплинарные проблемы ревматологии и пульмонологии [Текст]/ Л.П. Ананьева // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89. - №5 . – С.478-479.
6. Анализ зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите [Текст] / Г.И. Гриднева [и др.] // Современная ревматология. – 2022. - №16 (4). – С. 15 – 20.
7. Анкудинов, А. С. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита / А. С. Анкудинов, А. Н. Калягин // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10S. – С. 4-8.
8. Анкудинов, А. С. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита / А. С. Анкудинов, А. Н. Калягин //

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 181-185.
9. Антитела к карбамилированным белкам у АЦЦП-негативных и АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Д.А. Дибров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (6). – С.751-757.
10. Аронова Е.С. Посковидный синдром: клиническая картина, диагностика и лечение с позиции ревматолога [Текст]/ Е.С. Аронова, Б.С. Белов, Г.И. Гриднева // Современная ревматология. – 2023. - №6. – С.7-13.
11. Бакетова Т.В. Современные возможности визуализации сосудистого повреждения при системных васкулитах крупных сосудов [Текст] / Т.В. Бакетова, В.А. Зеленов, А.Е. Зотиков // Научно-практическая ревматология. – 2022. - №60 (1). – С. 708 – 714.
12. Бекмуродзода С.Б. Клинико-экономический анализ эффективности активной контролируемой терапии у больных ревматоидным артритом / автореферат дис. канд. мед. наук.: 14.01.04 – Внутренние болезни [Текст] / С.Б. Бекмуродзода. – Душанбе, 2019. – 23с.
13. Белов Б.С. COVID-19 и ревматология: год спустя [Текст] / Б.С. Белов, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2021. – №59 (1). – С. 31-36.
14. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. Я. Кравченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S3. – С. 79-85.
15. Блокада сигнального пути интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокины и метаболизм глюкозы [Текст] / Л.В. Кондратьева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (6). – С.658-666.
16. Богданова Е.В. Связь распространенности кардиометаболических заболеваний с наличием псориатического артрита у российских пациентов с

псориазом. [Текст] / Е.В. Богданова, А.А. Кубанов // Современная ревматология. – 2023. - №17 (2). – С. 91 – 101.

17. Взаимосвязь между эффективностью метотрексата при ревматоидном артрите и достигнутым уровнем его полиглутаматов в эритроцитах (пилотное исследование) [Текст]/ Г.И. Гриднева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (2). – С.171-174.

18. Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом [Текст] / А.А. Абрамкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. - №94(5). – С. 616-621.

19. Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом (пилотное исследование) [Текст] / М.С. Елисеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (6). – С. 708 – 714.

20. Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом [Текст] / Л.А. Князева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №53 (3). - С. 258-265.

21. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо- контролируемого многоцентрового исследования III фазы (GREDO 1) [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – №59(1). – С.62-69.

22. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита [Текст] / В.Н. Сороцкая [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – №60 (2). – С.157-161.

23. Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система [Текст] / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский // М.: Изд-во «МЕДпресс-информ», 2011.–895 с.

24. Воробьева О.В. Патоморфологические изменения органов при ревматоидном артрите 25 вторичным амилоидозом сердца и почек на фоне

COVID-19 [Текст] / О.В. Воробьева, Л.П. Романова // Современная ревматология. – 2022. – №16 (5). – С. 66-70.

25. Герасимова Е.В. Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, А.А. Герасимова // Терапевтический архив. – 2021. - №93(5). – С. 561-567.

26. Герасимова Е.В. Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом. [Текст] / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова. Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. - 2017. - № 55 (3). - С. 311-320.

27. Горячева С.А. Анемический синдром у больных ревматоидным артритом [Текст] / С.А. Горячева, О.П. Фомина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.29-30.

28. Горбунова Ю.Н. Метаболический синдром при ревматоидном артрите [Текст] / автореферат дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.22 – Ревматология / Ю.Н. Горбунова. – Москва, 2018. – 23с.

29. Гордеев А.В. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр» [Текст] / А.В. Гордеев, Е.В. Матьянова, Е.А. Галушко // Терапевтический архив. - 2023. - № 95 (5). - С. 380-385.

30. Гринштейн Ю.И. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии [Текст] / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, В.В. Кусаев // Терапевтический архив. - 2016. - №5. - С. 107-111.

31. Дворецкий Л.И. Кардиологический больной с анемией [Текст] / С.Л. Дворецкий, Н.В. Дятлов // Фарматека. – 2013. - № 6 (259). – С. 22-31.

32. Диагностика и спектр системных проявлений ревматоидного артрита [Текст] / С.М. Хасанзода [и др.] // Научно-практическая ревматология (приложение). -2017. - №55(2). – С.132.

33. Динамика традиционных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с развернутым РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии [Текст] / М.М. Хасанзода [и др.] // Научно-практическая ревматология (приложен). -2017. - №55(2). – С.132.
34. Динамика Т- и -лимфоцитов у больных ревматоидным артритом, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами [Текст] / А.В. Мартынова [и др.] // Современная ревматология. – 2022. - №16 (1). – С. 38 – 45.
35. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффман-Ля Рош») в терапии ревматоидного артрита [Текст]/ А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57(3). – С. 46-56.
36. Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получивших генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы Янус-киназ [Текст]/ Ю.И. Горбунова [и др.] // Современная ревматология. – 2023. - №6. – С. 36 - 42.
37. Дубиков А.И. Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите [Текст] / А.И. Дубиков, С.Г. Калиниченко, Н.Ю. Матвеева // Современная ревматология. – 2019. - №13 (3). – С. 95 – 101.
38. Евенко, А. Ю. Сравнительная оценка влияния инфликсимаба и ритуксимаба на доклинические структурно – функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при ревматоидном артрите / А. Ю. Евенко, О. И. Фролова // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 3. – С. 26-29.
39. Изучение эффективности подхода «Лечение до достижения цели» у пациентов с псориатическим артритом в долгосрочной перспективе [Текст]/

П.О. Трemasкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С. 517 – 526 - 527.

40. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получивших терапию генно-инженерными биологическими препаратами [Текст] / М.А. Королев [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. - №94(5). – С. 636-641.

41. Интерлейкин-6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств [Текст] / Т.А. Лисинцына [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. - №57 (3). – С. 318 – 327.

42. К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями [Текст] / М.Ф. Бекетова // Научно-практическая ревматология. – 2022. – №58 (4). – С.437-442.

43. Каратеев А.Е. Не говорите и не пишите? «болевого синдром»! Говорите – «боль»! [Текст] / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (6). – С.667-671.

44. Каратеев А.Е. Контроль боли при ревматических заболеваниях: прошлое и будущее [Текст] / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (2). – С.143-150.

45. Каратеев А.Е. Анальгетики при ревматических заболеваниях: необходимый компонент терапии, направленной на улучшение качества жизни [Текст] / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2022. - №16(5). – С. 101-107.

46. Каратеев А.Е. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб [Текст]/ А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (4). – С.420-427.

47. Каратеев Р.А. Кардиоваскулярные проявления системной красной волчанки: значение сердечной недостаточности [Текст] / Р.А. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2023. - №61 (3). – С.298-306.
48. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом [Текст] / З.Ю. Мутовина [и др.] // Современная ревматология. – 2019. - №13 (3). – С. 82 – 86.
49. Клиническая ревматология: третье издание, переработанное и дополненное (руководство для врачей) [Текст]/ Под ред. академика В.И. Мазурова // М: Е-нота. – 2021. – 696с.
50. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите [Текст] / Н.В. Чеботарева [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. - №92 (5). – С. 55 – 60.
51. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T / [текст] / М.М. Маджонova [и др.] // II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии». – Научно-практическая ревматология (приложение). – 2022. - №60 (5). – С. 22.
52. Кривотулова И.А. Уровень адипоцитокинов у больных ревматоидным артритом с субклиническим атеросклерозом [Текст]/ И.А. Кривотулова, Т.В. Чернышева // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.503.
53. Лебедева В.В. Оценка модифицированного комбинированного индекса токсичности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите [Текст] / В.В. Лебедева, Ю.В. Муравьев, С.И. Гухова // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (1). – С. 26 – 30.
54. Лиля А.М. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней [Текст] / А.М. Лила [и др.] // Современная ревматология. - 2019. - №13(3). С. 4-9.
55. Лисицина Ю.И. Ремоделирование левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом [Текст] / Ю.И. Лисицина, Л.Н. Шилова, А.В.

Александров // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. - №1 (69). – С. 134-136.

56. Маджонova М.М. Изучение и оценка параметров воспалительной активности и «состояния здоровья по мнению пациентов» у больных ревматоидным артритом на фоне активной контролируемой терапии: дисс... канд. мед. наук. – 14.01.04 – внутренние болезни [Текст] / М.М. Маджонova // Душанбе. – 2024. – 201с.

57. Маркова Г.А. Прогнозирование эффективности терапии тофацитинибом по экспрессии генов провоспалительных цитокинов и протеаз в культивированных клетках крови у больных ревматоидным артритом [Текст] / Г.А. Маркова, Е.В. Четина, А.М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. – 2022. – №16 (5). – С. 22-27.

58. Махмудов Х.Р. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target», у больных ревматоидным артритом: дисс... канд. мед. наук: 14.01.22 – ревматология [Текст] / Х.Р. Махмудов // Оренбург. - 2017. – 158с.

59. Метаболический синдром при ревматоидном артрите как критерий кардиоваскулярного риска / С. А. Лапшина, Л. И. Фейсханова, А. Р. Гараева, А. Р. Курбанов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 40-44.

60. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19 [Текст] / А.И. Загребиева [и др.] // Современная ревматология. – 2022. – №16 (6). – С. 73-79

61. Мультиморбидность в ревматологии: от комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней [Текст] / А.М. Лиля [и др.] // Современная ревматология. – 2019. - №13 (3). – С. 4 – 9.

62. Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита [Текст]/ Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. - № 56(3). – С. 356-362.

63. Назаров Б.Д. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, клинико-иммунологические особенности, оценка прогноза, оптимизация терапии. Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук [Текст]/ Б.Д. Назаров // Душанбе. – 2013. – 160 с.
64. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания [Текст] / Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева, Д.А. Дибров // Научно-практическая ревматология. – 2023. - №61 (3). – С. 276 – 291.
65. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы [Текст] / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // Терапевтический архив. – 2019. - №91 (5). – С. 4-7.
66. Насонов Е.Л. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19 [Текст]/ Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. – 2022. - №60 (2). – С. 195-204.
67. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 60 (2). – С.131-148.
68. Насонов Е.Л. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии [Текст]/ Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Терапевтический архив. – 2017. - №5. – С. 4-12.
69. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности [Текст] / Е.Л. Насонов, Ю.А. Олюнин, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56 (№3). – С.263-271.
70. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи [Текст]/ Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №4. – С.421-433.
71. Насонов Е.Л. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета [Текст] / Е.Л. Насонов, Т.М. Решетняк, З.С. Алекберова // Терапевтический архив. – 2020. – №92(5). – С.4-14.

72. Насонов Е.Л. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии [Текст] Е.Л. Насонов, Л.П. Ананьева, С.Н. Авдеева/ Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):1
73. Низкоэнергетические переломы у больных ревматоидным артритом при многолетнем проспективном наблюдении [Текст]/ П.О. Кожевникова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.500 – 501.
- 74_ Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента! [Текст] / Е.Ю. Полищук [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (3). – С.361-368.
75. Ожирение как предиктор кардиоваскулярной патологии у пациентов с ревматоидным артритом / Л. И. Фейсханова, С. А. Лапшина, А. Р. Курбанов [и др.] // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 8 (34). – С. 67-73.
76. Олюнин Ю.А. Лечение ревматических заболеваний: разные нозологии. Общие проблемы [Текст]/ Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2023. - №2. – С. 86-92.
77. Олюнин Ю.А. Хроническая скелетно-мышечная боль, ведущий симптом или коморбидная патология? [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2022. – №16 (3). – С. 96-102.
78. Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском [Текст]/ Ю.А. Олюнин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С.321-323.
79. Особенности клинических проявлений ревматоидного артрита с недостаточностью эффективностью базисных противовоспалительных препаратов в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации [Текст] / А.С. Потапова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (2). – С.214-219.
80. Особенности нарушения трансмитрального диастолического потока у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью

сердца / С.М. Хасанзода [и др.] // Доклады АН РТ. – 2019. - №9-10. – С. 598-606.

81. Особенности патологии миокарда у пациентов с внеаксиальными проявлениями анкилозирующего спондилита / Л.И. Фейсханова, Р.З. Абдракипов, А.А. Виволанец [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 7. – С. 27–32.

82. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ) [Текст] / В.В. Рыбакова // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59(3). – С. 269-274.

83. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите: первые результаты [Текст]/ А.В. Гордеев [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – №13 (3). – С.10-16.

84. Оценка показателей воспаления, ангиогенеза и фибринолиза у пациентов с ревматоидным артритом, получающих терапию ритуксимабом [Текст]/ Н.Ю. Левшин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - № 59 (4). – С.506-507.

85. Оценка эффективности и безопасности терапии филготинибом у пациентов с ревматоидным артритом с недостаточным эффектом терапии метотрексатом: результаты 52 недель клинического исследования Combe B. [Текст] / [B. Combe et al.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (5). – С. 602 - 604.

86. Оценка влияния хронической боли на функциональный и физический статус пациентов старших возрастных групп [Текст] / А.В. Наумов [и др.] // Современная ревматология. – 2021. – №15 (1). – С. 26-32.

87. Параметры ремоделирования сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом на фоне терапии методжеком [Текст] / Л. Дунгени [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – №5-1. – С.124.

88. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев [Текст] / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52(6). – С. 607–614.
89. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента [Текст]/ В.В. Рыбакова [и др.] // Современная ревматология. - 2020. - №14(2). С. 27-34.
90. Полищук Е.Ю. Проблема длительного контроля при хронических ревматических заболеваниях [Текст] / Е.Ю. Полищук, А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2022. – №16 (2). – С. 87-91.
91. Поражение легких при ревматоидном артрите [Текст] / Е.Н. Попова [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – №17 (2). – С. 77-81.
92. Попкова Т.В. Абатацепт и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите: современные данные [Текст] / Т.В. Попкова // Современная ревматология. – 2017. - №11 (4). – С. 56-61.
93. Попкова Т.В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом [Текст]/ Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 93-101.
94. Потапова А.С. Молекулярные механизмы развития феноменов периферической и центральной сенситизации при ревматоидном артрите [Текст] / А.С. Потапова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (1). – С.77-86.
95. Предикторы отсутствия ремиссии и низкой активности заболевания у больных псориатическим артритом через год после начала лечения в реальной клинической практике [Текст] / Е.Ю. Логинова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (5). – С.584-589.
96. Применение метотрексата при ревматоидном артрите: рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (4). – С.435-439.

97. Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита [Текст] / А.С. Семашко [и др.] // Современная ревматология. – 2023. - №6. – С. 59-64.
98. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) [Текст] / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.1-13.
99. Провоспалительная активация моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты) [Текст] / А.И. Богатырева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (6). – С.744-750.
100. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика – методы и тесты: учебное пособие [Текст] / Д.Я. Райгородский // – Самара: Изд-во дом бахрах. – 1998. – 248с.
101. Распространенность традиционных факторов риска развития ССО у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом / С.М. Хасанзода [и др.] // Научно-практическая ревматология». -2020. - №58(2). – С.165-170.
102. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артритe в период пандемии коронарной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов [Текст] / А.Е. Каратеев [др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. – №60 (2). – С.149-156.
103. Ребров, А. П. Поражение сердца у больных с ревматоидным артритом / А. П. Ребров // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 15-19.
104. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций: официальный сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2 (дата обращения: 06.04.2023).

105. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? [Текст] / А.В. Гордеев [и др.] // Современная ревматология. – 2023. - №17 (2). – С. 16-22.
106. Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя [Текст] / Б.С. Белов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (4). – С.450-457.
107. Ревматоидный фактор: история изучения, и эволюция представлений [Текст] / С.В. Гуляев [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – №95 (5). – С.444-446.
108. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России – тяжесть заболевания в российской популяции больных: одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование [Текст] / О.М. Фоломеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. - №1. – С. 50-60.
109. Ревматоидный артрит: вопросы распространенности, классификации, диагностики и ведения больных [Текст] / А.В. Гордеев [и др.] // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.72-77.
110. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика клиника [Текст] / В.А. Насонова [и др.] // Терапевтический архив. – 1988. - №7. С. 98-103.
111. Ревматология: российские клинические рекомендации [Текст]/ Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова // Издательская группа «Геотар – Медиа». – 2019. – 461 с.
112. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита [Текст] / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2021. - №15(2). – С. 57-63.
113. Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2 [Текст] / Е.Ю. Полищук [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (1). – С.35-33.

114. Ремоделирование миокарда левого желудочка при ревматоидном артрите, факторы, влияющие на него / Ж. З. Отарова, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 1. – С. 16-27.
115. Роль показателей цитокинового профиля в прогнозировании эффективности терапии раннего ревматоидного артрита [Текст] / В.В. Рыбакова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С. 517.
116. Роль метаболического статуса лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита [Текст] / С.В. Скупневский [и др.] // Современная ревматология. – 2021. - №15 (5). – С. 26-32.
117. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита: есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (2). – С.165-180.
118. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний [Текст] / Д.А. Дибров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (6). – С.751-757.
119. Руководство по неишемической кардиологии [Текст] / Под. ред профессора Н.А. Шостака // М.: изд. группа «ГЕОТАР – Медиа» . – 2010. – 352с.
120. Саидов Ё.У. Ревматоидная болезнь сердца- комплексная диагностика [Текст] / Ё.У. Саидов, Д.А. Халилова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи». – Москва 2008. – С. 325-326.
121. Салугина С.О. Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение [Текст] / С. О. Салугина, Е.С. Федоров // Современная ревматология. – 2022. – №15 (6). – С. 95-100.

122. Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита [Текст] / В.В. Рыбакова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2022. - №60 (1). – С. 72 – 79.
123. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом [Текст]/ Е.В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. - № 5. – С. 26-31.
124. Сравнительные особенности электрофизиологического ремоделирования миокарда у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / Л. И. Фейсханова, Н. Р. Харисова, Ю. М. Бойчук, Э. К. Гутиева // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (109). – С. 147-149.
125. Сравнение клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с умеренной или высокой активностью заболевания в зависимости от наличия или отсутствия симптомов невропатической боли [Текст] / Е.Ю. Полищук [и др.] // Современная ревматология. – 2021. – №15 (6). – С. 13-18.
126. Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском [Текст] / Е.В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. - №95 (5). – С.375-379.
127. Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии / И. Г. Кириллова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 5. – С. 400-409.
128. Трешкур Т.В. Холтеровское мониторирование в клинической практике [Текст] / 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.
129. Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд [Текст] / А.В. Гордеев [и др.] // Современная ревматология. – 2022. – №16 (2). – С. 13-20.

130. Типы ремоделирования левого желудочка у больных ревматоидным артритом [Текст] / И.А. Кривотулова [и др.] // Современная ревматология. – 2020. - №14 (2). – С. 62-68.
131. Уровень IL-17A, IL-17F у больных ревматоидным артритом и их взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями [Текст]/ Н.А. Лапкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.506.
132. Фейсханова Л.И. Влияние ритуксимаба на электрофизиологические параметры сердца у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Л.И. Фейсханова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (5). – С.600-602.
133. Фейсханова, Л. И. Ранние признаки дисфункции миокарда у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом [Текст] / Л. И. Фейсханова, Д. И. Абдулганиева // Клиницист. – 2020. – Т. 14, № 3-4. – С. 36-42.
134. Фейсханова, Л. И. Взаимосвязь между анемией и поражением сердца у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Л. И. Фейсханова, Е. В. Сухорукова, А. И. Ахметзянова // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 432-435.
135. Фейсханова, Л. И. Влияние ритуксимаба на развитие диастолической дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Л. И. Фейсханова, С. А. Лапшина // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 53-56.
136. Фейсханова, Л. И. Диастолическая дисфункция миокарда у пациентов с различными клинико-лабораторными особенностями течения ревматоидного артрита [Текст] / Л. И. Фейсханова, А. Р. Юсупова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 6-1. – С. 54-56.
137. Фейсханова, Л. И. Особенности кардиальной патологии у пациентов со вторичным остеоартрозом на фоне ревматоидного артрита [Текст] / Л. И. Фейсханова, Л. Г. Ибрагимова, Ю. В. Тютюгина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 61-66.

138. Фейсханова, Л. И. Роль матриксной металлопротеиназы в развитии перикардального выпота у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Л. И. Фейсханова, И. Х. Валеева, А. К. Фейсханов // Практическая медицина. – 2018. – № 7-2. – С. 99-101.
139. Хазова, Е. В. Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты [Текст] / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 54-59.
140. Хазова, Е. В. Роль системного воспаления при сердечной недостаточности [Текст] / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 4. – С. 510-517.
141. Характеристика клинико-демографических показателей больных с рефрактерным ревматоидным артритом [Текст] / Е.С. Аронова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. - №59 (4). – С.481 - 482.
142. Хасанзода С.М. Анализ и оценка особенности структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца [Текст] / С.М. Хасанзода // Авчи Зухал. – 2022. - №2. – С. 136-144.
143. Хасанзода С.М. Комплексная оценка состояния кардиоваскулярной системы у больных ревматоидным артритом до начала активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target» / С.М. Хасанзода, Ё.У. Саидов, О.Д. Охонова // Авчи Зухал. – 2020. - №3. – С. 46-54.
144. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть I): распространенность, особенности этиологии и патогенеза [Текст] / Д. С. Новикова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 703-710.
145. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики [Текст] / Д. С. Новикова [и др.]

- // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 6. – С. 870-878.
146. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения [Текст] / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. - №91 (5). – С.8-18.
147. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек [Текст] / Н.В. Чеботарева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. - №91 (5). – С. 129-133.
148. Экспрессия интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне анти-В-клеточной терапии (предварительные результаты) [Текст] / А.С. Авдеева [и др.] // Современная ревматология. – 2021. - №15 (5). – С. 12-17.
- 149 Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования[Текст] / Т.А. Лисицына [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2023. – №61 (2). – С.188-198.
150. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA [Текст] / В.И. Мазуров // Научно-практическая ревматология - 2021. - № 59(2). – С. 141-151.
151. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН) [Текст]/ А.О. Пчелинцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №51 (6). – С.639-645.
152. Чельдиева Ф.А. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление [Текст] / Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк // Современная ревматология. – 2019. – 13 (3). – С. 87-94.
153. Чичасова НВ. Этанерцепт и его биоаналог в лечении ревматоидного артрита: эффективность и безопасность [Текст] / Н.В. Чичасова, А.М. Лиля // Русский медицинский журнал - 2021. - № 7. – С. 44-49.

154. Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром [Текст] / 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.
155. Щендригин И.Н. Ревматоидный артрит: исторические аспекты [Текст] / И.Н. Щендригин, А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2023. – 17 (2). – С. 116-124.
156. Comprehensive Review of Analgesia and Pain Modalities in Hip Fracture Pathogenesis [Text] / A. Dizdarevic [et al.] // Curr. Pain Headache Rep. – 2019. – V. 23(10). – P. 72. doi: 10.1007/s11916-019-0814-9
157. Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review [Text] / J.R. Curtis [et al.] // *J Rheumatol.* - 2016. - V.43(11). - P. 1997-2009.
158. Affective temperaments in patients with rheumatoid arthritis [Text] / A. B. rezvani [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2014. – V. 17(1). – P. 34- 38. doi: 10.1111/1756-185X.12033.
159. Ajeganova S. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations [Text] / S. Ajeganova, T. Huizinga // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* - 2017. - V. 9(10). - P. 249-262.
160. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis [Text] / A. Schrepf [et al.] // Nat Commun.- 2018 Jun 8. – V. 9(1). – P. 2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0.
161. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [Text] / D.T. Felson [et al.] // *Arthr Rheum.* – 1995. – №38. – P.727-35.
162. An J. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis [Text] / J. An, E. Nyarko, M.A. Hamad // *Clin. Rheumatol.* – 2019. – V. 38(10). – P. 2717–2726. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2.

163. Ankylosing spondylitis and risk of cardiac arrhythmia and conduction disorders: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. Morovatdar [et al.] // Current Cardiology Reviews. – 2021. – Vol. 17, № 5. – p. 12-17.
- 164 Ankylosing spondylitis is associated with increased prevalence of left ventricular hypertrophy [Text] / H. Midtbø [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2018. – Vol. 45, № 9. – p. 1249-1255.
165. Anti-modified citrullinated vimentin antibody: a novel biomarker associated with cardiac systolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis [Text] / S. Norouzi [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2020.– Vol. 20, № 1. – p. 1-7.
166. Assessment of proarrhythmic ventricular electrophysiological remodeling in patients with rheumatoid arthritis [Text] / N. Aladag [et al.] // Herz. – 2022. – Vol. 47, № 5. – p. 465-470.
167. Association between corrected QT interval and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis[Text] / A. M. Adlan [et al.] // Journal of Rheumatology. – 2015. – Vol. 42, № 3. – p. 421-428.
168. Autoimmune thyroid disorders and rheumatoid arthritis : A bidirectional interplay [Text] / P. Conigliaro [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19, № 6. – p. 102529.
169. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities Arthritis [Text]/ A. Arida [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*.- 2017, Jun 1. - V. 56 (6). - P. 934-939.
- 170.** Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis [Text] / A.G. Semb [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. – 2020. – V/ 16(7). – H. 361-79. DOI:10.1038/s41584-020-0428-y.
171. Błyszczuk, P. Pathogenesis of ischaemic and non-ischaemic heart diseases in rheumatoid arthritis [Text] / P. Błyszczuk, Z. Szekanecz // RMD Open. – 2020. – Vol. 6, № 1. – p. 3-10.
172. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study [Text]

- / E. Myasoedova [et al.] // Arthritis and rheumatism. – 2013. – Vol. 65, № 7. – p. 1713-1718.
173. Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis[Text] / M.H. Buch // *Ann Rheum Dis.*- 2018, Mar 27.
174. Burmester G.R, Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. [Text] // *Lancet.* 2017;389(10086):2338-48.
175. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis [Text] / V. Pascale [et al.] // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 58-67.
176. Carina A.I. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis [Text] / A.I. Carina [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* - 2017. - № 13 (2). - P. 79-86.
177. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: An integrated view for the treating physicians [Text] / K. S. Lee [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2018. – Vol. 17, № 3. – p. 201-214.
178. Cardiovascular risk associated with TNF alpha inhibitor use in patients with rheumatoid arthritis [Text] / A. Hussain [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 9. – p. 153-161.
179. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity [Text] / M. Biskup [et al.] // *Rheumatology International.* – 2018. – Vol. 38, № 7. – p. 1207-1215.
180. Cavazzana, I. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a usual travel-mate? [Text] / I. Cavazzana, E. Vizzardi, F. Franceschini // *Monaldi archives for chest disease.* – 2019. – Vol. 89, № 3. – p. 11-18.
181. Chen, J. Cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation [Text] / J. Chen, L. V. Norling, D. Cooper // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – p. 881.
182. Circulating biomarkers and cardiac structure and function in rheumatoid arthritis [Text] / M. Kobayashi [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine.* – 2021. – Vol. 8. – p. 754-764.

183. Combined circumferential and longitudinal left ventricular systolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease [Text] / G. Cioffi [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29, № 7. – p. 689-698.
184. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis [Text] / B. Castagne [et al.] // PLoS One. -2019. – V. 14(8). - e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178.
185. Continuation of etanercept monotherapy after achievement of remission with etanercept and methotrexate combination therapy: subanalysis from the COMET study [Text] /P. Emery [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015 (Suppl 2). – P. 468.DOI:10.1136/annrheumdis-2015-eular.2968.
186. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis[Text] / G.L. Erre [et al.] // *Rheumatol Int.*- 2018. - May 7.
187. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis [Text]/ B.M. Köhler [et al.] // J. Clin Med. – 2019. – V. 8(7). – P. 938. doi: 10.3390/jcm8070938IO
188. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions [Text]/ H. Himmerich [et al.] // Front Psychiatry. - 2019. - 10:30. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00030.
189. DAMP-sensing Receptors in Sterile Inflammation and Inflammatory Diseases [Text]/ B. Fautrel [et al.] // Nat. Rev. Immunol. - 2020. - V. 20(2). – P. 95-112. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7.
190. Das S. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management [Text]/ S. Das, P. Padhan // *J Pharmacol Pharmacother.* - 2017. - V. 8 (3). - P. 81-86.
191. Deane K. The Natural History of Rheumatoid Arthritis [Text]/ K. Deane, V. Holers // Clin Ther. - 2019. – V. 41(7). P. 1256-1269. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.028.

192. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity [Text] / B. Targońska-Stępnia [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2019. – Vol. 38, № 4. – p. 1131-1137.
193. Disease associated anti-citrullinated protein memory B cells in rheumatoid arthritis persist in clinical remission [Text] / A.J. Pelzek [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2017. - V. 69. - P. 1176-1186.
194. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events [Text] / D.H. Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2015, Jun. - V.67(6). - P. 1449-55.
195. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicenter NOR-DMARD study [Text] / B. Michelsen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V. 76 (11). - P. 1906-1910.
196. Do obesity and overweight influence disease activity measures in axial spondyloarthritis? A systematic review and meta-analysis [Text] / A. Ortolan [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2021. – Vol. 73, № 12. – p. 1815-1825.
197. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients [Text] / R.J.O. Ferreira [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. -2017. - V. 56 (9). - P. 1573-1578.
198. Echocardiographic and electrocardiographic findings in patients with ankylosing spondylitis without cardiovascular risk factors [Text] / S. Almasi [et al.] // *The journal of Tehran University Heart Center*. – 2020. – Vol. 15, № 2. – p. 43-49.
199. Echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension, right ventricular function, and right ventricular-pulmonary arterial coupling in patients with rheumatoid arthritis [Text] / J. R. Azpiri-Lopez [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40, № 7. – p. 2651-2656.
200. Effects of interleukin 17A inhibition on myocardial deformation and vascular function in psoriasis [Text] / G. Makavos [et al.] // *Canadian journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 36, № 1. – p. 100-111

201. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis [Text]/ F. Wang [et al.] // Mayo. Clin. Proc. - 2020. – V. 95(7). – P. 1404-1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039.
202. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis [Text]/ A. Lethaby [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. -2013. – V. 5:CD004525. DOI: 10.1002/14651858. CD004525.pub2.
203. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders : 2015/2016 update [Text] / R. Agca [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 76, № 1. – p. 17-28.
204. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update [Text]/ J.S. Smolen [et al.] // Ann Rheum. Dis.- 2020. – V. 79(6). – P. 685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
205. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis[Text] / G. Nagy [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2021 Jan. – V. 80(1). – P. 31-35. doi: 10.1136/annrheumdis2020-217344.
206. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V.76. - P. 960-977.
207. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI[Text] / C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Joint Bone Spain.* - 2012. - V.79 (2). - P. 149-155.
208. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI[Text] / C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Joint Bone Spain.* - 2012. - V.79 (2). - P. 149-155.

209. Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis relation with Treatment Outcome: a tertiary care hospital experience [Text]/ N. Akter [et al.] // *KYAMC J.* - 2015. - V. 6(1). - P. 570-573.
210. Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor [Text]/ P. Hamann [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. - 2017. - V. 69 (6). - P. 783-93.
211. Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission [Text]/ B. Fautrel // *Joint Bone Spine*. - 2018.
212. Felson D. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials [Text]/ D. Felson, J. Smolen, G. Wells // *Arthr Rheum.* - 2011. - № 63. - P.573-586.
213. Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population [Text] / J. M. Davis [et al.] // *International journal of cardiology.* - 2017. - Vol. 240. - p. 379.
214. Gábor F. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis [Text] / F. Gábor, A. Somogyi, Z. Szekanecz // *Clinical Rheumatology.* - 2014. - V. 33. - № 5. - P. 623-629.
215. Genetic Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis Development and Antirheumatic Therapy Response [Text] / D. S. Mikhaylenko [et al.] // *Int J. Mol. Sci.* - 2020 Jul 11; 21(14):4911. doi: 10.3390/ijms21144911.
216. Gender differences in cardiovascular risk profile in rheumatoid arthritis patients with low disease activity [Text] / B. Targońska-Śtěpniak [et al.] // *BioMed Research International.* - 2019. - Vol. 2019. - p. 3-9.
217. Ghaleb, R. M. Diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis [Text] / R. M. Ghaleb, M. I. Abd Elazeem // *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation.* - 2019. - Vol. 46, № 3. - p. 148-153.
218. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis [Text] / I. Del Rincon [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2014. - V. 66. - P. 264-272.

219. George M.F. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care [Text]/ M. George, J.F. Baker // *Curr Rheumatol Rep.*- 2016. - V. 18. - P.6.
220. Hadwen, B. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients – A systematic review [Text] / B. Hadwen, S. Stranges, L. Barra // *Autoimmunity Reviews.* – 2021. – Vol. 20, № 4. – p. 102786.
221. Heart failure risk associated with rheumatoid arthritis – related chronic inflammation [Text] / M. J. Ahlers [et al.] // *Journal of the American Heart Association : Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* – 2020. – Vol. 9, № 10. – p. 13-19.
222. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis[Text] / K.E. Lee [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2017. - V.37(12). - P. 2027-2034.
223. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data [Text]/ K. Albrecht [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2017. - V. 57(2). - P. 329-336.
224. Holmqvist M. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks[Text] / M. Holmqvist, L.Ljung , J. Askling // *Ann Rheum Dis.* - 2017, Oct. - V. 76(10). - P. 1642-1647.
225. How Rheumatoid Arthritis Can Result from Provocation of the Immune System by Microorganisms and Viruses *Frontiers in Microbiology* [Text]/ M. Arleevskaya [et al.] // 2016. – V. 7:1296. doi: 10.3389/fmicb.2016.01296.
226. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data[Text] / D.T. Orange [et al.] // *Arthritis Rheum.*- 2018. - V. 70 (5). - P. 690-701. –
227. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches [Text]/ D. Tousoulis [et al.] // *Eur Heart J.*- 2016. - V. 37. - P. 1723-1732.
228. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study [Text] / Y. Zhang [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V. 76. - P. 408-413.

229. Incidence and predictors of new onset left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease [Text] / E. C. dal Piaz [et al.] // Monaldi archives for chest disease. – 2019. – Vol. 89, № 3. – p. 26-38.
- 230.** Increased risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: a systematic review[Text] / H. Farhat [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 12. – p. 32-38.
231. Khan, S. Current use of cardiac biomarkers in various heart conditions [Text] / S. Khan, S. T. Rasool // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets. – 2021. – Vol. 21, № 6. – p. 980-993
232. Kim, G. H. Accelerated diastolic dysfunction in premenopausal women with rheumatoid arthritis [Text] / G. H. Kim, Y. J. Park // Arthritis Research and Therapy. – 2021. – Vol. 23, № 1. – p. 1-8.
233. Kim, S. K. Association between biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis : Results from prospective nationwide KOBIO Registry [Text] / S. K. Kim, S. G. Kwak, J. Y. Choe // Medicine (United States). – 2020. – Vol. 99, № 9. – p. 194-215.
234. Koenders, M. I. Secukinumab for rheumatology : development and its potential place in therapy [Text] / M. I. Koenders, W. B. van den Berg // Drug Design, Development and Therapy. – 2016. – Vol. 10. – p. 2069-2080.
235. Jacobs J.W. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? The effects on bone in the Utrecht study and the CAMERA-II study [Text]/ J.W. Jacobs, J.W. Bijlsma, J36. van Laar // Neuroimmunomodulation. – 2015. – V. 22(1-2):66-71. doi: 10.1159/000362729.
237. Jagpal, A. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis : A narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment [Text] / A. Jagpal, I. Navarro-Millán // BMC Rheumatology. – 2018. – Vol. 2, № 1. – p. 1-14.

238. Lazúrová, I. Cardiac impairment in rheumatoid arthritis and influence of antiTNF α treatment / I. Lazúrová, Ľ. Tomáš // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2017. – Vol. 52, № 3. – p. 323-332.
239. Lazzerini, P. E. Systemic inflammation and arrhythmic risk : Lessons from rheumatoid arthritis / P. E. Lazzerini, P. L. Capecchi, F. Laghi-Pasini // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 22. – P. 1717-1727.
240. Left ventricular function in rheumatoid arthritis during anti-TNF- α treatment : a speckle tracking prospective echocardiographic study / E. Vizzardi, I. Cavazzana, F. Franceschini [et al.] // *Monaldi archives for chest disease*. – 2016. – Vol. 84, № 1-2. – p. 7-16.
241. Lee C.H. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue[Text] / C.H. Lee, F. Giuliani // *Front Immunol*. - 2019 Jul. – V. 19. – P. 10:1696. doi: 10.3389/fimmu.2019.01696.
242. Liew, J. W. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis / J. W. Liew, S. Ramiro, L. S. Gensler // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 32, № 3. – p. 369-389.
243. Malmstrom V. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting [Text]/ V. Malmstrom, A.I. Cartina, L. Klareskog // *Nat Rev Rheumatol*.- 2017. - V. 13 (2). - P. 79-86.
244. Managing Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Past, Present and Future [Text]/ G. Burmester [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. - 2017. – V. 13(7). – P. 443-448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
245. Matrix metalloproteinase-9 level in synovial fluid – association with joint destruction in early rheumatoid arthritis / S. K. Stojanovic, B. N. Stamenkovic, J. M. Cvetkovic [et al.] // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59, № 1. – p. 167
246. Méndez Eirín, E. Cardiac manifestations of rheumatic diseases / E. Méndez Eirín, Y. Suárez Ouréns, J. L. Guerra Vázquez // *Medicina Clinica*. – 2021. – Vol. 156, № 12. – p. 615-621.

247. McInnes I.B. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. [Text]/ *Lancet*. 2017; 389(10086):2328-37.
248. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis [Text]/ A.J. Catrina [et al.] // *Nat Rev Immunol*. - 2017; 13 (2): 79-86.
249. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis [Text]/ G.S. Hazlewood [et al.] // *BMJ*. 2016. -29: i1777. doi: 10.1136/bmj. i1777.
250. Moroni, L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis / L. Moroni, N. Farina, L. Dagna // *Clinical rheumatology*. – 2020. – Vol. 39, № 4. – p. 1039-1047.
251. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study [Text]/ J. Van den Hoek [et al.] // *Rheumatol Int*. - 2017, Apr. - V. 37(4). - P. 487-93.
252. Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells [Text]/ S. Nagata // *Annu. Rev. Immunol*. - 2018 Apr. – V. 26. – P. 36:489-517. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010.
253. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [Text]/ D. Leonard [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2018. - Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614.
254. Pain Management for Orthopedic Injuries [Text] / N. Nischal, E. Arulraja, S. Shaheen // *Emerg. Med. Clin. North Am*. – 2020. – V. 38(1). – P. 223-241. doi: 10.1016/j.emc.2019.09.013.
255. Park, E. Myocardial dysfunction and heart failure in rheumatoid arthritis / E. Park, J. Griffin, J. M. Bathon // *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). – 2022. – Vol. 74, № 2. – p. 184-199.
256. Prevalence and factors associated with subclinical left ventricular systolic dysfunction evaluated by mid-wall mechanics in rheumatoid arthritis / G. Cioffi,

- O. Viapiana, F. Ognibeni [et al.] // Echocardiography. – 2016. – Vol. 33, № 9. – p. 1290-1299.
257. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil : Association with disease activity [Text] / K. W. P. Gomes [et al.] // Modern Rheumatology. – 2018. – Vol. 28, № 2. – p. 258-263. **(MC+PA)**
258. Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol [Text] / N. Olsen [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2018. – V. 57(11). – P. 2022-2031. doi: 10.1093/rheumatology/key202.
259. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden [Text] / J.T. Einarsson [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2018, Mar 12.
260. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis [Text] / K. H. K. Patel [et al.] // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2020. – Vol. 319, № 5. – p. 1008-1020.
261. Prospective changes in diastolic function in patients with rheumatoid arthritis [Text] / E. Park [et al.] // Arthritis Research and Therapy. – 2022. – Vol. 24, № 1. – p. 1-11.
262. Proteoform analysis of matrix metalloproteinase-9/Gelatinase B and discovery of its citrullination in rheumatoid arthritis synovial fluids [Text] / B. Grillet [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – p. 32-38. **(PA=**
263. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions [Text] / H. Radner // Wien Klin Wochenschr. - 2016 Nov. – V. 128(21-22). – P. 786-790.
264. Rajan J. Acute Pain in Older Adults: Recommendations for Assessment and Treatment [Text] / J. Rajan, M. Behrends // Anesthesiol Clin. - 2019. – V. 37(3). – P. 507-520. doi: 10.1016/j. anclin.2019.04.009.
265. Rheumatoid arthritis : Extra-articular manifestations and comorbidities [Text] / F. A. Figus [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2021. – Vol. 20, № 4. – p. 72-76.

266. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: A validation analysis of patients from seven countries [Text] / C. S. Crowson [et al.] // *Rheumatology (United Kingdom)*. – 2017. – Vol. 56, № 7. – p. 1102-1110.
267. Rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update [Text]/ M.A. Stoffer [et al.] // *Ann Rheum Dis*.- 2016. - V. 75. - P. 16-22. (T2T)
315. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease [Text]/ P.W. Meyer [et al.] // *Cardiovasc J Afr*.- 2018. - Mar 27. - V. 29. - P. 1-5.
268. Rheumatoid Arthritis[Text] / J. Smolen [et al.] // *Nat. Rev Dis. Primers*. - 2018. - 4:18001. Published 2018 Feb 8. doi:10.1038/nrdp.2018.1.
269. Relationship between dementia and ankylosing spondylitis: A nationwide, populationbased, retrospective longitudinal cohort study [Text]/ H.D. Jang [et al.] // *PLoS ONE*. - 2019. – V. 14(1): e0210335. DOI: 10.1371/journal.pone.0210335.
270. Ridgley L.A. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? [Text]/ L.A. Ridgley, F.T. Anderson, F.G. Pratt // *Curr Opin Rheumatol*. - 2018. - V. 30 (2). - P. 207-214.
271. Role of echocardiography in diabetic cardiomyopathy: From mechanisms to clinical practice [Text] / H. Urlic [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2023. – Vol. 10, № 2. – p. 46.
272. Role of inflammatory diseases in hypertension [Text] / E. Bartoloni [et al.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2017. – Vol. 24, № 4. – p. 353-361. (AГ+
273. Romão, V. C. Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: A state-of-the-art review [Text] / V. C. Romão, J. E. Fonseca // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8. – p. 689698.
274. 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.

275. Smith J. T. Targeting ADAM10 in Cancer and Autoimmunity[Text] / J.T. Smith, A. Tharakan, R. Martin // *Front Immunol.* – 2020. – V. 11. – P. 499. doi: 10.3389/fimmu.2020.00499.
276. Smolen J.S. Rheumatoid arthritis [Text]/ J.S. Smolen, D. Aletaha, I.B. McInnes // *Lancet.* -2016. – V. 388(10055). – P. 2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-178.
277. Smolen J.S. Treat-to-target: rationale and strategies [Text]/ J. S. Smolen // *Clin Exp Rheumatol.* – 2012. – V. 30(4 Suppl. 73):S2-S6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
278. Studenic P. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions [Text] / P. Studenic, J.S. Smolen, D. Aletaha // *Ann Rheum Dis.* - 2012. - V. 71. - P. 1702-1705.
279. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies [Text] / P. Ambrosino [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2015. - V. 113(5). - P. 916-930.
280. Suppressing inflammation in rheumatoid arthritis: Does patient global assessment blur the target? A practice-based call for a paradigm change [Text]/ R.J.O. Ferreira [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2018 Mar. – V.70(3). – P. 369-378.
281. Synovial Tissue Inflammation Mediated by Autoimmune T Cells [Text]/ Y. Takeuchi [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. - 10:1989. doi: 10.3389/fimmu.2019.01989.
282. The use of routinely collected patient-reported outcome measures in rheumatoid arthritis[Text] / M. Hilgsmann [et al.] // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 2018. – V. 48(3). – P. 357-366. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.006.
283. The reliability and construct validity of the RACool: a rheumatoid arthritis – specific quality of life instrument [Text] / Z. De Long // *Brit. J. Rheumatol.* – 1997. – V. 36 (8). – P. 878-483.

284. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [Text] / L.R. Baghdadi [et al.] // *PLoS One*. - 2015. - V.10 (2): e0117952.
285. 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[Text] / C. Roubille [et al.] // *Ann Rheum Dis*.- 2015. - V. 74. - P. 480-489.
286. Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis[Text] / D.H.Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum*. 2014. – №.66 (4). – P. 775-782.
- 287 Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis [Text]/ A. Raczkiewicz [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. - 2016. - V.1. - P. e36-e43.
288. Uciechowski P. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network [Text]/ P. Uciechowski, W. Dempke // *Oncology*. – 2020 – V. 98(3). – P. 131-137. doi: 10.1159/000505099.
289. Watts R.A.Vasculitis and inflammatory arthritis [Text] / R.A. Watts, D.G. Scott // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. - 2016. - V. 30 (5). - P. 916-931.
290. Wijbrandts C.A. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis[Text] / C.F. Wijbrandts, P.P. Tak // *Mayo Clin Proc*.- 2017. - V.92(7). - P. 1129-1143.

Список опубликованных работ по темы диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Талабова М.М. Ревматоидный артрит с системными проявлениями и поражением кардиоваскулярной системы: современное состояние вопроса / Ё.У. Саидов // Авҷи Зухал. – 2022. - №4. – С. 129-139.
2. Талабова М.М. Комплексный анализ и оценка комбинированного применения метотрексата в различных лекарственных формах и этанерцепта в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии "Treat to target" у пациентов с активным ранним ревматоидным артритом / Х.Р. Махмудзода, М.М. Маджонова, О.Д. Охонова, Ё.У. Саидов // Авҷи Зухал. – 2023. - №3. – С. 173-182.
3. Талабова М.М. Спектр распространенность традиционных и «болезнь-РА – обусловленных» факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом без и с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзода, Г.Н. Каримова // Симурғ. – 2024. - №22 (2). – С. 113-119.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

4. Талабова М.М. Спектральный анализ распространенности системных проявлений ревматоидного артрита / М.М. Маджонова, С.Н. Боев // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе. – 2022. – С. 148.
5. Талабова М.М. Сравнительная оценка состояния коагуляционного гомеостаза у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия системных проявлений заболевания и кардиоваскулярной патологии / О.Д. Охонова, З. Маликова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе. – 2022. – С. 148-149.

6. Талабова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T / М.М. Маджонова, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, О.Д. Охонова // Научно-практическая ревматология (приложение). Москва. – 2022. - №60 (5). – С. 22.
7. Талабова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и энбрела (энтерацепта) у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Treat to Target (T2T) / М.М. Маджонова, О.Д. Охонова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». Душанбе. – 2022. – С. 91-92.
8. Талабова М.М. Современные подходы к более реалистической оценке суммарного риска развития серьезных кардиоваскулярных событий у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 432-434.
9. Талабова М.М. Комплексный анализ и оценка состояния трансмитрального диастолического потока у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом в зависимости от наличия артериальной гипертензии / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзода // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 434-435.
10. Талабова М.М. Поиск, идентификация и оценка распространенности субклинических симптомов кардиоваскулярных нарушений у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями в сочетании с артериальной гипертензией / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы научно –

практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 478-480.

11. Талабова М.М. Результаты активного поиска и спектрального анализа висцеральных проявлений ревматоидного артрита / М.М. Маджоноа // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 2023. – С. 76.

12. Талабова М.М. Наиболее отличительные особенности структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания / С.Н. Боев // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 2023. – С. 132.

13. Талабова М.М. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценки распространенности кардиоваскулярных нарушений некоронарогенного генеза у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 424.

14. Талабова М.М. Наиболее характерные отличительные особенности структурно-функционального ремоделирования сонных артерий с системными проявлениями / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 456.

15. Талабова М.М. Поиск, идентификация, спектральный анализ и сравнительная оценка распространенности субклинических симптомов

структурно-функционального ремоделирования кардиоваскулярной системы у пациентов с развернутым ревматоидным артритом в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно- практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 434.

16. Талабова М.М. Спектральный анализ и оценка распространенности типичных и атипичных симптомов ишемической болезни сердца у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 471.