

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**
УДК 616.12-005.4; 616.72-002.77

На правах рукописи

**ХАСАНЗОДА
СИТОРАИ МАХМАДКУЛ**

**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОННЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И
ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

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

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Саидов Ё. У.**

ДУШАНБЕ 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений и условных обозначений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ФАКТОРЫ РИСКА, ВОЗМОЖНЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ СОННЫХ И КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	40
2.2. Методы исследования.....	52
2.3. Статистическая обработка результатов.....	59
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ, ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ИБС, СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КРОВИ, КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА И ЭКГ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ (РА БЕЗ И В СОЧЕТАНИИ С ИБС) И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ (ИБС БЕЗ РА).....	60
3.1. Комплексная клиническая оценка состояния кардиоваскулярной системы, анализ клинико-лабораторных и иммунологических показателей активности и тяжести ревматоидного процесса у больных ревматоидным артритом без и в сочетании с ишемической болезнью сердца (основная группа)	60
3.2. Клиническое значение традиционных и "РА-обусловленных" факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у больных основной группы и группы сравнения.....	70

3.3. Сравнительный анализ и оценка исходного состояния липидного состава крови и гемостаза у пациентов основной и сравнительной групп.....	78
3.4. Состояние коагуляционного гемостаза и характер ЭКГ-х изменений у больных основной группы.....	82
Глава 4. АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА И ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОННЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ (РА БЕЗ И С ИБС) И СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГРУПП (ИБС БЕЗ РА).....	93
4.1. Анализ и оценка особенностей структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий у больных основной и сравнительной групп.....	93
4.2. Структурно-функциональное ремоделирование ЛОС у пациентов I, II и III групп: возможные этиопатогенетические аспекты, отличительные особенности, прогностическая значимость формирования различных типов ДДЛЖ.....	104
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	119
ВЫВОДЫ.....	144
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	179

Перечень сокращений и условных обозначений

ACR	(American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов
DAS	(Disease Activity Index) – индекс активности заболевания
EULAR	(European League Score) – Европейская антиревматическая лига
HAQ	(Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни
SCORE	(Systematic Coronary Risk Evaluation) – суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет
T2T	(Treat to Target) – лечение до достижения цели
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
АГ	артериальная гипертензия
АС	атеросклероз
БИМ	безболевого ишемия миокарда
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГК	глюкокортикоиды
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИМ	инфаркт миокарда
КВП	кардиоваскулярная патология
КВР	кардиоваскулярный риск
КВС	кардиоваскулярная система
КА	коронарные артерии
КАГ	коронароангиография
ЛЖ	левый желудочек
ЛОС	левые отделы сердца

МС	метаболический синдром
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОКС	острый коронарный синдром
РФ	ревматоидный фактор
РА	ревматоидный артрит
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
СРБ	С-реактивный белок
ТМДП	трансмитральный диастолический поток
ФР	фактор риска
ФНО-а	фактор некроза опухоли-а
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХМ ЭКГ	холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проведенные за последние два десятилетия фундаментальные исследования ревматологами как в СНГ, так и в других зарубежных странах, позволили достигнуть ярких, а в ряде аспектов заболевания, поистине революционных успехов в изучении важнейших ключевых прикладных вопросов патогенеза, иммунологии, патоморфологии, диагностики и интенсивной терапии ревматоидного артрита (РА) [Мазуров В.А. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2023; Ridgley L.A. et al., 2018; De Moel E.C. et al., 2019].

Прогресс в фармакотерапии РА, с одной стороны, связан с одним из крупных достижений биологической медицины XXI века - разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а с другой, - с широкой имплементацией основных принципов современной концепции фармакотерапии заболевания - стратегии «Тreat to Target – T2T» - «Лечение до достижения цели» в реальной клинической практике [Насонов Е.Л. и др., 2022; Каледа М.Н. и др., 2023; Malmstrom V. et al., 2020; Smolen J.S. et al., 2021].

Однако, несмотря на постоянное совершенствование способов терапии, сохраняющееся снижение продолжительности и качества жизни пациентов с РА по-прежнему остаётся актуальной проблемой современной ревматологии. В современной научно-практической ревматологии накоплено достаточно обоснованных данных, результаты которых свидетельствуют о том, что в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с РА, наибольший удельный вес приходится на сердечно-сосудистые осложнения (ССО), обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклероза (АС). и частым присоединением артериальной гипертензии (АГ) (инфаркт миокарда - ИМ, инсульт, внезапная коронарная смерть) [Насонов Е.Л. и др., 2020; Панафидина Т.Л. и др., 2022; Попкова Т.В. и др., 2022; Саидов Ё.У. и др., 2023].

Установлено, что развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии (КВП) коронарогенного характера (ишемическая болезнь сердца -

ИБС, хроническая сердечная недостаточность - ХСН) при РА, на фоне постоянного присутствия хронического аутоиммунного воспаления, постепенно приобретает ряд отличительных особенностей, характеризующихся многососудистым поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома (ОКС) и ИМ, высокой частотой встречаемости атипичных или бессимптомных форм ССО и их тесной ассоциативной взаимосвязью с висцеральными проявлениями РА, характером и интенсивностью противовоспалительной терапии [Герасимова Е.Г. и др., 2020; Князева Л.А. и др., 2021; Cuztis J.R. et al., 2019; Erre G.I. et al., 2020].

В этом аспекте последние два десятилетия у больных РА в сочетании с ИБС, объектами интенсивного исследования являются: а) отличительные особенности клинических симптомов и характера течения ИБС на фоне РА; б) спектр, распространенность и вклад традиционных и "РА-ассоциированных" факторов риска (ФР) в раннем развитии и быстром прогрессировании АС; в) структурно-функциональное состояние периферических и коронарных артерий (КА); г) характер, отличительные особенности и возможные патогенетические механизмы структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца (ЛОС) [Стрюк Р.Н. и др., 2017; Афанасьев И.А. и др., 2019; Горбунова Ю.Н. и др., 2022; Гордеев А.В. и др., 2023; Ogdie A. et al., 2019].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Несмотря на то, что комплекс вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и ИБС, достаточно длительное время находился в центре внимания современных исследователей, в данной проблеме, по-прежнему, существует большое число малоизученных вопросов, наличие которых диктует необходимость дальнейшего исследования [Насонов Е.Л. и др., 2022; Попкова Т.В. и др., 2023; Jenny A.A. et al., 2019; Lindharsen J. et al., 2020].

В целом, по данным, представленным в литературе последних лет, в проблеме коморбидности РА и ИБС наиболее малоизученными и спорными вопросами являются: а) идентификация наиболее отличительных особенностей клинических симптомов ИБС; б) спектр и распространённость традиционных и

"РА-ассоциированных" ФР и их сравнительный вклад в развитие и прогрессирование коронарогенных ССО и формирование суммарного кардиоваскулярного риска (КВР); в) роль хронического иммуновоспалительного процесса в негативной модификации традиционных ФР развития ССО; г) характер, отличительные особенности, и возможные патогенетические механизмы структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий, а также ЛОС [Егорова Е.В. и др., 2022; Попкова Т.В. и др., 2018-2023; Arida A. et al., 2019; Erre G.I. et al., 2020].

Связь работы с научными программами, темами.

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).

Общая характеристика работы

Цель исследования: изучить и определить отличительные особенности и возможные этиопатогенетические механизмы клинико-ЭКГ-х симптомов и структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий и ЛОС у больных РА в зависимости от наличия ИБС.

Задачи исследования:

1. Изучить и оценить состояние иммунитета (как клеточного, так и гуморального) и отличительные особенности клинико-ЭКГ-х симптомов ИБС у больных активным развернутым РА.

2. Проанализировать и представить распространённость и спектр ФР (традиционных и "РА-ассоциированных") развития коронарогенных ССО у больных РА в сочетании с ИБС, а также роль хронического воспаления в негативной модификации ведущих традиционных ФР (АГ, дислипидемии, коагуляционного гемостаза).

3. Представить результаты сравнительного анализа и оценки состояния

липидного спектра крови и коагуляционного гемостаза у больных активным развёрнутым РА в зависимости от наличия ИБС.

4. Изучить и оценить отличительные особенности и возможные патогенетические механизмы (участие хронического аутоиммунного воспаления) структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий и ЛОС у больных РА в зависимости от наличия ИБС.

Объект исследования. В процессе выполнения настоящего исследования всего обследовано 64 больных с достоверным активным развернутым РА, соответствующих классификационным критериям American College of Rheumatology (ACR, 1987 г.), в возрасте 24-69 лет (средний возраст $56,5 \pm 3,8$) (основная группа) и 34 больных с достоверным диагнозом ИБС в возрасте 44-72 (средний возраст $58 \pm 4,2$) (группа сравнения), последовательно проходивших стационарное обследование и лечение в отделениях ревматологии и кардиологии Городского медицинского центра №2 (ГМЦ №2) им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино;») в период с 2015 по 2020 гг.

Предмет исследования. Предметом начального этапа настоящего исследования являлись результаты комплексной клинической оценки состояния кардиоваскулярной системы (КВС), исходный уровень клинико-лабораторных и иммунологических показателей активности и тяжести РА, распространенность и спектр традиционных (в рамках шкалы SCORE - systematic coronary risk evaluation) и "РА-обусловленных" (в рамках шкалы SCORE/EULAR - - European league against rheumatism, 2010 г.) ФР развития коронарогенных ССО, исходное состояние липидного спектра крови и коагуляционного гемостаза и характер ЭКГ- изменений. На втором этапе исследования, с целью выявления особенностей структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий и ЛОС, всем обследованным пациентам (n=98) выполнялось дуплексное сканирование сонных артерий, коронароангиография (КАГ) и ЭхоКГ.

Научная новизна исследования. Впервые установлено, что постоянное присутствие хронического болевого синдрома и гиподинамии, связанные с активным суставным синдромом (хронический синовит, функциональная недостаточность суставов), прием нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП (практически в постоянном режиме) и других анальгетиков, являются факторами, которые в значительной степени негативно модифицируют клинические симптомы ИБС у больных активными формами РА.

Установлено, что в развитии коронарогенных ССО у больных активным РА активную роль играют как традиционные, так и "РА-ассоциированные" ФР. При этом выявлено, что хронический иммуновоспалительный процесс и отчасти способы терапии РА, в значительной степени негативно модифицируют традиционные ФР и тем самым, вносят существенный вклад в стабилизацию АГ, формирование гиперкоагуляции и атерогенной направленности нарушения липидного обмена.

Установлено, что у больных активным РА имеет место патологическое ремоделирование сонных и коронарных артерий атерогенного характера, проявляющееся увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ), индекса жёсткости в, наличием атеросклеротических бляшек (АТБ) и многососудистый характер поражения КА при КАГ, которые имели тесные ассоциативные взаимосвязи как с активностью, так и с тяжестью заболевания.

Установлено, что с учетом малосимптомного и атипичного течения ИБС, у больных РА, среди многочисленных ЭКГ-симптомов (при записи ЭКГ в покое и с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ)), наиболее высокоинформативными в ранней диагностике ИБС являются: высокая распространенность эпизодов безболевого ишемии миокарда (БИМ), суправентрикулярные тахикардии и транзиторные атриовентрикулярные блокады (АВ) блокады I и II степени, а также суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы.

Впервые идентифицированы и представлены спектр, отличительные особенности и возможные патогенетические механизмы структурно-

функционального ремоделирования как сонных и коронарных артерий, так ЛОС у больных высокоактивными формами РА в зависимости от наличия ИБС.

Впервые установлено, что у больных активным РА в случаях присоединения ИБС, заметно увеличивается тяжесть патогенетических факторов ремоделирования ЛОС, приводящих к сферизации ЛОС, формированию эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и различных типов диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), которые в совокупности определяют характер течения кардиоваскулярного континуума у больных данной коморбидности.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Идентифицированные в диссертационной работе клинические особенности ИБС у больных РА, результаты анализа спектра и распространённости традиционных и "РА-ассоциированных" ФР и их вклад в атерогенезе и развитии коронарогенных ССО, способности хронического воспаления, с одной стороны, негативно модифицировать традиционные ФР, прежде всего АГ, дислипидемии и коагуляционный гемостаз, а с другой, - внести существенный вклад в ремоделировании как сонных и коронарных артерий, так и ЛОС у больных РА в сочетании с ИБС, а также широкое внедрение полученных научных результатов в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, являются подтверждением теоретической и научно-практической значимости исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Малосимптомный и/или бессимптомный и атипичный характер клинических симптомов ИБС у больных активным развернутым РА и их тесная ассоциативная взаимосвязь с параметрами, отражающими тяжесть РА и способы его терапии.

2. Доминирующая роль "РА-ассоциированных" ФР в раннем развитии и быстром прогрессировании АС и ССО коронарогенного генеза. Роль хронического иммуновоспалительного процесса и характера терапии РА в негативной модификации традиционных ФР (стабилизация АГ, формирование

нарушения липидного спектра крови атерогенной направленности и состояния гиперкоагуляции).

3. Спектр, распространенность и наиболее информативные ЭКГ-симптомы, полученные при записи ЭКГ в покое и при ХМ ЭКГ в ранней диагностике ИБС у больных активным РА.

4. Результаты, отличительные особенности, возможные патогенетические механизмы и диагностическая ценность изучения и оценки структурно-функционального ремоделирования как сонных и коронарных артерий, так и ЛОС у больных РА в сочетании с ИБС.

5. Роль и диагностическая значимость современных инструментальных методов диагностики - УЗИ сонных артерий, ХМ ЭКГ и КАГ в оценке функционального состояния КВС у больных РА в сочетании с ИБС.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных научных результатов и заключения, базировалась на достоверности данных и их тщательной статистической обработке, полученных в ходе выполнения настоящего исследования, а также апробации, обсуждения и публикации материалов диссертации с учетом данных, представленных в литературе последних лет. Другими аргументами, которые отражают достоверность результатов настоящего исследования, являются: четкая формулировка цели и задач исследования, адекватность и комплексность избранных методов исследования, достаточный объем клинического материала (64 пациентов с активным развернутым РА - по критериям АСР, 1987 г. и 34 больных с достоверным ИБС), тщательное и многоплановое обследование пациентов по единому протоколу.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. 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. (расстройства функций внутренних органов как у

больного, так и у здорового взрослого человека); 4.8. (Клинические проявления заболеваний внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследовании. Автор, под руководством научного руководителя, самостоятельно определил основную идею диссертационной работы, её тщательное и разнонаправленное планирование и пути ее практической реализации, выбор наиболее оправданных и информативных методов диагностики (как клинико-лабораторных, так и инструментальных). Личное участие автора также заключается в том, что он самостоятельно выполнял подбор и всестороннее обследование пациентов с РА и ИБС в соответствии с целью работы и поставленными задачами. Автор провел исследование основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих, с одной стороны степень активности и тяжести РА, а с другой, - функциональное состояния КВС в целом, и практически постоянно принимал участие в ходе выполнения как лабораторных, так и инструментальных методов диагностики. Автору также принадлежат статистическая обработка первичного материала и оформление диссертационной работы в целом.

Апробация работы и реализация результатов диссертации (доклад основных положений диссертации на конференциях, заседаниях, семинарах, при чтении докладов в образовательных учреждениях). Результаты исследований доложены и обсуждены на 67-70 годичных научно-практических конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2017 - 2020 гг.), XIV - VIII научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2017-2021 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), на Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г.), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (04. 03. 2023 г., №4).

Публикации результатов диссертации. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 22 печатных работах, в том числе в

5 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан (РТ) для публикации основных результатов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 183 страницах и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Указатель литературы содержит 288 источников, из них 181 на русском языке и 107 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 16 рисунками.

Глава 1. Факторы риска, возможные этиопатогенетические аспекты и отличительные особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца - современное состояние вопроса (литературный обзор)

1.1. Ревматоидный артрит: этиопатогенетические аспекты, общая характеристика, наиболее существенные практические проблемы

Ревматоидный артрит, как наиболее яркий представитель иммуновоспалительных РЗ характеризуется хроническим, постоянно прогрессирующим течением с поражением суставов (эрозивный артрит - синовит), а также других органов и систем человека [98,213,215,221,286].

Многие современные исследователи считают, что РА представляет собой гетерогенную патологию, в основе развития которой лежит достаточно сложное и малоисследованное сочетание врождённых и приобретённых нарушений (расстройство баланса) естественных иммунорегуляторных механизмов, которые способствуют активации иммунокомпетентных клеток при попадании в организм потенциально патогенных агентов [197,220,229,236,257,249]. По данным Насонова Е.Л., этим и обусловлено многообразие клинико-иммунологических изменений, которые определяют ревматоидный артрит в большей степени как иммунопатологический синдром, чем изолированную "гомогенную" патологию [95,99,138].

В процессе естественного - эволюционного прогрессирования РА постепенно возникают характерные для данной патологии и достаточно разнообразные клинико-иммунопатологические проявления, а также развивается резистентность к противовоспалительным препаратам [98,141,253,259,286-288].

Вышеперечисленные характерные и наиболее отличительные особенности РА в итоге способствуют уменьшению продолжительности жизни больного, утрате его трудоспособности и инвалидизации [53,73,158,183,224,268].

По современным представлениям, развитие и прогрессирование как типичного суставного синдрома при РА, так и широкого спектра висцеральных проявлений заболевания, определяется сложным взаимодействием как факторов окружающей среды, так и генетических факторов, которые способствуют расстройству механизмов гуморального и клеточного иммунитета [98,200,209,234,238,284]. В целом характерные и общепризнанные отличительные черты РА, такие как широкая и повсеместная распространённость, постоянно-прогрессирующий характер эрозивного суставного синдрома, практически постоянное присутствие висцеральных проявлений, а также большое число недостаточно удовлетворительных исходов, относят ревматоидный артрит к разряду наиболее актуальных проблем для современной ревматологии [37,141,203,213,230].

С начала нынешнего столетия наблюдаются значительные успехи в исследовании особенностей механизма развития РА, иммунологии и патоморфологии, а также улучшились методы диагностики и интенсивного лечения данной патологии, в том числе благодаря внедрению высокотехнологических методов [137,199,216,233,280].

В то же время, несмотря на наблюдаемые в последнее время достижения, ревматоидный артрит, по-прежнему, остаётся хронической патологией, а терапия таких больных продолжается практически в течение всего периода их жизни, что соответственно влияет на финансовые расходы [61,74,91,98,105,115]. В связи с этим особую актуальность приобретает выбор наиболее оптимальных лекарственных средств как симптоматического влияния, так и среди базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП [37,108,151,187,226,240].

По данным современных исследователей, другими немаловажными факторами, которые, с одной стороны, обладают высокими прогностическими рейтингами в оценке тяжести РА и раннего прогнозирования характера течения и исходов заболевания, а с другой, - диктуют необходимость оптимизации и пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом и минимизации (лимитирования) применения НПВП и ГК, в частности, - являются системные

проявления РА и практически постоянное присутствие коморбидных и мультиморбидных заболеваний [104,107,188,213,259,274].

Учитывая высокую распространённость висцеральных проявлений РА и прогрессирующий характер нарастания числа пациентов с висцеральными проявлениями заболевания по мере прогрессирования болезни, особенно в первые 5 лет многие специалисты именуют ревматоидный артрит как "ревматоидная болезнь", акцентируя тем самым отдельное внимание на наличии у данной патологии системного характера поражений [41,90,94,141,203]. В целом ревматоидный артрит с системными его проявлениями представляет собой генерализованную и мультисимптомную патологию, встречающуюся чаще всего среди высокоактивных серопозитивных пациентов [94,141,213,259].

Анализ литературных данных свидетельствует, с одной стороны, о том, что висцеральные проявления РА имеют тесную ассоциативную взаимосвязь с активностью и давностью заболевания, высокую распространённость, широкий спектр встречаемости, а с другой, - отличаются неоднородностью как в патогенетических механизмах, так и в прогностическом плане [94,141,203,213]. Многие исследователи отмечают, что наличие двух и более висцеральных проявлений РА является важным показателем генерализации и прогрессирования ревматоидного воспаления и отражением тяжести и активности воспалительного процесса, что в итоге может серьёзным образом ухудшать течение и прогноз заболевания [22,94,139,141,214,259].

Однако, несмотря на широкий спектр и высокую распространённость висцеральных проявлений РА и их значимую роль в оценке тяжести и исходов заболевания, до настоящего времени отсутствуют общепринятые унифицированные диагностические и классификационные критерии системных проявлений РА. В этой связи ряд исследователей предлагают разделить висцеральные проявления РА на две группы: а) системные проявления, обладающие высоким прогностическим рейтингом, наличие которых ухудшает жизненный прогноз больных (поражения кардиоваскулярной системы - КВС, почки - ревматоидный нефрит, серозиты, висцеральный ревматоидный

васкулит); б) системные проявления, наличие которых непосредственно отражает уровень активности заболевания (лихорадка, полиамиотрофия, похудание, лимфаденопатия и др.) [90,94,95,141].

В ряде случаев РА дебютирует с одновременным поражением суставов и появлением симптомов системного характера, которые могут выступать и на первый план [94,141,139,159,195]. Установлено, что при РА суставной синдром и висцеральные проявления заболевания, с одной стороны, практически постоянно протекают синхронно, а с другой, - частота встречаемости, а также характер клинических проявлений висцеральных патологических изменений в большей степени зависят от активности основной патологии и от выраженности суставного синдрома, что в целом отражает общность их патогенетических механизмов [90,94,139,141,213].

В последние годы среди системных проявлений РА была идентифицирована группа висцеропатий, обладающих высоким прогностическим рейтингом, так называемые "Мальма критерии": ревматоидный васкулит, поражения КВС и других жизненно важных органов, серозиты [141,259]. Показано, что наличие висцеральных проявлений РА, объединённых в "Мальма критерии", не только диктуют необходимость интенсификации терапевтической стратегии РА, но и являются ФР сокращения продолжительности жизни больных, прежде всего от ССО [84,141,213,251,270].

Наряду с висцеральными проявлениями, другим немаловажным фактором у пациентов с РА, наличие которого также вносит определённый вклад в течение и прогноз заболевания, является присутствие коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний. В этом аспекте практически все иммуновоспалительные заболевания ревматического профиля и РА, в частности, обоснованно рассматриваются как факторы риска развития тяжёлых коморбидных и/или мультиморбидных хронических заболеваний [103,104,153,166,196].

Основным обстоятельством, обуславливающим повышенный интерес среди учёных к изучению коморбидных состояний при ревматоидном артрите и

других системных иммуновоспалительных патологиях ревматогенного характера, является неблагоприятное их влияние как на течение патологии, так и на выбор метода лечения, а также и на качество жизни пациента [8,96,104,116,274].

Согласно мнению академика Насонова Е.Л. [105] в настоящее время в реальной клинической практике назрела настоятельная необходимость рассмотреть и охарактеризовать РА и другие системные аутоиммунные заболевания через призму так называемой "мультиморбидной болезни".

Чаще всего дебют ревматоидного артрита у больных наблюдается в возрасте старше 40 лет. Это может быть обусловлено тем, что в этот период у многих пациентов с ревматоидным артритом имеются сопутствующие коморбидные и/или мультиморбидные патологии. По данным ряда авторов, редко встречаются пациенты с РА, у которых отсутствуют сопутствующие патологии [91,94,104,190].

В практической ревматологии, если проблемы коморбидности при РА и других аутоиммунных заболеваниях достаточно давно являются объектами интенсивного изучения исследователей и многие вопросы нашли своё решение, то концепция мультиморбидности только начинает внедряться в практическую медицину и использоваться учеными-ревматологами в своих научных исследованиях [94,104]. В целом, с одной стороны, непосредственное влияние коморбидных и/мультиморбидных хронических патологий на качество жизни пациента, течение ревматоидного артрита и исход заболевания, а с другой стороны, - возникшая необходимость в улучшении тактики лечения таких больных, обуславливают актуальность проблемы коморбидности [12,14,15].

Согласно данным современной литературы, чаще всего наблюдается сочетание ревматоидного артрита с такими патологиями, как сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ИБС, метаболический синдром), заболевания пищеварительной и респираторной системы, СД II типа [29,67,71, 139,225,228]. Среди коморбидных заболеваний, по данным ряда авторов, у больных ревматоидным артритом, наиболее распространёнными, а

также социально-прогностически значимыми являются метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания [8,67,170,251].

В последнее время наблюдаются успехи в малоизученных вопросах, связанных с проблемой РА, которые позволили существенно улучшить отдалённые исходы заболевания и расширить возможности патогенетической терапии РА. Наиболее важными достижениями, особенно в области практической ревматологии, являются: а) установление ключевой роли дисбаланса в цитокиновой сети в патогенезе РА [95,101,185,232,238]; б) улучшение возможности диагностики РА на дебютном этапе [119,151,190,237,252]; в) разработка и широкое использование в практической ревматологии стандартизированных международных инструментов, помогающих своевременно диагностировать патологию, контролировать эффективность назначенного лечения и определения стадии клинической ремиссии (критерии ACR/EULAR, 2010 г. и ACR/EULAR, 2011 г., индексы SDAI и CDAI) [210,217,219,246,252,264]; г) определение предикторов неблагоприятного исхода [55,95,96,103,238]; д) применение в практической ревматологии высокоэффективных БПВП, в первую очередь таких как метотрексат и лефлуномид в виде инъекций [102,175,180,181,183,240], а также ГИБП [10,27,48,49,63,70,250]; е) разработка и широкая имплементация основных принципов и рекомендаций современной терапевтической стратегии РА - Т2Т - «Лечение до достижения цели» в практической ревматологии [124,130,135,211,216,279].

Однако, несмотря на достигнутые успехи, в проблеме РА существует ряд дискуссионных вопросов, которые, по-прежнему, остаются в центре внимания мировой ревматологической науки. В этом плане вопросы, связанные с ранней диагностикой РА, его распространенностью, поиск и идентификация висцеральных проявлений заболевания, коморбидных и/мультиморбидных состояний, особенно с высокими "прогностическими рейтингами", и их возможные патогенетические аспекты, оптимизация эффективности проводимой

терапии в рамках стратегии T2T - «Лечение до достижения цели», по-прежнему, широко исследуются [64, 71, 96, 104, 209, 268].

С другой стороны, у некоторых больных РА (в 5 - 10% случаев) данная патология приобретает рефрактерный («злокачественный») характер с мультисуставными поражениями, формированием резистентности к лечению и развитием тяжёлых, а в ряде случаев и угрожающих для жизни пациента функциональных нарушений со стороны внутренних органов [98,141,191,266,277,288].

Таким образом, всё вышперечисленное свидетельствует о медицинской и социальной значимости проблемы ревматоидного артрита [31,98,129,139,141].

На сегодняшний день все еще остаются малоизученными непосредственные причины развития ревматоидного артрита, в связи с чем этиология данной патологии носит гипотетический характер. В литературе приводятся некоторые факторы риска развития ревматоидного артрита экзогенного (табакокурение, инфекции) и эндогенного характера (генетические факторы, половозрастные особенности, цитруллинированные белки и пептиды), которые требуют более глубокого исследования [37,95,98,139,238].

Среди возможных этиологических факторов развития и прогрессирования РА наибольшую доказательную базу имеют курение, пол, наследственность [37,139]. Установлено, что вышперечисленные факторы, с одной стороны, часто ассоциируются с более тяжелыми формами РА, а с другой, - они в сочетании с наследственными факторами принимают опосредованное участие в механизмах развития и прогрессирования ревматоидного артрита [37,95,98,238].

Большинство ученых полагает, что в механизмах развития ревматоидного артрита большую роль играет наличие тесной связи между факторами воздействия окружающей среды и генетическими факторами, что обуславливает глобальный характер патологических изменений со стороны механизмов иммунной защиты при ревматоидном артрите [61,89,98,238,249]. Возникновение нарушений со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета

способствует развитию ревматоидного артрита и определяет характер и особенности прогрессирования заболевания [37,138,238,276].

Установлено, что многокомпонентность и гетерогенные особенности патогенеза ревматоидного артрита и его прогрессирования обуславливают гетерогенность клинических проявлений и аутоиммунных расстройств, а также указывают на необходимость персонализированного лечения [138,139,101,102].

По современным представлениям, ключевую роль в многокомпонентном патогенезе РА играет aberrantная активация ключевых иммунокомпетентных клеток (Т- и В-клетки, макрофаги, нейтрофильные клетки, фибробласты), что сопровождается повышенной выработкой провоспалительных цитокинов и других противовоспалительных веществ, которые способствуют индукции повреждений тканей [98,232,238,249]. Рядом исследователей были определены различные специфические сигнальные пути, которые регулируют функции иммунокомпетентных клеток с активным участием множества внутриклеточных молекул [98,101,232,234].

Согласно данным многих авторов, в патогенезе ревматоидного артрита доминирующую роль играет Th1-вариант иммунной реакции, при которой происходит повышенная выработка провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины 1, 6, 12, 18 и фактор некроза, опухоли-а [101,232,220,238]. При данном Th1-варианте иммунного ответа отмечается значительное превалирование продукции провоспалительных цитокинов над выработкой противовоспалительных цитокинов (Th2-типа) [37,101,220,238]. Вследствие этого постепенно формируется своеобразное иммунопатологическое состояние, которому в настоящее время придают фундаментальную роль в патогенезе РА – нарушение баланса в цитокиновой сети с повышенной выработкой цитокинов провоспалительного типа (интерлейкины 1, 6, 12, 18 и фактор некроза, опухоли-а) и гипопродукцией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [98,139,220,236,238].

Среди большого количества провоспалительных цитокинов и других провоспалительных медиаторов "острого фаза воспаления" ключевую роль в

патогенезе РА играют ФНО-а и ИЛ-6 [128,157,223,232,238,249]. Установлено, что эти многофункциональные цитокины, с одной стороны, занимают центральное место в развитии локальных (синовит) и висцеральных проявлений РА, а с другой, - ФНО-а и ИЛ-6 способны активировать эндотелий, замедлять апоптоз иммуновоспалительных клеток, и, что не менее важно - индуцировать выработку других цитокинов провоспалительного типа [139,232,238,249].

Согласно результатам многочисленных исследований, в иммунопатогенезе ревматоидного артрита немаловажную роль играют В-клетки, гиперактивация которых способствует: а) активации (либо ингибции) Т-лимфоцитов; б) выработке "патогенных" аутоантител, а также продукции провоспалительных цитокинов [117,118,206,220,234].

В реальной клинической практике в связи с отсутствием по-настоящему патогномоничных клинико-инструментальных симптомов в диагностике раннего РА наиболее информативными являются показатели IgM, ревматоидного фактора и уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду [176,185,197]. Повышенное количество АЦЦП наряду с высокими показателями ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом свидетельствует не только о системных проявлениях данной патологии и наличии деструктивных изменений в суставах, но и указывает на наличие высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений [95,101,139,176,185]. Данное обстоятельство еще больше укрепляет позиции АЦЦП и РФ не только в ранней диагностике РА, но и в оценке тяжести заболевания.

На сегодняшний день доказана высокая чувствительность в диагностике ревматоидного артрита показателей уровня АЦЦП и ревматоидного фактора, которые также могут принимать участие в патогенезе развития заболевания в качестве дополнительных воспалительных медиаторов в деструктивном поражении костных структур [95,139,176,185].

Однако, несмотря на вышеуказанные достижения в области ранней диагностики и изучения особенностей механизма развития ревматоидного артрита, остается ряд вопросов, подлежащих дополнительному исследованию.

1.2. Кардиоваскулярная патология и ревматоидный артрит: факторы риска, возможные этиопатогенетические аспекты, спектр и отличительные особенности

1.2.1. Факторы риска, предполагаемые патогенетические аспекты, спектр и частота встречаемости коронарогенных кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите

В современной кардиологии до сих пор нет единого общепризнанного представления об истинных этиопатогенетических аспектах атерогенеза. Однако, на сегодняшний день многие ученые относят атеросклероз к разряду хронических воспалительных патологий, при которых происходит патологическая активация иммунокомпетентных клеток, повышенное скопление липидов, усиленная инфильтрация лейкоцитарных клеток и повышенная пролиферация гладкомышечных клеток в сосудах артерий [3,68,69,72,79,80]. Согласно последним данным, особое значение на всех этапах развития атеросклероза и его прогрессирования имеет развитие хронического низкоинтенсивного воспалительного процесса ("Low-grade"), способствующего развитию кардиоваскулярных патологий, обусловленных атеросклерозом [63,78,97,100,231]. Установлено, что данный вид воспалительного процесса не всегда является "первичным механизмом" в развитии атеросклероза, но при этом играет ключевую роль в реализации "атерогенных реакций» традиционных факторов риска развития кардиоваскулярных патологий [69,91,231]. Многие исследователи в проблеме "иммуновоспалительного" компонента АС выделяют две основные стадии: а) повышенная иммунная ответная реакция, при которой происходит увеличение выработки цитокинов провоспалительного типа (в первую очередь фактора некроза опухоли -альфа и интерлейкина-6) и развитие эндотелиальной дисфункции; б) выработка активированными эндотелиальными клетками большого количества различных "проатерогенных" и "прокоагулянтных" медиаторов, что приводит к изменению липидов и скоплению их атерогенных компонентов в стенках сосудов, нарушению стабильности атеросклеротических бляшек (АТБ) и повышенной

свертываемости крови, в результате чего может наступить летальный исход по причине развития кардиоваскулярных патологий [100,128,131,134,149].

В целом многие исследователи сошлись во мнении, что хроническое низкоинтенсивное воспаление является интегральным механизмом АС и атеротромбоза, поскольку способствует как отложению липидов в субэндотелиальном пространстве, так и дестабилизации АТБ и гиперкоагуляции [69,97,100,231]. В настоящее время для оценки риска развития атеросклероза и кардиоваскулярных патологий широко стали использоваться такие лабораторные показатели воспалительной активности, как концентрация протеидов острой фазы, уровень цитокинов провоспалительного типа, количество адгезионных молекул, уровень аутоантител и количество иммунных комплексов [155,157,162,223,231]. В этом аспекте клиническое значение показателей активации иммунитета, дисфункция эндотелия и так называемых "белков острой фазы" (прежде всего СРБ) в оценке риска развития АС и ССО в реальной клинической практике, являются предметом наиболее интенсивного изучения в современной научной кардиологии [162,255,268,275].

Многие из вышеперечисленных лабораторных показателей, с одной стороны, приобрели статус "предикторов" развития серьезных ССО в популяции, так как их уровень коррелирует с развитием и прогрессированием АГ и других традиционных ФР развития ССО, а с другой, - эти лабораторные параметры отражают активность хронического аутоиммунного воспалительного процесса при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля [98,101,138,139]. Все это позволило современным исследователям по-новому подойти к проблеме ФР развития АС и ССО коронарогенного генеза, прежде всего ИБС при РА и других аутоиммунных заболеваниях ревматического профиля [6,36,92,96,100].

Однако до настоящего времени истинные механизмы, определяющие роль и вклад хронического низкоинтенсивного воспаления в атерогенезе остаются неясными. Актуальным является дальнейшее исследование механизмов, способствующих раннему и прогрессивному развитию атеросклероза у больных

с ревматоидным артритом и другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями [96,97,100]. Согласно большинству исследователей в свете "воспалительной теории" атеросклероза, по-прежнему, актуальным остаётся исследование существующих дискуссионных вопросов во взаимоотношениях системных аутоиммунных заболеваний и АС [37,96,97,100]. В этом аспекте с позиций фундаментальной и прикладной медицины дальнейшее изучение иммунопатогенеза АС и КВП в целом, особенностей их диагностики и терапии у больных с ревматоидным артритом и другими иммуновоспалительными заболеваниями ревматического профиля приобретает особую актуальность и требует подключения специалистов различного профиля при лечении данной категории больных, с обязательным участием ревматологов и кардиологов [37,105,116,123,150].

В реальной клинической практике решение существующих вопросов в проблеме коморбидности РА и КВП коронарогенного характера диктует необходимость: а) анализа и оценки распространенности традиционных ФР развития ССО и метаболических нарушений; б) идентификации субклинических и клинически манифестных симптомов КВП; в) изучения роли и вклада так называемых "РА-ассоциированных ФР" в развитии ССО; г) дальнейшее изучение кардиоваскулярной токсичности противоревматической терапии (прежде всего НПВП и ГК); д) поиска новых мер по профилактике и лечению таких больных с целью уменьшения риска развития кардиоваскулярных осложнений [129,130,135,160,164,165].

В связи с повышенной актуальностью проблемы коморбидности кардиоваскулярных патологий коронарного генеза и системных аутоиммунных ревматогенных патологий на очередном собрании экспертов в области клинической медицины РАН в 2015 году было принято следующее решение - отнести проблему кардиоваскулярных патологий, обусловленных структурными и функционально-морфологическими нарушениями сердечно-сосудистой системы при иммуновоспалительных ревматогенных патологиях, к разряду теоретически и практически значимых в плане более глубокого исследования

роли иммунных изменений в развитии атеросклероза, что обуславливает необходимость индивидуального подхода к выбору методов диагностики и терапии кардиоваскулярных осложнений [37,139].

В течение последних нескольких лет, благодаря усиленной работе международной ассоциации ревматологов, наблюдаются значительные успехи в области изучения особенностей ранней диагностики ревматоидного артрита, механизмов его развития и лечения [98,102,103,120,192].

Наблюдаемые достижения в области фармакотерапии ревматоидного артрита, с одной стороны, обусловлены разработкой ГИБП, а с другой, - широкой имплементацией основных принципов современной концепции фармакотерапии данной патологии - стратегии T2T или «Терапия до достижения цели» [142,184,212,250,270,286].

В то же время, по-прежнему, для современной ревматологии остаются наиболее значимыми вопросы по увеличению продолжительности жизни больных ревматоидным артритом и улучшению их качества жизни.

Также на сегодняшний день остаётся высоким риск развития кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите и обусловленного этим летального исхода, частота которых на 35-40% превышает уровень в общей популяции и соответствует таковому уровню среди больных с сахарным диабетом II типа [8,33,48,71,96].

В последние годы было установлено, что развитие сердечно-сосудистых осложнений коронарного генеза у больных с ревматоидным артритом и прогрессирование заболевания на фоне наличия хронического аутоиммунного воспалительного процесса сопровождается многочисленными поражениями венечных сосудов, ранним и повторным развитием острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, большой частотой встречаемости атипичных вариантов течения сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличием тесной связи между кардиоваскулярными патологиями и висцеральными проявлениями ревматоидного артрита и компонентами метаболического синдрома [13,67,75,129,170,203].

По данным многих авторов, в 45-75% случаев у больных с ревматоидным артритом наблюдаются субклинические проявления сердечно-сосудистых поражений, таких как: эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, нарушение диастолической функции ЛЖ, развитие адгезивного перикардита, поражения сердечных клапанов [46,64,66,71,93,96]. При этом авторы указывают на относительно редкое проявление сердечно-сосудистых осложнений у больных с ревматоидным артритом - лишь у 20-25% больных.

Ряд исследователей отмечает, что истинные механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ревматоидным артритом и другими системными аутоиммунными патологиями остаются малоизученными, что, по-прежнему, вызывает немалый интерес для проведения дополнительных исследований [71,93,96,205,228,245]. Об этом свидетельствуют диаметрально противоположные взгляды исследователей о причинах и возможных патогенетических механизмах развития и прогрессирования КВП коронарного генеза при РА [7,13,33,48,205,243].

Существующие разногласия в литературе в первую очередь касаются вопроса о роли и участии традиционных и так называемых "РА-ассоциированных" ФР в патогенезе и прогрессировании ССО коронарного генеза у больных РА [8,35,37,64,71,96]. Согласно литературным данным, традиционные ФР развития АС коронарных артерий и связанных с ним ССО (ИБС, ИМ, ОКС, ХСН) вносят определенный вклад в развитие указанных осложнений при РА и других аутоиммунных заболеваний, однако в полной мере не объясняют генез многочисленных субклинических и клинических симптомов КВН у больных данной категории [82,87,92,93,96]. Многие исследователи отмечают, что до начала РА у больных происходит процесс постепенного накопления традиционных ФР развития ССО, в последующем - после дебюта заболевания системный аутоиммунный процесс вносит существенный вклад в дальнейшее развитие и прогрессирование ССО, связанных с АС коронарных артерий [71,82,96,107,110,116].

В этом аспекте многие исследователи справедливо отмечают, что повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ревматоидным артритом связан не только с наличием традиционных факторов риска возникновения кардиоваскулярных патологий, но и с мультифакториальным генезом их развития при ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях [96,225,247,262,268].

Основополагающим положением в ведущей концепции превентивной кардиологии считается постоянный мониторинг и коррекция традиционных ФР развития ССО, связанных с АС, поскольку данные факторы в конечном итоге приведут к поражению стенки сосудов, и в первую очередь их эндотелиального монослоя [92,93,96,245].

Установлено, что при наличии фактора риска значительно возрастает вероятность развития патологии либо её осложнений [12,26,31,43,44]. На сегодняшний день основными факторами риска, которые приводят к развитию кардиоваскулярных осложнений и их прогрессированию, считаются: а) повышенная концентрация холестерина в крови (уровень ОХС превышает 5 ммоль/л); б) наличие артериальной гипертензии (показатели АД возрастают до 140/90 мм рт.ст. и выше либо использование антигипертензивных препаратов); в) возраст (>45 лет для лиц мужского пола и >55 лет для лиц женского пола); г) наследственность (ранее начало КВП у ближайших родственников - ИМ, внезапная сердечная смерть); д) СД (уровень сахара в крови превышает 6,1 ммоль/л); е) абдоминальный тип ожирения (обхват талии свыше 102 см для лиц мужского пола и свыше 88 см для лиц женского пола) [31,263,269,271].

Установлено, что распространенность классических факторов развития ССО у больных РА выше, чем в популяции и, что особенно важно, их превалирование имеет прогрессирующий характер и существенно возрастает по мере увеличения продолжительности заболевания [7,25,37,48,64,67,92].

Среди традиционных ФР развития ССО у пациентов с РА, наиболее распространенными и патогенетически важными являются АГ и дислипидемии [177,179,218,258,269]. По данным большинства исследователей, именно АГ и

дислипидемии вносят существенный вклад в структурно-функциональную перестройку КВС при РА и других аутоиммунных заболеваниях [19,48,67,92,178]. Однако истинные причинно-патогенетические механизмы формирования АГ и атерогенного липидного спектра крови при РА, по-прежнему, остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Согласно данным ряда авторов, у многих пациентов с активными и развёрнутыми формами ревматоидного артрита отмечается изменение липидного состава крови атерогенного характера [123,128,145,202]. Кроме того, активность ревматоидного артрита и наличие хронического иммуновоспалительного процесса являются весьма значимыми патогенетическими факторами в развитии гиперкоагуляционных событий [205,255,268,275]. И наконец, хронический аутоиммунный процесс, лежащий в основе патогенеза РА и отчасти в патогенезе сердечно-сосудистого континуума, во многом неблагоприятно влияет на изменение участия традиционных факторов риска и отдельных компонентов метаболического синдрома, в первую очередь артериальной гипертензии и липидного спектра крови, в процессах атерогенеза, что в результате способствует возникновению сердечно-сосудистых осложнений [96,268,275].

По данным современных исследователей, хронический иммуновоспалительный процесс и липидные нарушения, с одной стороны, являются важнейшими патогенетическими компонентами атерогенеза, а с другой, - они же во многом определяют скорость прогрессирования и характер ССО, связанных с АС [48,92,202,268,275]. В современной ревматологии в работах, посвященных изучению роли хронического иммуновоспалительного процесса в атерогенезе акцент делается на то, что ведущими цитокинами, которые играют ключевую роль не только в нарушениях липидного обмена, но и в атерогенезе в целом, являются ФНО- α и ИЛ-6 [6,36,54,92,97,128]. Оба этих провоспалительных цитокинов в настоящее время считаются ведущими медиаторами атерогенеза. Поскольку ФНО- α и ИЛ-6 способны: а) индуцировать дисфункцию эндотелия и способствовать цитокин-обусловленным изменениям

метаболизма липидов и липопротеидов; б) активно участвовать в дестабилизации АТБ; в) подавлять антикоагулянтные и повышать активность прокоагулянтных компонентов эндотелия сосудов [54,63,77,100,128].

В этой связи у пациентов с РА, особенно в сочетании с ИБС, наряду с необходимостью дальнейшего изучения характера проатерогенных нарушений липидного обмена другой немаловажной задачей остаётся поиск возможных причинно-патогенетических механизмов данных нарушений.

Результаты ряда исследований, представленных в литературе последних лет, показывают, что в развитии атерогенной направленности нарушения липидного обмена у больных с высокоактивными и тяжелыми формами РА немаловажную роль играет характер фармакотерапии заболевания, особенно длительный приём ГК без препаратов базисного ряда [48,56,82,92,128].

В последние годы у больных РА и других иммуновоспалительных заболеваний ревматического профиля было выявлено развитие эндотелиальной дисфункции, разнообразных гемодинамических нарушений, гиперэкспрессии факторов коагуляции, нарушение фибринолиза и активация тромбоцитов, наличие которых составляет патологическую основу тромбозов различной локализации [27,66,121,122,136].

Показано, что воспаление и активация свертывающей системы крови, включающей каскад как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза являются двумя общепризнанными защитными системами организма человека [2,82,87,96,97,159]. При этом установлено, что между воспалением и свертывающей системой крови существует большое количество перекрестных связей, наличие которых обеспечивают реализацию общепатогенетических механизмов взаимной активации, усиления и регуляции [12,96,97,116,145,154].

Всё вышеизложенное ещё больше актуализирует ряд малоизученных вопросов в проблеме коморбидности РА и ИБС.

Если состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза подробно изучено у пациентов с ИБС и другой КВП, то сведения о состоянии свертывающей системы крови у больных РА, особенно в сочетании с ИБС

являются не только малочисленными, но и достаточно противоречивыми [82,87,116,145,154,285]. В этом аспекте приобретает несомненный интерес анализ и сравнительная оценка состояния коагуляционного гемостаза у больных высокоактивными формами РА в зависимости от наличия ИБС.

У больных РА наряду с КВП другим распространенным коморбидным спутником считается МС, частота встречаемости которого выше, чем в популяции, и, независимо от критериев диагностики, составляет 45 - 50% [8,48,64,171,200]. Было определено, что, с одной стороны, все установленные традиционные факторы риска развития кардиоваскулярных осложнений у больных с ревматоидным артритом параллельно являются и компонентами метаболического синдрома, а с другой стороны, - сам по себе метаболический синдром приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов, что серьезным образом, актуализирует проблемы коморбидности РА и МС [67,72,78,114,177].

Наряду с общеизвестными или традиционными ФР в развитии АС и его осложнений (прежде всего ИБС) у пациентов с РА немаловажную роль играют нарушения со стороны свёртывающей и фибринолитической системы крови, приводящей к увеличению гиперкоагуляционного потенциала крови и угнетению фибринолиза [82,121,122,145], а также присутствие тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) [30,152,159,163,267]. В этом аспекте, с одной стороны, высокая распространённость коагуляционных нарушений и ТДР как у пациентов с РА, так и с АГ и ИБС [12,17,21,33,106,258], а с другой, - активное участие хронического воспаления в патогенезе коагуляционных нарушений и развития ТДР ещё больше актуализирует комплекс вопросов, связанных с данной проблемой [205,275,285].

Многие современные исследователи сошлись во мнении, что, несмотря на скудность присутствия традиционных ФР у больных РА риск развития ССО остаётся достаточно высоким [8,33,64,71]. Данное предположение свидетельствует о том, что в процессе вовлечения в орбиту аутоиммунных нарушений КВС при РА значимую роль играют, так называемые "болезнь-

ассоциированные" ФР, которые отражают активность и тяжесть РА наличием висцеральных проявлений заболевания и серопозитивностью по РФ/АЦЦП [82,96,110,205,236,275].

У пациентов с РА в сочетании с АГ и ИБС среди нетрадиционных или так называемых "болезнь-ассоциированных" факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений немаловажную роль играет наличие так называемой "кардиоваскулярной токсичности" у многих противоревматических лекарственных средств, особенно при неоптимальном использовании НПВП и ГК [59,60,62,143,222]. Установлено, что неоптимальное обезболивание при ревматоидном артрите и других ревматоидных патологиях способствует усугублению течения заболевания, ухудшению качества жизни и, что особенно важно, развитию ССО [33,60,62].

Хронический болевой синдром, особенно воспалительного генеза, по современным представлениям, рассматривается как одна из наиболее значимых проблем, представляющих не только медицинский характер, но и негативно отражающихся на социально-экономической сфере [8,38,55,59,222].

У больных ревматического профиля НПВП и ГК являются наиболее часто употребляемыми лекарственными средствами для облегчения боли и уменьшения активности воспалительного процесса. Пациенты с РА и другими РЗ нередко вынуждены принимать НПВП и ГК длительно - месяцы и даже годы, что особо актуализирует вопросы безопасности такой терапии.

В реальной клинической практике высокий терапевтический эффект как НПВП, так и ГК, лимитируется вероятностью возникновения различных побочных явлений, при этом немаловажное значение приобретает вопрос кардиоваскулярной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов [69,112,113,115,143].

Бесконтрольное использование в течение продолжительного времени НПВП и ГК повышает риск дестабилизации артериального давления, усугубления сердечной недостаточности, увеличения концентрации сахара в крови, и повышает риск развития фатальных кардиоваскулярных осложнений

[8,59,60,62,113]. Также было определено, что НПВП и ГК способствуют нивелированию гипотензивных свойств многих антигипертензивных средств [62,113,178,244,269].

В целом при РА, особенно при его высокоактивном варианте, активный аутоиммунный воспалительный процесс с дисбалансом в цитокиновой сети и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с участием традиционных ФР развития ССО способствует возникновению ремоделирования как периферических, так и коронарных сосудов, составляющих основу структурно-функциональной перестройки КВС в целом [9,66,121,136,147]. Установлено, что среди провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-а играют ключевую роль не только в патогенезе РА, но и в патогенезе сосудистых нарушений (атерогенез, васкулит), которые в итоге приводят к развитию атеротромбоза, гиперкоагуляции, вазоконстрикции и нарушению в системе липидного спектра крови [121,129,131,205].

В этом аспекте последние два десятилетия у пациентов с РА объектами интенсивного исследования являются: а) структурно-функциональное состояние периферических и коронарных артерий [9,121,136,147,254]; б) характер и особенности структурно-функциональной перестройки ЛОС [46,82,93,127,154].

При анализе и оценке основных структурно-функциональных характеристик сонных артерий у больных РА многие исследователи находили, с одной стороны, повышенные значения толщины КИМ, наличие АТБ, увеличенные коэффициенты региональной жёсткости стенки, эндотелиальную дисфункцию, а с другой, - наличие тесной ассоциативной взаимосвязи указанных изменений с активностью, длительностью и тяжестью РА, уровнем СРБ, ИЛ-6 и ФНО-а [9,66,136,160,254]. В современной практической ревматологии основные структурно-функциональные компоненты стенки сосудов являются общепризнанными предикторами развития и прогрессирования ССО [9,66,148,160].

По данным литературы, АС коронарных артерий и связанные с ним фатальные ССО (ОКС, ИМ, внезапная сердечная смерть) занимают лидирующее

положение среди непосредственных причин избыточной и преждевременной летальности пациентов с РА [18,202,203,249,270,275]. Широкое внедрение в клиническую практику таких высокоинформативных неинвазивных и инвазивных методов диагностики, как сонография брахицефальных артерий, мультиспиральной компьютерной томографии и коронарной ангиографии, способствовало существенному расширению возможности анализа и оценки состояния коронарных артерий [11,57,76,83,109]. Однако в литературе встречаются лишь единичные сообщения о применении указанных высокоинформативных методов диагностики у больных РА [147,148], что осложняет оценку данных инновационных методов диагностики у пациентов с РА в сочетании с ИБС. Другим немаловажным фактором, который серьезным образом лимитирует широкую имплементацию указанных методов диагностики в практической ревматологии, является экономическая часть вопроса [11,31,50,68,76,109].

В литературе последних лет встречается большое количество публикаций, посвященных сложным вопросам структурно-функциональной перестройки ЛОС при ревматоидном артрите [34,45,46,82,93,154]. Результаты проведенных исследований показали, что у пациентов с активной формой РА наблюдается ряд изменений морфофункциональных параметров, характеризующих функциональное состояние ЛОС, которые в совокупности можно трактовать как «ремоделирование сердца». При этом многие исследователи в качестве ведущих детерминантов ремоделирования ЛОС у пациентов с РА выделяют наличие ГЛЖ, ДДЛЖ, сферизацию ЛОС и гиперкинетический тип гемодинамики [45,46,82,93,154]. В то же время, по-прежнему, остаются малоизученными и дискуссионными вопросы об истинных патогенетических механизмах структурно-функциональных изменений ЛОС у пациентов с РА, особенно в сочетании с ИБС [82,93,54].

В процессе многолетнего изучения комплекса вопросов, связанных с поражением КВС при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля, многие исследователи отмечают ключевую роль

хронического аутоиммунного воспаления в атерогенезе и развитии ССО, как коронарогенного (ИБС, ХСН), так и некоронарогенного (перикардит, миокардит, клапанные пороки сердца) характера [96,97,107,205].

С другой стороны, в последние годы установлено, что комбинированное применение ГИБП (ингибиторы провоспалительных цитокинов) и МТ подкожно (методжект) у пациентов с РА в рамках стратегии Т2Т, демонстрирует специфическую «антиатерогенную» и «вазокардиопротективную» эффективность, что ещё больше укрепляет позиции хронического аутоиммунного воспаления в качестве ведущего ФР развития ССО при РА и других аутоиммунных заболеваниях [82,102,188,196,270].

В этом аспекте в литературе встречаются весьма обоснованные предположения о том, что в профилактике ССО у больных РА значимую роль играет эффективная противовоспалительная терапия с применением современных БПВП и ГИБП, особенно в рамках стратегии Т2Т [142,240,279,282,287]. В этом плане несомненный научно-практический интерес приобретает анализ и оценка КВР у пациентов с РА, достигших состояния стойкой (sustained) ремиссии [180,215,224,253,256,266]. Результаты недавних исследований (хотя они малочисленны) однозначно свидетельствуют о том, что достижения состояния стойкой (sustained) ремиссии у больных РА является предиктором регрессии КВР [206,207,224,253,256]. В этом аспекте многие исследователи отмечают, что в достижении состояния стойкой ремиссии, как конечной цели стратегии Т2Т, наряду с активной противовоспалительной терапией с применением современных БПВП и ГИБП большую роль играет тщательный мониторинг эффективности проводимой терапии и активное участие пациентов в лечебном процессе [85,91,111].

1.2.2. Ишемическая болезнь сердца при РА: распространенность, спектр, отличительные особенности, сложности диагностики

Для ишемической болезни сердца характерно поражение сердечной мышцы, обусловленное нарушением коронарного кровообращения, изменением

баланса между кровотоком в венечных сосудах и метаболической потребностью миокарда [15,31,42,88,146,182].

Ишемическая болезнь сердца является наиболее острой проблемой здравоохранения, несмотря на достигнутые большие успехи в сложных вопросах её ранней диагностики и терапии с применением инновационных и высокоактивных лекарственных препаратов, а также интервенционных и кардиохирургических методов лечения, и, по-прежнему, занимает лидирующие позиции в структуре основных причин летальности и инвалидности людей по всему миру [50,72,131,134,168,173].

В исследованиях последних лет авторы, с одной стороны, отмечают тенденцию к омоложению ИБС, особенно её острых форм - ОКС и ИМ, а с другой, - увеличение числа безболевого формы ишемии миокарда (БИМ) [14-16,167,172]. БИМ является одной из проявлений коронарной недостаточности и характеризуется снижением сегмента ST, выявляемого при ХМ ЭКГ или во время нагрузочных проб и не сопровождается субъективными (стенокардией) ощущениями больного [5,83,88,109,126,169]. Отсутствие типичного болевого синдрома при хронической ИБС становится причиной запоздалой диагностики и, что особенно важно, создаёт серьёзные предпосылки для развития ССО, в том числе, жизнеугрожающих [55,88,165,174,194].

В свете воспалительной теории АС исследователями за последние два десятилетия были получены данные, результаты которых говорят о том, что иммуновоспалительные реакции являются значимыми компонентами в патогенезе ИБС и других КВН [23,34,38,54,69,80,284].

Более того, в современной практической кардиологии большинство лабораторных маркёров хронического воспаления, таких как СРБ, ФНО-а и ИЛ-6 и др., которые отражают активность и тяжесть течения аутоиммунных заболеваний, ныне применяются в качестве предикторов развития ССО [25,34,54,80,97].

В настоящее время считается, что в прогрессировании ИБС большую роль играет ремоделирование сердечной мышцы, проявляющееся в виде гипертрофии

и дилатации сердечных полостей, нарушении геометрии сердца с формированием его сферического варианта [1,5,19,23,54,65]. В результате у данных пациентов постепенно возникают систолодиастолические нарушения со стороны ЛЖ [19,23,40,54,65,130]. Данные литературы указывают на то, что при ИБС механизмы, лежащие в основе структурно-функциональной перестройки сердца в целом и ЛОС, в частности, представляются мультифакторными и очень сложными для установления их индивидуальной роли [1,19,23,45,72,130].

По мнению многих авторов, в процесс ремоделирования сердечной мышцы могут быть вовлечены и другие патофизиологические процессы у больных с ИБС, в том числе при ишемических и фиброзных изменениях, активации нейрогуморальной системы, а также при нарушении электролитного баланса [54,65,130,149]. Считается, что этому может способствовать развитие иммуновоспалительных реакций [23,65,72,96]. В литературе существует предположение о том, что у пациентов с ИБС на фоне ишемии сердечной мышцы формируется так называемый многокомпонентный порочный круг, в основе которого лежит взаимоусиливающее влияние иммуновоспалительного ответа, нарушение функций эндотелиальных клеток и ремоделирование ЛОС, способствующих нарушению стабилизации течения заболевания и его прогрессирования [1,54,65,93,96].

Вопросы, связанные с проблемой коморбидности РА и ИБС, по-прежнему остаются малоизученными и объектами интенсивного изучения и обсуждения. И это не случайно, поскольку в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с РА (до 50%) лидирующую роль играют ССО, обусловленные атеросклерозом коронарных артерий (ИМ, внезапная сердечная смерть, ХСН) [96,202,249,270,275]. В то же время, наличие ИБС у пациентов с ревматоидным артритом и наличие кардиоваскулярной токсичности у многих противовоспалительных лекарственных средств (в первую очередь у НПВП и ГК) значительно усугубляет и без того сложную задачу терапии основной патологии, что обуславливает необходимость улучшения тактики лечения больных РА в целом [8,59,62,96,104].

Распространенность клинически манифестных симптомов хронической ИБС у больных РА составляет 20-25% [8,80,96,107,116]. В то же время при ревматоидном артрите наблюдается высокая частота встречаемости субклинических симптомов, связанных с АС коронарных и сонных артерий (увеличение толщины КИМ, наличие АТБ, кальциноз) - 45-85% [27,63,65,71,93,96]. Установлено, что такие предикторы поражения сердечно-сосудистой системы, как наличие эндотелиальной дисфункции, уменьшение сосудистой эластичности, диастолическая дисфункция левого желудочка, которые тесно связаны с ИБС, у 35-50% пациентов с ревматоидным артритом наблюдаются на ранних стадиях заболевания [46,82,93,96,127]. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, у 45-50% пациентов с ревматоидным артритом без клинических проявлений ИБС наблюдается БИМ [13,34,39,46,96,154].

Большинство современных исследователей отмечают, что как хронические, так и острые формы ИБС, а также коронарогенная ХСН у пациентов с РА протекают латентно и/или атипично (возможно, на фоне гиподинамии), часто маскируются выраженными проявлениями суставного синдрома и висцеральными проявлениями заболевания, а также постоянным приемом НПВП и обычно манифестируют запоздало с симптомами застойной ХСН и нарушениями ритма и проводимости сердца [13,67,75,96,170].

В целом установлено, что у больных РА в сочетании с ИБС наблюдаются: а) высокая частота встречаемости БИМ и бессимптомного ИМ; б) многососудистые поражения венечных артерий; в) раннее повторное развитие ОКС и ИМ с ростом числа случаев летального исхода после первого инфаркта миокарда; г) наличие АТБ со значительными проявлениями воспалительного поражения сосудистой стенки [34,39,96,154,170]. Несмотря на вышеизложенное, с одной стороны, сложность и гетерогенность как патогенетических механизмов, так и клинико-патологических проявлений РА, а с другой стороны, - малоизученность и дискутабельность большинства вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и ИБС, требуют дальнейшего исследования.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В процессе выполнения настоящего исследования всего обследовано 64 больных с достоверным активным развернутым РА, соответствующих классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (АКР, 1987 г.) [138,139], в возрасте 24-69 лет (средний возраст $52,5 \pm 3,8$ года) (основная группа) и 34 больных с достоверным диагнозом ИБС в возрасте 44-72 (средний возраст $58 \pm 4,2$ года) (группа сравнения), последовательно проходивших стационарное обследование и лечение в отделениях ревматологии и кардиологии Городского медицинского центра №2 (ГМЦ №2) г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино) в период с 2017 по 2019 гг.

В момент включения больных в настоящее исследование, у всех пациентов как основной группы, так и группы сравнения после всестороннего анализа и оценки способности больного соблюдать процедуры протокола исследования было получено письменное согласие каждого пациента.

2.1.1. Общая клиническая характеристика больных в основной группе

Основную группу составили 64 больных с достоверным активным ($DAS28 > 3,2$) развернутым РА (по критериям АКР, 1987 г.), которым диагноз заболевания был подтвержден при стационарном обследовании пациентов в клинике кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (на базе ревматологического и кардиологического отделений ГМЦ №2, г. Душанбе). Все обследованные пациенты с РА осматривались лично автором настоящего исследования либо в качестве лечащего врача, либо в качестве аспиранта кафедры. На первом этапе, согласно протоколу настоящего исследования, были идентифицированы критерии включения и исключения пациентов в основную группу.

Идентифицированными критериями включения пациентов в основную группу являлись:

1. Наличие достоверного диагноза, развернутого РА (по критериям ACR, 1987 г.);
2. Присутствие факторов неблагоприятного прогноза: серопозитивность по РФ и АЦЦП, высокая активность и присутствие висцеральных проявлений РА, потребность в ежедневном приёме НПВП и/или ГК;
3. II и III степень воспалительной активности заболевания ($DAS28 > 3,2$);
4. Письменное согласие больного.

Критериями исключения больных из исследования являлись:

1. Ранний РА и I степень активности заболевания;
2. Инфекционные заболевания в стадии обострения;
3. Наличие декомпенсированной ХСН, нарушений мозгового кровообращения и других тяжелых сопутствующих заболеваний (онкологических, гематологических, эндокринологических) с неблагоприятным краткосрочным прогнозом;
4. Отказ больного от участия в исследовании.

В процессе стационарного обследования у каждого пациента с РА оценивались и регистрировались показатели, характеризующие активность и тяжесть РА, состояние КВС и других внутренних органов. В процессе обследования пациентов применялись современные и информативные клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Пациенты в основной группе ($n=64$) в зависимости от наличия и отсутствия ИБС были разделены на две группы. В I группу вошёл 31 больной РА без ИБС, во II - 33 пациента с РА в сочетании с ИБС (рисунок 2.1.).

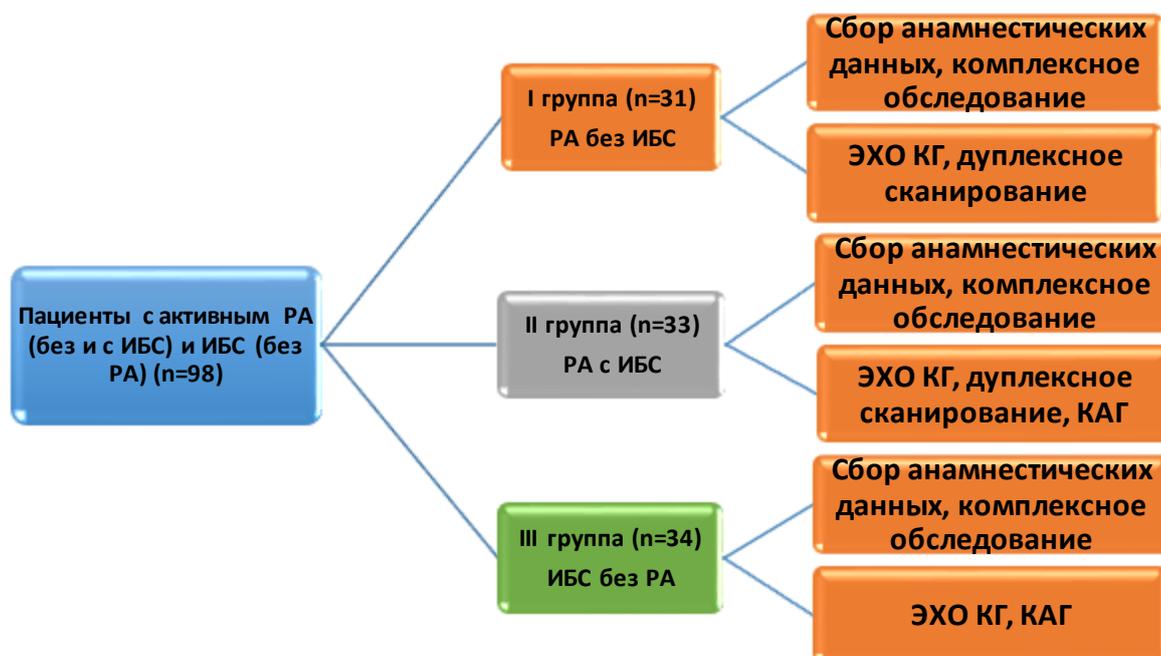


Рисунок 2.1. - Протокол исследования (сокращенный вариант)

Общая исходная клинико-иммунологическая и инструментальная характеристика больных РА в целом (n=64) и отдельно в зависимости от наличия или отсутствия ИБС (пациенты I и II групп) в соответствии с классификацией заболевания, принятой на заседании пленума Ассоциации ревматологов России (АРР, 2007г.) [138,139], представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Исходная клинико-иммунологическая характеристика больных РА - основная группа (n=64), (Me 25q;75q)

Показатель	Число больных (n=64) 1%=1,56	I группа - РА без ИБС (n=31) 1%=3,22	II – РА с ИБС(n=33) 1%=3,03
Пол, м/ж, n (%)	13 (20,3)/ 51 (79,7)	6 (19,3)/ 25 (80,5)	7 (21,2)/26 (78,8)
Возраст, годы	52,5 [24;69]	53,9 [24;65]	59,6 [27;69]

Продолжение таблицы 2.1.

Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), %	0/18,8/70,3/10,9	0/25,8/64,5/9,7	0/12,1/75,8/ 12,1
ФК (I, II, III, IV), %	0/34,4/62,5/3,1	0/45,2/54,8/0	0/24,2/69,7/ 6,1
DAS28, баллы	5,6 [4,3;6,6]	5,3 [3,8;6,2]	5,9 [4,2;6,8]
НПВП – в постоянном режиме, n (%)	35 (54,6)	12 (38,6)	23 (69,7)
ГК- в постоянном режиме, n (%)	29 (45,2)	6 (19,3)	23 (69,7)
HAQ, баллы	1,8 [1,2;2,3]	1,5 [0,9;2,1]	2,06 [1,4;2,5]
Индекс тяжести РА	7,2 [5,3;9,8]	6,7 [4,8;7,6]	7,5 [5,4; 10,2]
IgM РФ +, n (%)	53 (82,5)	26	27
АЦПП +, n (%)	57 (89,3)	28	29
СРБ, мг/л	18,5 [10,0;34,6]	14,6 [8,5;32,4]	22,5 [12,4;36,5]
Степень активности (II, III), n %	18 (28,1)/ 46 (71,9)	11 (35,4)/ 20 (64,4)	7 (21,2)/ 26 (78,8)
Системные проявления, n (%)	41 (63,9)	12 (38,6)	29 (87,9)

Примечание: ФК-функциональный класс; СРБ-С-реактивный белок; РФ-ревматоидный фактор; АЦПП-антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Данные, представленные в таблице 2.1. показывают, что в основной группе подавляющее большинство больных (79,7%) составляли женщины. Возраст пациентов в основной группе к началу исследования колебался от 24 - до 69 лет.

При этом средний возраст пациентов с РА составил $52 \pm 3,8$ года, что в целом соответствует общей возрастной тенденции при РА [24,96,238].

Все пациенты основной группы при первой госпитализации в клинике кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (в отделениях ревматологии и кардиологии ГМЦ №2, г. Душанбе) подвергались всестороннему анализу и оценке, согласно современным стандартам обследования и лечения пациентов с РА [138,139]. В данном аспекте у обследованных больных основными объектами анализа и оценки стали: социально-демографические данные; всесторонняя информация об отличительных особенностях дебюта РА и дальнейшего прогрессирования заболевания; характер, спектр и интенсивность проводимой терапии (с момента начала РА до первой госпитализации); время появления, спектр и стойкость висцеральных проявлений заболевания; функциональное состояние пациентов и исходный уровень клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных параметров, отражающих как активность, так и тяжесть РА.

Подавляющее большинство пациентов основной группы 75,9% (n=64), были включены в настоящее исследование в поздние сроки заболевания. При первой госпитализации время от дебюта РА - с момента появления симптомов, характерных для воспалительной патологии суставов (в рамках РА), в среднем составляло $3,8 \pm 1,3$ года. В целом у подавляющего большинства обследованных больных диагноз РА был верифицирован лишь в развернутой стадии болезни. Данное обстоятельство в корне противоречит современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, основанной на принципах стратегии T2T, которая диктует необходимость верификации диагноза РА на самых ранних стадиях заболевания [279,283,287].

У пациентов основной группы продолжительность "ревматоидного анамнеза" более 12 месяцев, но менее 2 лет (развернутая стадия РА) была у 11 (17,2%), больше 2 лет (поздний РА) - была - у 53 (82,8%) больных. В то же время среди пациентов с поздним РА длительность заболевания от 2 до 5 лет была у 16 (35,2%) и более 5 лет - у 37 (74,8%) больных.

Среди пациентов основной группы олигоартикулярный вариант РА был верифицирован у 8 (12,5%), полиартикулярный вариант заболевания - у 56 (87,5%) и РА с висцеральными проявлениями - у 41 (63,9%) обследованного больного. Со II степенью активности РА ($3,2 < DAS28 < 5,1$) было 18 (28,1%) больных и с III ($DAS28 > 5,1$) - 46 (71,9%). У пациентов основной группы по результатам рентгенографии суставов кистей и дистальных отделов стоп (согласно классификационных критериев Stein broker) наличие II, III и IV стадии РА верифицировалось соответственно у 18,8/70,3/10,9% обследованных лиц. II, III и IV функциональные классы имели место соответственно у 34,4/62,5/3,1% обследованных пациентов. В момент включения пациентов в исследование РА был неэрозивным у 12 (18,8%) больных, у остальных пациентов - 52 (81,2%) - эрозивным. Подавляющее большинство обследованных пациентов были серопозитивными как по РФ (82,5%), так и по АЦЦП (89,3%).

Клинический сценарий ИБС в сочетании с РА структурировался следующим образом: стабильная и нестабильная стенокардия напряжения II, III-IV ФК (соответственно у 3 и 6 обследованных пациентов), постинфарктный кардиосклероз у 8 (24,2%), в том числе без наличия анамнестических данных – у 7 больных, БИМ – у 18 (54,5%), ХСН I-II б – у 12 (36,4%) обследованных лиц.

При постановке диагноза ИБС самым тщательным образом были анализированы и оценены клинико-анамнестические и объективные данные, характеризующие состояние КВС и результаты инструментального исследования пациентов (ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ и КАГ).

В момент включения пациентов с РА в настоящее исследование у всех обследованных изучались и оценивались показатели, характеризующие активность и тяжесть заболевания. С этой целью применялись современные стандартизированные международные инструменты, такие как: индекс - DAS28-СОЭ, ВАШ, опросник HAQ, классификационные критерии Stein broker и индекс тяжести (ИТ) РА [138,139].

У обследованных больных с целью адекватной оценки степени активности РА применялся международный индекс - DAS28 [139,210]. В современной

практической ревматологии индекс DAS28, который вычисляется по результатам исследования 28 суставов (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных) по формуле $DAS28 = 0,56 \times (\text{число болезненных суставов} - \text{ЧБС}) - 0,28 \times (\text{число припухших} - \text{ЧПС}) + 0,7 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ВАШ}$ - визуальная аналоговая шкала, является общепризнанным инструментом для определения не только степени активности РА, но и оценки эффективности проводимой терапии.

В процессе многолетнего применения индекса DAS28 в реальной клинической практике было установлено, что значение $DAS28 < 2,6$ соответствуют ремиссии, $2,6 < DAS28 < 3,2$ - I степени активности, $3,2 < DAS28 < 5,1$ - II степени и $DAS28 > 5,1$ - III степени [139,210].

С целью анализа и оценки выраженности суставного синдрома и функциональной способности больного, у пациентов основной группы использовались следующие общепринятые количественные показатели: 1) суставной индекс – суммарная числовая выраженность интенсивности боли по 4-х бальной системе в ответ на пальпацию врачом 28 суставов (в рамках индекса DAS28); 2) число болезненных и пораженных суставов (ЧБС и ЧПС); 3) ВАШ - 10-сантиметровая шкала боли, по которой пациент отмечает уровень интенсивности болевого синдрома на данный момент в сантиметрах по отношению к максимальной боли, которая у него отмечалась (ВАШ в настоящее время является наиболее популярным инструментом для регистрации болевых ощущений у больных ревматического профиля); 4) продолжительность утренней скованности - УС (в минутах); 5) опросник состояния здоровья - HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire) - опросник с 19 вопросами, отражающими бытовые функции пациента, на который больной отвечает по 5-бальной системе (могу без трудности - 0 баллов, с некоторыми затруднениями - 1 балл, с большими затруднениями - 2 балла; выполнять не могу - 3 балла); 6) индекс тяжести (ИТ) РА [37,139,224].

У обследованных больных РА (основная группа) в процессе активного поиска и верификации наличия висцеральных и/или экстраартикулярных

проявлений заболевания применялись современные клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики. При этом присутствие у обследованных больных в основной группе нижеперечисленных симптомов и синдромов, нами так же, как и другими исследователями [94,138,139,141,259], были зарегистрированы в качестве висцеральных проявлений РА: а) анемия хронического воспаления - аутоиммунная ($Hg < 100$ г/л); б) периферическая нейропатия; в) похудание (>5 кг за предшествующие пол года); г) лимфоаденопатия; д) серозиты и поражения внутренних органов; е) ревматоидные узелки (РУ); ё) синдромы Рейно, Шегрена ("сухой синдром") и болезнь Стилла; з) туннельные синдромы; ж) симптомы ревматоидного васкулита; к) лихорадка.

В целом экстраартикулярные или висцеральные проявления РА к началу наблюдения были выявлены у 63,9% больных в основной группе, спектр и частота встречаемости которых представлены на рисунке 2.2.

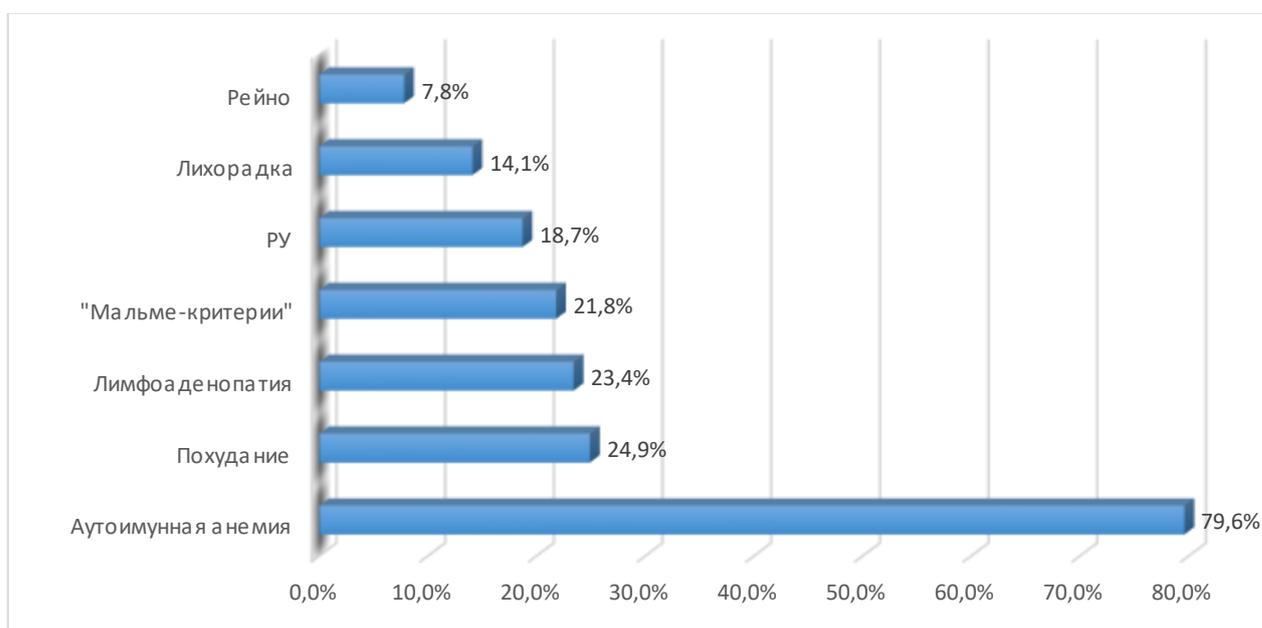


Рисунок 2.2. - Спектр и частота встречаемости висцеральных проявлений РА у пациентов основной группы (n=64)

Данные, представленные на рисунке 2.2. свидетельствуют о том, что у обследованных больных основной группы (n=64) наиболее характерными, но менее распространёнными висцеральными проявлениями РА с высоким прогностическим рейтингом (так называемые "Мальме-критерии") [224]

являлись: серозиты – плеврит и перикардит (у 21,8% обследованных), различные симптомы ревматоидного васкулита (у 17,2%), поражения лёгких и почек (альвеолит, ревматоидный гломерулонефрит) (у 6,2 и 3,1% соответственно). Более распространёнными, но менее значимыми в прогностическом аспекте висцеральными проявлениями заболевания являлись (Рисунок 2.2.): аутоиммунная анемия (у 79,6% больных), чувствительная нейропатия (у 15,6%), похудание (у 24,9%), лихорадка (14,1%), РУ (у 18,7%), лимфаденопатия (у 23,4%), синдром Рейно (у 7,8%).

У пациентов основной группы наличие эписклерита, синдром Шегрена, туннельные синдромы являлись редкими находками.

При анализе висцеральных проявлений РА у пациентов основной группы отдельно выделяли поражения КВС, о которых говорится в соответствующем разделе данной работы. С целью верификации наличия ревматоидного васкулита особое внимание обращали на присутствие стойкой фебрильной лихорадки (при отсутствии других её причин), РУ, дигитальных артериитов и некрозов, язвенных поражений кожи.

В целом висцеральные проявления РА были наиболее распространёнными, стойкими и многочисленными (от 2 до 5) у пациентов с высокоактивными формами заболевания, что указывает на ключевую роль активности ревматоидного процесса в патогенезе большинства висцеральных проявлений заболевания, и это согласуется с данными современных исследователей [94,203,224,259].

У пациентов в основной группе ретроспективно были изучены и оценены характер и объём (интенсивность) проводимой противовоспалительной терапии до первой госпитализации в клинику. Данные о проводимой медикаментозной терапии в момент включения пациентов в настоящее исследование были получены в результате всестороннего сбора анамнестических данных, изучения записей в амбулаторных и стационарных картах пациентов. В этом плане у каждого отдельно взятого пациента с РА тщательным образом изучались следующие показатели: длительность "ревматоидного анамнеза" к моменту,

когда больному назначались препараты как из группы НПВП и ГК, так и препаратов базисного ряда - БПВП (МТ, плаквенил, сульфасалазин, лефлуномид и др.), продолжительность терапии, суточные дозы препаратов и причины их отмены.

Частота назначения, спектр и дозировки как НПВП и ГК, так и препаратов из группы БПВП, пациентам основной группы до первой госпитализации в клинику представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. - Спектр, частота назначения и дозировки НПВП, ГК и препаратов базисного ряда пациентам основной группы (n=64) до первой госпитализации

Препарат		Число больн ых (%)	Диапазон суточных доз (мг)	Наиболее длительно применявшаяся доза (мг)
ГК (преднизолон) – курсами		17,3	2,5 - 10	7,5
ГК (преднизолон) – постоянно		11,5	5 - 10	5
БПВП	Багеда (лефлуномид)	4,7	20-30	20
	Сульфасалазин	6,2	1500-2000	1000
	Метотрексат	7,8	7,5-10	7,5
	Делагил	3,1	200-400	200
	Плаквенил	4,6	200 - 400	200
НПВП	Диклофенак	23,4	50 - 150	100
	Нимесулид/найз	32,8	100 - 200	100
	Ибупрофен	10,9	200 - 600	400
	Мелоксикам	18,7	7,5 - 15	15
	Кетонал	9,4	50 - 150	100
	Индометацин	6	25 - 100	50

Ретроспективные данные, представленные в таблице 2.2., свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов с РА (85,8%) до первой госпитализации в ревматологическое отделение ГМЦ №2 практически в постоянном режиме регулярно (ежедневно) принимали НПВП, в основном нимесулид, мелоксикам, диклофенак, кетонал и индометацин.

Пациентам основной группы (таблица 2.2.) в амбулаторных условиях наряду с НПВП наиболее часто назначались ГК перорально (в основном преднизолон) и интраартикулярно (кеналог-40). Более того, если 8 (12,5%) больных принимали преднизолон в курсовом режиме, то большинство из них - 29 (45,2%) принимали преднизолон в постоянном режиме (в среднем более 3 лет) в суточной дозе <10 мг/сут. Всего ГК применяли 37 (57,7%) больных РА, включенных в настоящее исследование. Эти категории больных поступали в клинику с уже назначенными (в основном семейными врачами и терапевтами) на амбулаторном этапе ГК. Определённое количество пациентов (21,8%) в связи с рецидивирующим характером синовита коленных суставов дополнительно принимали и интраартикулярные инъекции ГК (в основном кеналог-40), не менее трёх раз за последние 12 месяцев.

В таблице 2.2. обращает на себя внимание частота, спектр и режим применения БПВП на амбулаторном этапе лечения. Данные, представленные в таблице 2.2., показывают, что БПВП пациентам основной группы до первой госпитализации назначались небольшому числу больных. В целом БПВП, в основном багеда (лефлуномид), сульфасалазин, МТ, плаквенил и делагил, принимали нерегулярно (периодически курсами) и без мониторинга эффективности/безопасности препаратов в основном под наблюдением семейных врачей, всего 17 больных (26,5%), что в корне противоречит современным взглядам на фармакотерапию РА [61,99].

Таким образом, анализ и интерпретация клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов в основной группе показывают, что наиболее отличительными особенностями II группы - РА в сочетании с ИБС являлись: большая длительность "ревматоидного анамнеза" (>8 лет), высокая

активность и серопозитивность РА, практически постоянное присутствие висцеральных проявлений заболевания (часто с высоким прогностическим рейтингом – Мальма-критерии), высокие значения индекса тяжести РА, длительный - более 5 лет и неконтролируемый приём НПВП и ГК практически в отсутствие БПВП.

2.1.2. Клиническая характеристика больных в группе сравнения

В группу сравнения вошли 34 больных с ИБС без РА, в возрасте от 44 до 72 лет (средний возраст $58 \pm 4,8$), общая характеристика которых представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. - Исходная клиническая характеристика больных ИБС без РА – группа сравнения (n=34)

Показатель	Число больных (n=34) 1%=2,94
Пол, м/ж, n (%)	16 (47,1)/18 (52,9)
Возраст, годы	58 [44;72]
Средняя продолжительность ИБС, годы	$6,6 \pm 1,2$
Стенокардия III-IV ФК, n (%)	17 (50)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	8 (23,5)
ХСН, n (%)	9 (26,5)
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	28 (82,3)
Эпизоды БИМ, n (%)	11 (32,3)

Данную группу составили 16 (47,1%) мужчин и 18 (52,9%) женщин. У пациентов группы сравнения средняя продолжительность ИБС составила $6,6 \pm 1,2$ года. Среди пациентов группы сравнения преобладали больные со стенокардией напряжения III и IV ФК - n=17 (50%) и постинфарктным кардиосклерозом - n=8 (23,5%). Симптомы ХСН имели место у 9 (26,5%) пациентов, у которых наличие систолической дисфункции ЛЖ (СДЛЖ) было верифицировано по данным

ЭхоКГ – исследования (при наличии ФВ ЛЖ <50%). У пациентов группы сравнения ФК ХСН определяли по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [31]. Среди обследованных пациентов с I, II, III и IV ФК ХСН было 5 (14,7%), 12 (35,3), 10 (29,4%), 7 (20,6%) больных соответственно. У большинства пациентов группы сравнения, по данным ЭКГ и ХМ были зарегистрированы различные формы нарушения ритма и проводимости сердца (у 82,3% обследованных) и эпизоды БИМ (у 32,3% пациентов).

2.2. Методы исследования

Исследование больных как с РА, так и с ИБС проводилось в клинике пропедевтики внутренних болезней ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (на базе ревматологического и кардиологического отделений ГМЦ №2, г. Душанбе) в период с 2017 по 2019 гг. Все обследованные пациенты, как с РА, так и с ИБС, осматривались лично автором данной диссертационной работы в качестве либо лечащего врача, либо аспиранта кафедры. Пациенты с ИБС (без и с РА) находились под постоянным наблюдением кардиологов.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование в стационаре проводилось при включении больного в исследование. При этом у обследованных пациентов объектами анализа и оценки являлись общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные показатели, отражающие активность и тяжесть РА, а также клинический сценарий ИБС.

В соответствии с клиническими рекомендациями АРР (2010 г.) и Всероссийским обществом кардиологов [37,139] и с учетом протокола настоящего исследования с целью выявления особенностей суставного синдрома и оценки функционального состояния внутренних органов (направленной на идентификацию системных проявлений заболевания и коморбидных заболеваний) всем пациентам как с РА, так и с ИБС проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с применением стандартных методов диагностики, применяемых в практической ревматологии и кардиологии [31,138].

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

В соответствии с поставленными задачами и протоколу исследования всем пациентам как РА, так и с ИБС в момент включения их в настоящее исследование проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов, применяемых в практической ревматологии и кардиологии и согласно разработанной в ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой" РФ, карте "Кардиоваскулярные нарушения и АС при ревматических заболеваниях" [37,96].

В начале исследования, после установления достоверного диагноза РА и ИБС у обследованных больных, были проанализированы и оценены: а) клинические особенности суставного и болевого синдромов и симптомов, свидетельствующих о наличии ХСН, АГ и нарушениях ритма и проводимости сердца; б) анамнестические данные о ИБС и о характере проводимой терапии.

С целью определения выраженности суставного синдрома у пациентов с РА (основная группа) применялись следующие общепринятые количественные показатели: сокращенный вариант суставного счета (в системе индекса DAS28), ВАШ, число болезненных суставов (ЧБС), число пораженных (воспаленных) суставов (ЧПС), продолжительность утренней скованности - УС (в минутах) и ИТ РА. Для оценки тяжести РА в рамках ИТ по полуколичественному методу (0 – 3 балла) анализируют и оценивают следующие показатели: характер рентгенологических изменений суставов, ФК больного, индекс Ричи, ЧПС, уровень СОЭ и гемоглобина (максимальное значение ИТ может составлять 12 баллов) [37].

У пациентов с РА функциональных нарушений, связанных с суставным синдромом и степень ФК определяли в соответствии с новой классификацией РА [139] в следующей градации: ФК I, II, III и IV.

У всех обследованных больных как в основной группе, так и в группе сравнения (ИБС без РА) были анализированы и оценены спектр и частота встречаемости традиционных ФР развития коронарогенных ССО (в системе SCORE), таких как: наследственность по КВП, возраст на момент обследования, АГ, СД, избыточная масса тела, дислипидемия, курение [31].

Наследственность по КВП считалась отягощённой при наличии ИБС или других коронарогенных заболеваний у близких родственников.

Нарушение липидного обмена с формированием состояния дислипидемии диагностировалось на основании Европейских рекомендаций [31].

Курение оценивалось на момент включения пациента в исследование – более одной сигареты в день.

Суммарный коронарный риск определяли по шкале SCORE [31] и SCORE/EULAR, который учитывает вклад так называемых "РА-ассоциированных" ФР в развитии ССО [93,96].

У пациентов основной группы (РА без и с ИБС) наряду с анализом частоты встречаемости традиционных ФР изучались и оценивались спектр и частота встречаемости так называемых "РА-ассоциированных" ФР в развитии ССО, таких как: длительность и активность РА, серопозитивность, наличие висцеральных проявлений заболевания, характер и интенсивность антиревматической терапии (в системе SCORE/EULAR) [93,96].

Диагноз РА верифицировался согласно критериев, предложенных ACR в 1987 г. [139]. Диагноз ИБС был установлен в соответствии с критериями рабочей группы экспертов ВОЗ (1979 г.) [31].

Принадлежность РА к серопозитивному или серонегативному варианту устанавливалась в зависимости от наличия РФ и АЦЦП. Рентгенологические стадии РА определялись согласно пересмотренной классификации Stein broker

(на основании анализа и оценки результатов стандартной рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп) [138,139].

2.2.2. Методы лабораторно-инструментальных исследований

Комплексное лабораторное исследование пациентов проводилось в условиях стационара в момент включения больных в исследование, при необходимости - амбулаторно. Помимо общепринятых методов диагностики, лабораторное исследование включало биохимическое исследование крови с определением показателей липидного обмена (содержание общего холестерина - ОХС, триглицеридов - ТГ, холестерина липопротеидов высокой плотности - ХС ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой плотности ХС ЛПНП, индекс атерогенности - ИТ) и свертывающей системы крови. Определялись также уровни билирубина, мочевой кислоты, креатинина, трансаминазы, СРБ, фибриногена.

Общеклинические и биохимические исследования проводились унифицированными методами в условиях биохимической лаборатории ГМЦ №2 (зав. к.б.н. Амонов Б.П.).

Основными иммунологическими параметрами, которые в процессе выполнения настоящего исследования стали объектом анализа и оценки у обследованных пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения, являлось определение содержания и концентрации: а) РФ (по реакции латекс-агглютинации); б) АЦЦП (иммуноферментным методом); в) СРБ (в мг/л, методом латекс-агглютинации); г) показателей гуморального иммунитета: IgA, IgM, IgG – в мг/% (методом радиальной иммунодиффузии по Манчини); д) ФНО-а и ИЛ-6 (в пг/мл – методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест систем ЗАО «Вектор-Бест», РФ); е) ряд показателей клеточного иммунитета (CD4+, CD8+ в %, методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077, Histopaque, «Sigma», США) [37].

Иммунологические исследования проводились в условиях лаборатории иммунологии Института гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан.

У обследованных пациентов основными параметрами, которые применялись для анализа и оценки состояния коагуляционного гемостаза являлись: количество тромбоцитов в периферической крови, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек.), международное нормализованное отношение (МНО, у.е.), концентрации фибриногена (г/л) и продуктов деградации фибрин/фибриногена (ПДФ, мг/л).

Параметры коагуляционной системы крови определяли на программируемом коагулометре "Минилаб-701" с использованием диагностических наборов фирмы "Ренам" (РФ) [145] в условиях биохимической лаборатории ГУ НЦССХ (зав. врач-лаборант Аvezова Н.Х.).

Основными инструментальными методами диагностики, которые применялись с целью выявления отличительных особенностей структурно-функционального ремоделирования КВС у обследованных пациентов являлись: ЭКГ, ХМ ЭКГ, УЗИ - ультрасонография сонных артерий и КАГ.

Всем обследованным больным регистрировалась ЭКГ по общепринятой методике в 12 ЭКГ-х отведениях на аппарате ЭКГ – «ЭКЗТ-01- «Р-Д» /1».

Пациентам РА в сочетании с ИБС (II группа) и ИБС без РА (группа сравнения) проведено 24-часовое ХМ ЭКГ с помощью портативного кардиорегистратора «Регистратор ИН-33» с записью на твердотельный накопитель и последующей компьютерной обработки полученных данных. В процессе анализа и оценки результатов ХМ ЭКГ изменением сегмента ST ишемического характера считали его снижение горизонтального или косонисходящего типа на 1 мм более через 0,08 с от точки j продолжительностью не менее 1 мин [169].

Для анализа и оценки структурно-функциональных показателей ЛОС, а также состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики, клапанного аппарата сердца и перикарда всем обследованным пациентам проводилась

ЭхоКГ 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 ЭхоКГ-х позициях [5,20].

В этом аспекте измерялись и рассчитывались следующие морфофункциональные параметры ЛОС: а) линейные показатели: конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка - ЛЖ (КДР и КСР, см); б) объёмные показатели: конечные диастолический и систолический объёмы (КДО и КСО, мл); в) масса миокарда ЛЖ - ММЛЖ (которая была индексирована по отношению к площади поверхности тела); г) структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛОС (ИС, ОТС, ИСИР); д) показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики (УО, СИ, МОК, ФВ ЛЖ).

С целью определения различных вариантов ГЛЖ и типов ремоделирования ЛОС у обследованных больных нами были рассчитаны ОТС ЛЖ ($ОТС = \frac{ТМЖП + ТЗСЛЖ}{КДР}$). При этом наличие концентрической ГЛЖ нами, согласно общепринятым рекомендациям [20,31], было верифицировано при $ОТС > 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, а эксцентрической ГЛЖ - при $ОТС < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в импульсном доплерографическом режиме [5,20,31]. С целью верификации наличие ДДЛЖ и идентификации её разновидностей у обследованных больных были изучены и оценены следующие параметры ТМДП: максимальная скорость раннего диастолического потока (Е), максимальная скорость предсердной систолы (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (ВИР - IVRT), время раннего диастолического наполнения ЛЖ (ВЗРДН - DT), конечное диастолическое давление (КДД) в полости ЛЖ.

У всех пациентов основной группы с целью поиска субклинических симптомов АС (увеличение толщины КИМ и индекса жёсткости (stiffness index β), который характеризует локальную ригидность сосудистого русла, АТБ) было выполнено дуплексное сканирование сонных артерий (на УЗИ

аппарате "PHILLIPS 8D - 800" (Германия), линейным датчиком с частотой излучения 7 МГц.

При этом визуализацию общих сонных артерий (ОСА) выполняли с использованием дуплексного сканирования в М- и В- режимах, после 10-минутного отдыха пациента. Согласно требованиям стандартного протокола [11,25] измерение толщины КИМ ОСА выполнялось В-режиме на трех уровнях сосудистого русла, а также билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА с двух сторон. В последующем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. В итоге наличие АС верифицировалось при наличии утолщения комплекса интимы-медиа от 0,9 до 1,2 мм и наличие АТБ – при локальном увеличении КИМ >1,2 мм [11,21].

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

Коронароангиографию – при наличии соответствующих показаний (ИМ и ОКС в анамнезе, стенокардия покоя, частые эпизоды БИМ по данным ХМЭКГ) проводили трансфеморальным доступом по методу Сельдингера в отделении рентгеноэндоваскулярной хирургии ГУ РНЦССХ (зав. к.м.н. Джуроев Ш.М.) на рентген-ангиографическом аппарате марки «Toshiba» модели «CAS-810A» (производство Японии). Всего КАГ выполнена у 23 обследованных больных, в том числе у пациентов из основной группы – 12 (РА с ИБС) и из группы сравнения (ИБС без РА) – у 10 больных.

При обнаружении стенозов определяли их выраженность в соответствии с международной классификацией Mehran (1999 г.). Наиболее значимыми в плане гемодинамики являлись следующие варианты стенозов: а) стеноз более 75% диаметра коронарной артерии; б) сужение 50% диаметра левой коронарной артерии. Стеноз сосудов считался менее значимым в плане гемодинамики при сужении менее 20% диаметра коронарной артерии [50,147,148]

2.3. Статистическая обработка результатов

В ходе выполнения данного исследования статистическая обработка и анализ цифровых данных произведены с применением пакета прикладных программ «Statistica-10» фирмы StatSoft Inc. (1984-2012 г., США) включая методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение и s – стандартное отклонение. Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных величин вычисляли их среднее значение и стандартную ошибку, для качественных величин вычислялись проценты.

Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп применяли U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях между количественными группами применялся H-критерий Крускала-Уоллиса, при связанных выборках – критерий Вилкоксона. 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. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом 25 – 75 перцентиль [25Q; 75Q].

Для выявления зависимости показателей от переменного фактора проводили логистическую регрессию и корреляционный анализ Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Сравнительный анализ и оценка клинических симптомов, факторов риска развития ИБС, состояния липидного обмена крови, коагуляционного гемостаза и ЭКГ изменений у больных основной группы (РА без и в сочетании с ИБС) и группы сравнения (ИБС без РА)

3.1. Комплексная клиническая оценка состояния ССС, анализ клинико-лабораторных и иммунологических показателей активности и тяжести ревматоидного процесса у больных ревматоидным артритом без и в сочетании с ИБС (основная группа)

Согласно протоколу настоящего исследования (рисунок 3.1.), все обследованные пациенты как основной группы (РА без и в сочетании с ИБС, n=31 и n=33 соответственно), так и группы сравнения (ИБС без РА, n=34) были разделены на три группы (общая клиническая характеристика которых представлена в таблицах 2.1. и 2.2.) и проходили двухэтапное обследование.

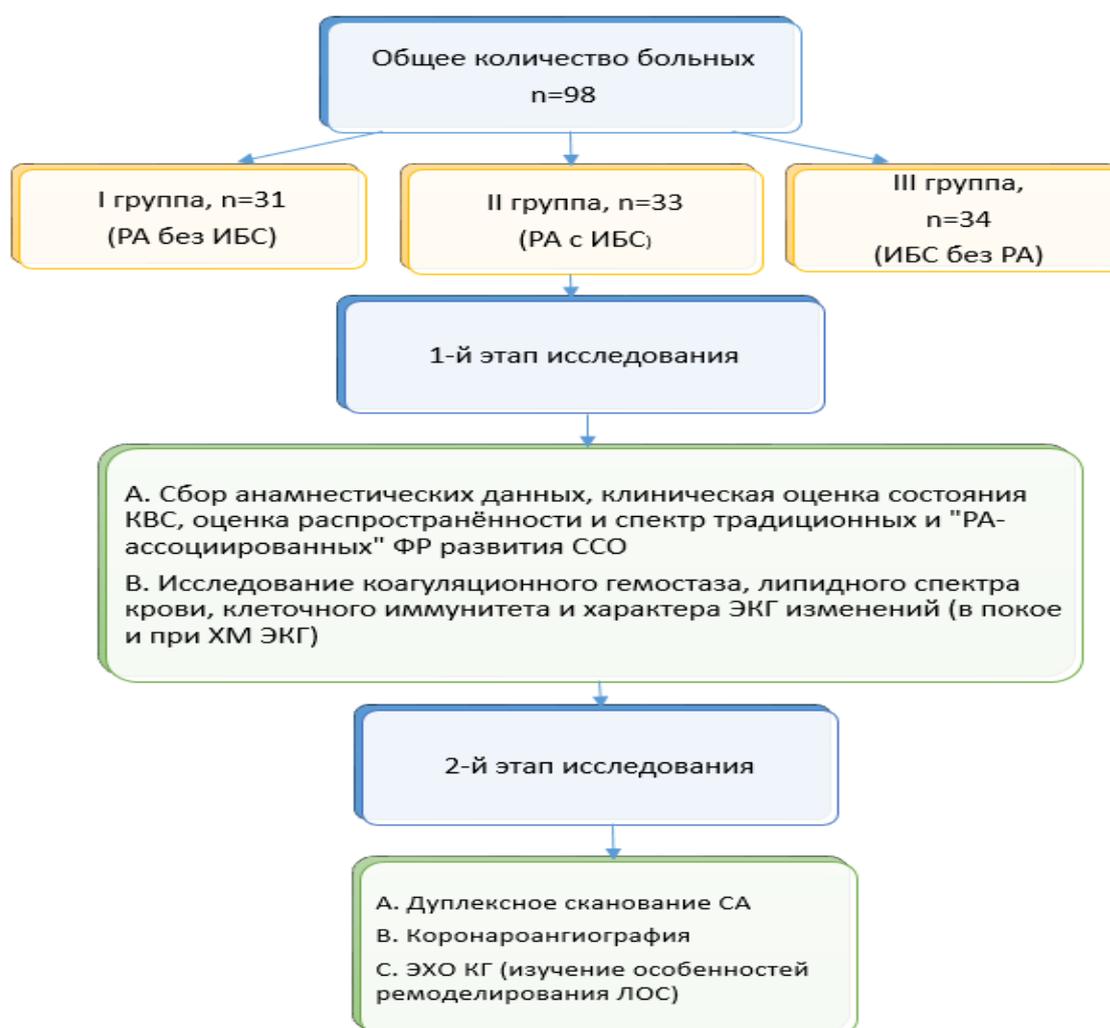


Рисунок 3.1. - Протокол исследования

В зависимости от наличия сопутствующей ИБС все больные ревматоидным артритом из основной группы (n=64) были разделены на две дополнительные группы. В первую группу был включен 31 пациент без сопутствующей ИБС, во вторую группу были включены 33 пациента с РА в сочетании с ИБС. В третью группу вошли 34 больных ИБС без сопутствующего РА (группа сравнения).

На **первом этапе** исследования у всех обследованных больных (n=98) были проанализированы и оценены распространённость и спектр традиционных (в рамках шкалы SCORE) и "РА-обусловленных" (в рамках шкалы SCORE/EULAR, 2010 г. - у пациентов основной группы) ФР развития ИБС, исходное состояние липидного спектра крови и коагуляционного гемостаза и характер ЭКГ-изменений (в покое и при ХМ ЭКГ). На начальном этапе исследования у больных РА с ИБС (II группа) и у пациентов с ИБС без РА (III группа) дополнительно была проведена комплексная клиническая оценка состояния ССС (тщательный расспрос о жалобах и анамнестических данных, включая данные из медицинских документов больного, объективное исследование), а также у пациентов основной группы - анализ и оценка исходного уровня клинико-лабораторных и иммунологических показателей активности и тяжести РА (ВАШ, УС, шкала HAQ, индекс тяжести РА, СОЭ, СРБ, серомукоид, ФНО-а, ИЛ-6, параметры клеточного и гуморального иммунитета).

На **втором этапе** исследования (рисунок 3.1.) с целью выявления особенностей структурно-функционального ремоделирования сонных (n=98) и КА и ЛОС всем обследованным пациентам I, II и III групп выполнялось дуплексное сканирование сонных артерий, КАГ (n=22) и ЭхоКГ.

На начальном этапе исследования (в момент включения больных в данное исследование) с целью клинической оценки особенностей суставного синдрома, состояния ССС и значения традиционных и "РА-обусловленных" ФР в формировании клинических и субклинических проявлений атеросклероза (венечных артерий), мы проводили анкетирование среди больных I (n=31), II (n=33) и III (n=34) групп, поступивших в ревматологическое и кардиологическое

отделения ГУ ГМЦ №2 г. Душанбе для стационарного обследования и лечения в период с 2016 г. по январь 2020 г. Анкетирование больных проводили по специально разработанному нами опроснику, включающему: а) клинические данные (результаты расспроса и объективной оценки состояния ССС, суставов и анализа данных из медицинской документации пациента); б) сведения о распространенности и спектра ФР развития АС и ИБС (как традиционных, так и "РА-обусловленных").

В последующем все анализируемые показатели и данные о полученных результатах регистрировались для каждого пациента отдельно в специально разработанных учетных картах: а) карта учета параметров суставного синдрома, показателей активности РА, числа и спектра висцеральных проявлений заболевания; б) карта анализа и оценки распространённости и спектра традиционных и "РА-обусловленных" ФР развития ИБС; в) карта учета субъективных и объективных симптомов ИБС и её осложнений.

В момент включения больных в настоящее исследование обследованным пациентам коморбидным по РА и ИБС (II группа) и больным ИБС (III группа) была проведена комплексная клиническая оценка состояния КВС. В процессе расспроса больных РА с ИБС (II группа) нами была замечена достаточная малочисленность и/или скудность субъективной симптоматики со стороны КВС, поскольку лишь 12 (36,3%) больных активно предъявляли жалобы, характерные для ИБС и её осложнений. В то же время при тщательном и целенаправленном расспросе пациентов, сборе анамнестических данных и объективной оценке состояния КВС у подавляющего большинства обследованных лиц - 21 (63,6%) был выявлен ряд характерных и достаточно информативных в диагностическом плане типичных и/или атипичных субъективных и объективных симптомов, наличие которых свидетельствует о присутствии ИБС, ХСН и других патологий КВС.

Спектр и частота встречаемости выявленных у пациентов с РА в сочетании с ИБС как субъективных, так и объективных симптомов со стороны КВС представлены на рисунках 3.2., 3.3. и в таблице 3.1.

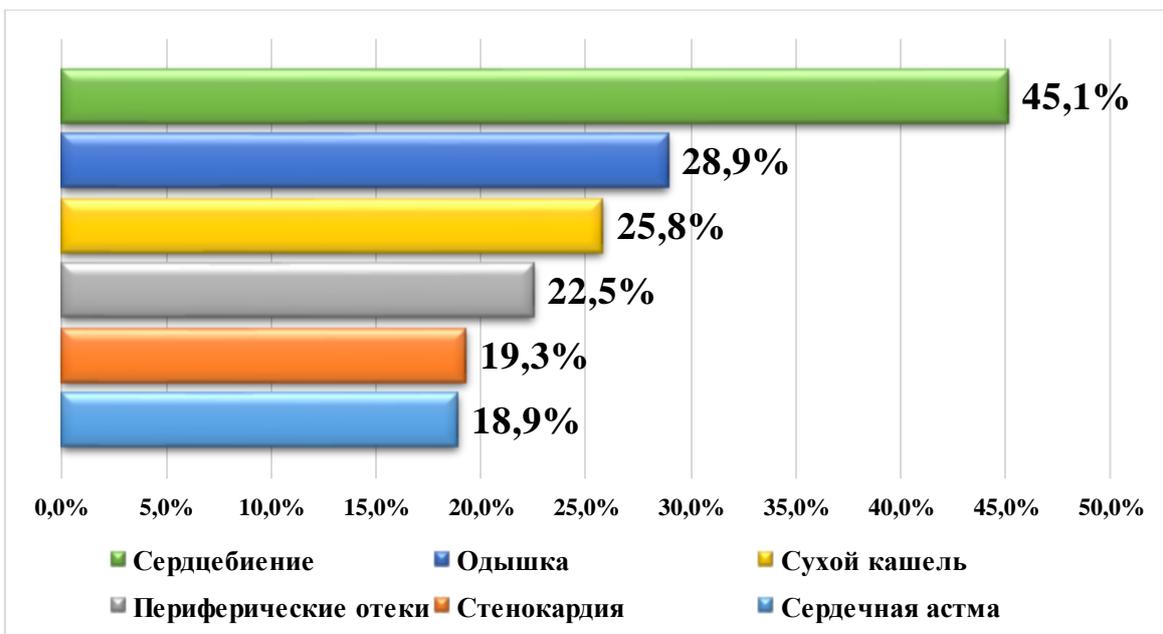


Рисунок 3.2. - Спектр и частота встречаемости типичных субъективных симптомов ИБС и её осложнений в группе больных РА с ИБС.

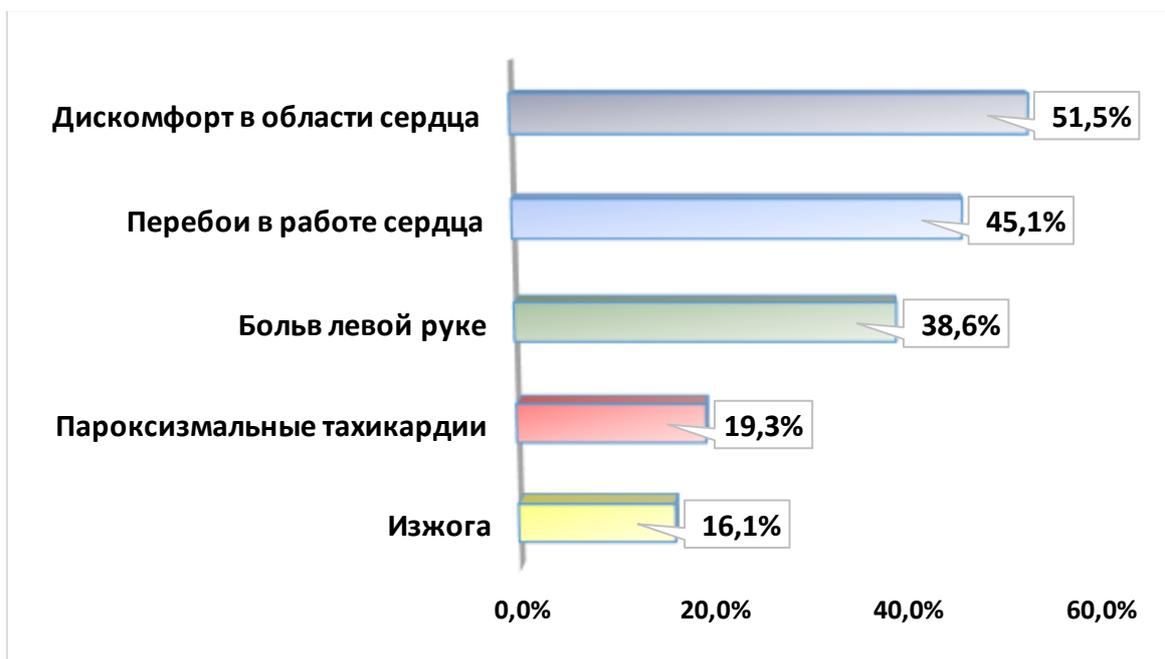


Рисунок 3.3. - Спектр и частота встречаемости "атипичных" и менее характерных субъективных симптомов ИБС и её осложнений в группе больных РА с ИБС

Таблица 3.1. - Спектр и частота встречаемости наиболее распространённых объективных симптомов кардиоваскулярных нарушений у больных РА с ИБС (n=33)

Показатель	Число больных (n=33)	%
Усиленный верхушечный толчок	9	27,2
Смещение левых границ ОТС	17	51,5
Акцент II тона на аорте	22	66,7
Функциональный систолический шум в области верхушки сердца	9	27,2
Ослабление тонов сердца	24	72,7

Примечание: ОТС - относительная тупость сердца

Согласно данным, представленным на рисунке 3.2. у больных РА с ИБС (n=33) наиболее часто наблюдаемыми проявлениями возможного наличия ИБС являлись одышка (в 28,9% случаев) и учащение сердцебиения (в 45,1% случаев) во время физической нагрузки, наличие транзиторных отёков в области нижних конечностей (в 22,5% случаев), появление сухого кашля во время физической нагрузки (у 25,8%) и приступы пароксизмальной одышки по ночам - по типу "сердечной астмы" (у 18,9%). В то же время типичные приступы стенокардии у обследованных больных РА с ИБС являлись достаточно редкими находками и всего были выявлены у 6 (18,9%) обследованных лиц.

На фоне достаточной малочисленности и/или скудности типичных субъективных симптомов ИБС и её осложнений, у значительной части больных РА с ИБС наблюдались так называемые "атипичные" субъективные симптомы, наличие которых лишь косвенно свидетельствует о наличии ИБС, а возможно, эти симптомы отчасти являлись "эквивалентами" стенокардии. В целом у обследованных больных РА с ИБС наиболее распространёнными "атипичными" симптомами ИБС являлось ощущение дискомфорта в области сердца, изжога и боль в эпигастрии, периодические ноющие боли в левой руке и в области нижней

челюсти, эпизоды сердцебиения пароксизмального характера, ощущение перебоев в работе сердца, которые наблюдались у 51,5, 16,1, 38,6, 19,3 и 45,1 % обследованных лиц соответственно рисунок 3.3.).

В процессе тщательного расспроса больных, сбора анамнестических данных и всестороннего анализа и оценки характера выявленных "атипичных" симптомов ИБС было установлено следующее: а) тесная ассоциативная взаимосвязь указанных симптомов с физической и эмоциональной перегрузкой больного; б) положительный эффект от сублингвального приёма нитроглицерина. С другой стороны, все эти симптомы нами были расценены как показание для проведения ХМ ЭКГ. В результате ХМ ЭКГ у подавляющего большинства пациентов с "атипичными" субъективными симптомами (75,2%) было верифицировано наличие БИМ и ряда характерных для ИБС признаков нарушение ритма и проводимости сердца.

В отличие от субъективных симптомов у обследованных больных РА с ИБС объективные симптомы, связанные с кардиоваскулярными нарушениями, носили типичный, постоянный и многочисленный характер, спектр и частота встречаемости которых представлена в таблице 3.1. и 3.2.

В целом из данных, представленных в таблице 3.1., следует, что у больных РА с ИБС наиболее характерными и распространёнными объективными симптомами кардиоваскулярных нарушений являлись: усиленный верхушечный толчок, смещение левых границ относительной тупости сердца, акцент II тона во второй точке аускультации сердца (над проекцией аорты), систолический шум (функционального характера) в области верхушки сердца и ослабление тонов сердца.

Менее распространёнными, но более информативными в диагностическом аспекте объективными симптомами у больных РА с ИБС являлись: наличие акроцианоза и периферических отёков в нижних конечностях, "куполообразный" верхушечный толчок (связанный с эксцентрической формой ГЛЖ), "отрицательный" венный пульс (в области шеи), систолический шум органического характера (одновременно с ослаблением I тона) в области

верхушки сердца, диастолический шум над проекцией аорты, влажные хрипы симметричного характера в нижних отделах лёгких (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. - Спектр и частота встречаемости менее распространённых, но более информативных объективных симптомов кардиоваскулярных нарушений у больных РА с ИБС (n=33)

Показатель	Число больных (n=33)	%
Акроцианоз	6	18,1
Периферические отёки в нижних конечностях	7	21,2
"Куполообразный" верхушечный толчок	5	15,5
Отрицательный венный пульс (в области шеи)	4	12,2
Органический систолический шум в области верхушки сердца	4	12,2
Диастолический шум в проекции аорты	3	9,1
Влажные хрипы в нижних отделах лёгких	6	18,9

У пациентов I и II групп (РА без и с ИБС) с целью определения степени активности и тяжести заболевания, а также идентификации отдельных, так называемых "РА-обусловленных" ФР развития ИБС и её осложнений, были всесторонне проанализированы и оценены: а) исходный уровень общепринятых клиничко-лабораторных параметров, характеризующих активность (в рамках международного индекса DAS28), тяжесть заболевания (шкала HAQ, индекс тяжести РА) и серопринадлежность РА (ВАНШ, УС, ЧПС, СРБ, СОЭ, ревматоидный фактор, АЦЦП) (Таблица 3.3.); б) уровень содержания в крови цитокинов провоспалительного типа (ФНО-а, ИЛ-6), а также отдельные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD20+, иммуноглобулины А, М и G) (таблица 3.4.).

Таблица 3.3. - Исходный уровень клинико-лабораторных параметров, характеризующих активность, тяжесть и серопринадлежность ревматоидного процесса у больных I и II групп (Me 25q; 75q)

Показатель	I группа (РА без ИБС, n=31)	II группа (РА с ИБС, n=33)
ВАШ, мм	65,5 [55,0; 85,5]	75,5 [70,5; 90,0]
УС, мин	90,0 [60,0; 150,0]	150,0 [120,0; 180,0]
ЧПС, n	10 [8,0; 14,0]	16 [12,0; 20,0]
СОЭ, мм/час	36,4 [32,2; 42,4]	45,5 [38,0; 52,5]
СРБ, мг/л	24,5 [16,0; 30,5]	32,5 [25,0; 35,5]
Серомукоид, ед	0,36 [0,30; 0,38]	0,44 [0,32; 0,50]
РФ, (+, -), %	24 (77,3)	32 (96,9)
АЦЦП (+, -), %	29 (93,4)	33 (100)
НАQ, баллы	1,5 [0,92; 2,1]	2,06 [1,4; 2,5]
ИТ РА, баллы	7,2 [5,3; 9,8]	7,8 [5,4; 10,2]

Примечание: ИТ РА - индекс тяжести РА

Таблица 3.4. - Исходный уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и параметров клеточного и гуморального иммунитета у больных РА I и II групп (Me 25q; 75q)

Показатель	I группа (РА без ИБС, n=31)	II группа (РА с ИБС, n=33)
ФНО-а, пг/мл	4,8 [4,2; 5,4]	6,2 [5,4; 7,0]
ИЛ-6, пг/мл	5,4 [4,0; 6,6]	6,8 [4,6; 7,6]
CD4+, %	40,3 [32,6; 54,8]	46,5 [36,4; 52,2]
CD8+, %	28,6 [20,2; 36,4]	34,5 [26,3; 42,8]
CD4+/CD8+	1,4 [1,2; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]
CD20+, %	38,4 [27,6; 47,8]	46,4 [30,2; 54,6]

Продолжение таблицы 3.4.

IgA,	254,8 [232,6; 266,4]	264,5 [242,6; 271,3]
IgM,	145,4 [134,6; 154,8]	158,2 [142,6; 166,4]
IgG,	1548,4 [1493,8; 1574,2]	1569,3 [1518,2; 1586,6]

В ходе изучения клинико-лабораторных показателей активности воспалительного процесса (таблица 3.3.) было установлено статистически достоверное увеличение ($p < 0,01-0,001$) исходных уровней как клинических показателей (ВАШ, УС, ЧПС), так и лабораторных (СОЭ, СРБ, серомукоид), показателей активности РА у обследованных пациентов основной группы (РА без и с ИБС). Согласно представленным в таблице 3.3. результатам исследования, у пациентов с РА в сочетании с ИБС изменения со стороны исследуемых клинико-лабораторных показателей активности РА оказались наиболее выраженными.

У больных РА с ИБС также были верифицированы более высокие титры РФ/АЦЦП и значение индексов НАQ (который отражает характер и степень функциональных нарушений при РА) и тяжести РА: $1,54 \pm 0,22$ и $9,2 \pm 1,3$ соответственно.

С целью изучения и поиска возможных ФР и патогенетических аспектов раннего и ускоренного развития АС и его осложнений (ИБС, ХСН) при ревматоидном артрите мы исследовали у больных РА в сочетании и без ИБС исходные показатели некоторых провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа и ИЛ-6, а также показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Полученные результаты исследований были сопоставлены с аналогичными показателями в контрольной группе и представлены в Таблице 3.4. Исходный уровень концентрации ФНО-а и ИЛ-6 как у больных РА без ИБС, так и в сочетании с ИБС статистически достоверно ($p < 0,01-0,001$) отличались от данных контрольной группы (таблица 3.4.). Данные, представленные в таблице 3.4., также демонстрируют наличие

статистически достоверного ($p < 0,05-0,01$) увеличения концентрации как ФНО-а и ИЛ-6, так и содержание в периферической крови субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+) со значительным ростом иммунорегуляторного индекса супрессии (CD4+/CD8+) и процентного содержания В-лимфоцитов (CD20+), а также статистически значимое ($p < 0,01-0,001$) увеличение уровня иммуноглобулинов А, М и G по отношению к таковым показателям у пациентов контрольной группы.

Всё же дифференцированный внутригрупповой анализ патологических сдвигов уровней ФНО-а, ИЛ-6 и содержания показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета у больных РА без и с ИБС показывает, что патологические результаты всех изучаемых параметров (таблица 3.4.) наиболее ярко представлены у больных РА с ИБС. Представленные данные дают основание к выводу о наличии определённой связи изменений иммунологических показателей, которые имеют большое значение в патогенезе развития РА и ИБС.

У больных РА в сочетании с ИБС в ходе исследования основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей, отражающих как активность, так и тяжесть РА, был идентифицирован ряд наиболее отличительных особенностей. В целом наиболее отличительными особенностями больных РА с ИБС являлись: а) серопозитивность всех пациентов данной группы как по РФ, так и по АЦЦП; б) высокая клинико-лабораторная активность РА; в) полиартикулярно-эрозивный характер суставного синдрома; г) продолжительность "ревматоидного анамнеза" > 5 лет; д) быстропрогрессирующий характер течения РА с постоянно высокой активностью воспалительного процесса; е) высокая распространённость висцеральных проявлений РА, которые часто имели органоспецифический характер.

Из анамнестических данных было выявлено, что большая часть пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с ИБС (78,8%) в течение продолжительного времени находились в режиме "пассивного лечения" (без

применения БПВП), при этом в лечении они использовали как глюкокортикоидные средства (68,6% пациентов), так и НПВП (81,1% пациентов).

3.2. Клиническое значение традиционных и "РА-обусловленных" ФР развития АС и ИБС у больных I, II и III групп

На первом этапе исследования у пациентов всех наблюдаемых групп были проанализированы и оценены характер и распространённость традиционных и "РА-обусловленных" (у пациентов основной группы) ФР развития АС и ИБС. В этом плане при клиническом обследовании всем пациентам был проведён поиск и оценка распространённости следующих общепринятых традиционных ФР развития АС и ИБС: АГ, гиперхолестеринемии (ОХС >5 ммоль/л), курение, избыточный вес - ИМТ более 30 кг/м², наличие ранней КВП в семейном анамнезе, гиподинамия и абдоминальное ожирение (таблица 3.5.). При этом у обследованных пациентов стратификация КВР с целью определения суммарного риска развития фатальных ССО проводилась: а) по традиционной шкале SCORE; б) по шкале SCORE/EULAR, 2010 г. (в случаях присутствия следующих прогностически неблагоприятных характеристик РА: продолжительность заболевания >10 лет, наличие серопозитивности по РФ и/или АЦЦП и висцеральных проявлений РА - так называемых "РА-обусловленных" ФР развития АС и ИБС.

Результаты анализа и оценки распространённости традиционных ФР развития АС и ИБС у больных основной группы и в группе сравнения представлены в таблицах 3.5 и 3.6.

Таблица 3.5. - Спектр и распространённость традиционных ФР развития АС и ИБС у больных РА I и II групп (РА без и с ИБС)

Показатель	I группа (n=31)	II группа (n=33)	Контроль (n=40)
Возраст, годы			

АГ, n (%)	12 (38,7)	23 (69,7)	8 (20,0)
ОХС >5,1 ммоль/л, n (%)	11 (35,4)	22 (66,6)	7 (17,5)
ТГ >1,8 ммоль/л, n (%)	13 (41,9)	20 (60,6)	7 (17,5)
ИМТ (>25 кг/м ²), n (%)	6 (19,3)	11 (33,3)	9 (22,5)
Курение, n (%)	4 (12,9)	8 (24,2)	6 (15,0)
Наследственность по КВП, n (%)	5 (16,1)	9 (27,3)	9 (22,5)
СД 2-го типа, n (%)	2 (6,4)	7 (21,2)	4 (10,0)
Абдоминальное ожирение, n (%)	7 (22,5)	12 (36,4)	7 (17,5)
Гиподинамия, n (%)	9 (29,1)	18 (54,5)	2 (5,0)

Таблица 3.6. - Спектр и распространённость традиционных ФР развития АС и ИБС у больных III группы (ИБС без РА - группа сравнения)

Показатель	III (n=34)	Контроль (n=40)
Возраст, годы		
АГ, n (%)	17 (50,0)	8 (20,0)
ОХС >5,1 ммоль/л, n (%)	16 (47,1)	7 (17,5)
ТГ >1,8 ммоль/л, n (%)	18 (52,9)	7 (17,5)
ИМТ (>25 кг/м ²), n (%)	9 (26,5)	9 (22,5)
Курение, n (%)	5 (14,7)	6 (15,0)
Наследственность по КВП, n (%)	13 (38,2)	9 (22,5)
СД 2-го типа, n (%)	5 (14,7)	4 (10,0)
Абдоминальное ожирение, n (%)	10 (29,4)	7 (17,5)
Гиподинамия, n (%)	6 (17,6)	2 (5,0)

У больных РА с ИБС и ИБС без РА (группа сравнения) традиционные факторы КВР были не только многочисленными, но и имели высокую распространённость (таблицы 3.4., 3.5.). При этом среди пациентов данных групп из числа традиционных факторов риска развития кардиоваскулярных патологий

наиболее часто встречались АГ - в 69,7% и 50,0% случаев соответственно, у 66,6% и 47,1% пациентов имелась дислипидемия, избыточная масса тела (ИМТ более 30 кг/м² и/или абдоминальный тип ожирения) – наблюдались у 36,4% и 29,4% пациентов соответственно, и отягощенная наследственность по ранним КВП - у 27,3% и 38,2%, соответственно. Выявленная нами высокая распространенность АГ среди больных РА без ИБС соответствует данным, представленным в литературе последних лет и подтверждает гипотезу о том, что РА, по всей вероятности, является независимым ФР развития и прогрессирования АГ [7,29,92,96,227].

Данные, представленные в таблицах 3.5., 3.6. и 3.7. показывают, что если подавляющее большинство больных РА без ИБС (74,06%) имели лишь 1-2 традиционных ФР, то у больных РА с ИБС и ИБС без РА наблюдалась противоположная картина – у подавляющего большинства больных (90,9% и 58,8% соответственно) было выявлено более двух факторов риска развития ССО.

Таблица 3.7. - Среднее число встречаемости традиционных ФР на одного пациента у больных основной группы (РА без и с ИБС) и в группе сравнения (ИБС без РА)

Число ФР	I (n=31)	II (n=33)	III (n=34)	(n=40)
1 ФР, n (%)	9 (29,03)	0 (0)	1 (2,94)	11 (27,5)
2 ФР, n (%)	14 (45,2)	3 (9,1)	12 (35,3)	17 (42,5)
>3 ФР, n (%)	8 (25,8)	30 (90,9)	20 (58,8)	2 (5,0)

В группе пациентов с РА и отсутствием сопутствующей ИБС среди традиционных факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений чаще встречались АГ (в 38,7% случаев) и дислипидемии (в 35,4% случаев). В данной группе больных не наблюдались различия по частоте встречаемости других традиционных факторов КВП и значения СКР (по шкале SCORE) при сравнении с таковыми в контрольной группе пациентов (таблица 3.5).

Среди наиболее распространённых традиционных факторов риска КВП у

больных РА с ИБС наиболее дискуссионной в рамках коморбидности РА и КВП является клиническая значимость метаболического синдрома и его компонентов по отдельности [48,67,171,225], в частности, ожирение, которое в нашем исследовании наблюдалось у 36,4% пациентов. В литературе последних лет есть данные, которые предполагают следующее: а) провоспалительные цитокины, прежде всего ФНО-а и ИЛ-6 активно способствуют отложению висцерального жира при РА (так называемый "адипотаксис"), что, по мнению ряда исследователей, и объясняет высокую частоту встречаемости абдоминального ожирения у больных данной категории [67,72,78,172]; б) метаболический синдром сам по себе является источником гиперпродукции провоспалительных цитокинов [6,67,78,171,172]. Всё это серьёзным образом актуализирует проблемы коморбидности РА, ИБС и МС.

С целью определения реального вклада традиционных факторов КВР в атерогенез и развитие ИБС и её осложнений у больных РА с ИБС и ИБС без РА нами была проведена количественная оценка встречаемости традиционных факторов КВР у каждого пациента отдельно (таблица 3.8.). В этом плане все пациенты как в группе РА с ИБС (n=33), так и в группе ИБС без РА (n=34) в зависимости от общего числа обнаруженных факторов риска развития ССО были разделены на две отдельные группы: первую группу составили больные, у которых отмечалось наличие не более двух факторов риска, а вторую группу составили больные, у которых имелись 3 и более традиционных факторов КВР (таблицы 3.8., 3.9.).

Таблица 3.8. - Клиническая характеристика ИБС и её осложнений в зависимости от количества традиционных факторов КВР у больных РА с ИБС (n=33)

Показатель	Больные РА с ИБС (II группа, n=33)	
	< 3ФР (n=3)	>3 ФР (n=30)
Возраст, годы	48,5±2,9	52,3±4,6
Стенокардия II ФК, n (%)	1 (3,03)	2 (6,1)

Продолжение таблицы 3.8.

Стенокардия III-IV ФК, n (%)	0	6 (18,1)
ИМ (в анамнезе), n (%)	1 (3,03)	6 (18,1)
ОКС (в анамнезе), n (%)	0	4 (12,1)
ОНМК (в анамнезе), n (%)	0	3 (9,1)
АТБ, n (%)	2 (6,06)	17 (51,5)
ХСН, n (%)	1 (3,03)	5 (15,2)
БИМ, n (%)	3 (9,1)	12 (36,4)

Таблица 3.9. - Клиническая характеристика ИБС и её осложнений в зависимости от количества традиционных факторов КВР у больных ИБС без РА (n=34)

Показатель	Больные ИБС без РА (III группа, n=34)	
	< 3ФР (n=14)	>3 ФР (n=20)
Возраст, годы	55,2	64,0
Стенокардия II ФК, n (%)	4 (11,8)	8 (23,5)
Стенокардия III-IV ФК, n (%)	6 (17,6)	11 (32,3)
ИМ (в анамнезе), n (%)	2 (5,9)	6 (17,6)
ОКС (в анамнезе), n (%)	0	2 (5,9)
ОНМК (в анамнезе), n (%)	1 (2,9)	2 (5,9)
АТБ, n (%)	7 (20,6)	10 (29,4)
ХСН, n (%)	3 (8,8)	6 (17,6)
БИМ, n (%)	2 (5,9)	3 (8,8)

Данные, представленные в таблицах 3.8. и 3.9., показывают, что пациенты с наиболее тяжёлыми формами ИБС (стенокардия 3-4 ФК, ИМ и эпизоды ОКС в анамнезе, ХСН) как в группе больных РА с ИБС, так и в группе сравнения (ИБС без РА), имели 3 и более традиционных факторов КВР. У обследованных больных (как в основной группе, так и в группе сравнения) также было выявлено

нарастание степени суммарного риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет (по SCORE) по мере увеличения количества традиционных факторов КВР. Поскольку было установлено, что все пациенты (как РА с ИБС, так и ИБС без РА), которые имели высокий (>5%) или очень высокий уровень (>10%) ожидаемого КВР по шкале SCORE одновременно имели 3 и более традиционных факторов КВР. В целом представленные результаты дополняют и расширяют данные, полученные в работах других исследователей и свидетельствуют о существенном вкладе традиционных факторов КВР как в атерогенезе, так и в развитии и прогрессировании ИБС, особенно на фоне РА (таблицы 3.8. и 3.9.).

По данным, представленным в литературе последних лет, так называемые традиционные факторы КВР (в рамках шкалы SCORE) вносят определённый вклад в атерогенез и развитие его осложнений (прежде всего ИБС и ХСН) у больных иммуновоспалительными заболеваниями ревматического профиля (РА, СКВ, ПсА и др.) [8,48,64,67,178].

Однако установлено, что после исключения всех традиционных факторов КВР риск развития ССО при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля остаётся высоким [71,81,92,93,96,107]. В современной научной ревматологии РА и его терапия признаны независимыми факторами КВР, и многие исследователи весьма обоснованно предполагают, что факторы, обусловленные самим заболеванием (так называемые "РА-обусловленные" факторы КВР), вносят свой самостоятельный и весьма весомый вклад в раннее и ускоренное развитие АС и его осложнений [92,93,96,110,116].

В связи с этим нами, после всестороннего изучения частоты распространённости традиционных факторов КВР у пациентов основной группы (РА без и с ИБС), была проведена работа по активному поиску и идентификации так называемых "РА-обусловленных" факторов риска развития АС и ИБС (рисунок 3.4.).



Рисунок 3.4. - Спектр и распространённость "РА-обусловленных" факторов КВР у пациентов основной группы (n=64)

Полученные в этом аспекте результаты свидетельствуют о том, что у больных с активным и развернутым РА наиболее распространёнными и прогностически значимыми "РА-обусловленными" факторами КВР являлись: активность (DAS28), давность (>10 лет) и серопозитивность (особенно с высокими титрами РФ и АЦЦП) РА, наличие висцеральных проявлений заболевания, аутоиммунная анемия и практически постоянное присутствие кардиоваскулярной токсичности противовоспалительной терапии (прежде всего длительный и бесконтрольный прием НПВП И ГК), спектр и частота встречаемости которых представлены на рисунке 3.4.

После всестороннего анализа и оценки распространённости и идентификации традиционных и "РА-обусловленных" факторов КВР у всех обследованных пациентов как в основной группе (РА без и с ИБС), так и в группе сравнения (ИБС без РА), определяли уровень ожидаемого СКР по шкале SCORE (рисунок 3.5.).

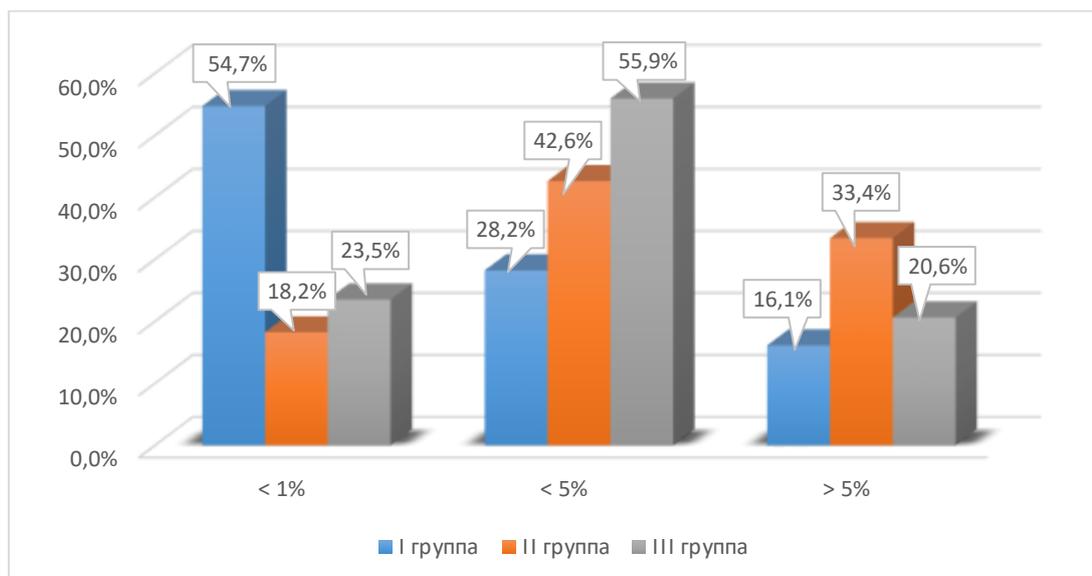


Рисунок 3.5. - Сравнительный анализ и оценка СКР по шкале SCORE у пациентов I, II и III групп.

Данные, представленные на рисунке 3.5., показывают, что, если подавляющее большинство больных РА без сопутствующего ИБС имели низкий (<1%), риск развития серьёзных (фатальных) сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет (54,7%), то у больных РА с ИБС и ИБС без РА наблюдалась противоположная картина - у подавляющего большинства больных данной категории имел место высокий - >5% (42,6 и 55,9% соответственно) или очень высокий - >10% (33,4 и 20,6% соответственно) КВР.

После определения суммарного КВР у больных РА с ИБС с целью более реалистической оценки ожидаемого суммарного КВР был осуществлён пересчёт уровня КВР с использованием модели (или шкалы) SCORE/EULAR, 2010 г. (множитель 1,5), который учитывает участие ряда прогностически неблагоприятных характеристик РА в определении уровня КВР [37,93,96].

В целом при пересчёте уровня, ожидаемого СКР с помощью шкалы SCORE/EULAR, 2010 г., у больных РА с ИБС была установлена заметная перестройка структуры СКР, особенно у тех категорий больных, которые имели высокий или очень высокий уровень КВР (рисунок 3.6.), что в определённой

степени подтверждает участие так называемых "РА-обусловленных" факторов КВР в развитии АС и его осложнений.

3.3. Сравнительный анализ и оценка исходного состояния липидного состава крови и гемостаза у пациентов основной и сравнительной групп

На первом этапе исследования у всех обследованных больных I, II и III групп объектами всестороннего анализа и оценки также стал поиск возможных и наиболее характерных изменений со стороны липидного обмена крови и коагуляционного гемостаза.

Результаты многочисленных исследований, представленных в литературе последних лет свидетельствуют о том, что: а) у большинства больных с активными и развёрнутыми формами РА наблюдается нарушение со стороны липидного спектра крови атерогенной направленности [36,56,63,72,128]; б) активность РА и хронический иммуновоспалительный процесс являются весьма значимыми патогенетическими факторами в развитии гиперкоагуляционных событий [27,66,82,121,122]; в) и, наконец, хронический аутоиммунный процесс, лежащий в основе патогенеза РА и отчасти в патогенезе кардиоваскулярного континуума, неблагоприятно отражается на участии традиционных факторов риска и отдельных компонентов метаболического синдрома, в первую очередь артериальной гипертензии и липидного состава крови в атерогенезе, в результате чего повышается риск развития кардиоваскулярных осложнений [28,92,93,96,128].

В связи с вышеизложенным, комплексный анализ и оценка параметров, характеризующих состояние липидного обмена крови и коагуляционного гемостаза у больных активным развёрнутым РА, особенно в сочетании с ИБС, представляется одной из актуальных, но малоизученных проблем в области практической ревматологии.

При анализе уровня распространённости традиционных факторов риска развития кардиоваскулярных патологий (таблица 3.5. и 3.6.) во всех наблюдаемых группах пациентов наряду с АГ вторым по распространённости

ФР являлась дислипидемия, частота встречаемости которой среди обследованных больных составляла 35,4, 66,6 и 47,04% соответственно.

Полученные при анализе и оценке исходного уровня основных параметров липидного спектра крови у больных I, II и III групп результаты представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Липидный спектр крови у больных I (РА без ИБС), II (РА с ИБС) и III (ИБС без РА) групп

Показатель	I группа (n=31)	II группа (n=33)	III группа (n=34)	Контроль (n=40)
ОХС, ммоль/л	5,6±1,2	6,4±1,4	5,8±1,3	4,52±0,8
ТГ, ммоль/л	1,53±0,04*	1,64±0,06*	1,58±0,04	0,48±0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,02	3,6±0,04	3,2±0,03	2,1±0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,05*	1,14±0,03*	1,22±0,04	1,51±0,04
Коэффициент атерогенности	3,8±0,04	4,2±0,05*	3,1±0,02	3,1±0,02

Примечание: * - $p < 0,05-0,001$

Полученные итоговые результаты при анализе и оценке исходного состояния общепринятых параметров липидного спектра крови - холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, у обследованных больных I (РА без ИБС), II (РА с ИБС) и III (ИБС без РА) групп демонстрируют наличие весьма характерных патологических сдвигов со стороны изучаемых параметров с формированием (у пациентов II и III групп) или склонности к формированию (у больных I группы) дислипидемии атерогенного профиля (таблица 3.10.). В целом при анализе и оценке параметров липидного спектра крови у больных I, II и III групп нами было выявлено присутствие статистически достоверных изменений ($p < 0,05-0,001$) уровней холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности. Стоит отметить, что изменения данных показателей, а также проатерогенная направленность изменения значений коэффициента атерогенности, наиболее ярко были представлены у

больных РА с ИБС, особенно по отношению к группе пациентов с РА без сопутствующей ИБС (таблица 3.10.), подтверждением чего является статистически достоверное ($p < 0,05-0,001$) изменение содержания ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА по сравнению с таковыми в контрольной группе пациентов (таблица 3.10.).

По данным современных исследователей, хронический иммуновоспалительный процесс и липидные нарушения, с одной стороны, являются важнейшими патогенетическими компонентами атерогенеза, а с другой, - они же во многом определяют скорость прогрессирования и характер ССО, связанных с АС [82,96,110,205,275]. В современной ревматологии в работах, посвященных изучению роли хронического иммуновоспалительного процесса в атерогенезе акцент делается на то, что ведущими цитокинами, которые играют ключевую роль, не только в нарушении липидного обмена, но и в атерогенезе в целом, являются ФНО- α и ИЛ-6 [6,36,54,92]. Оба эти провоспалительные цитокины в настоящее время считаются ведущими медиаторами атерогенеза. Поскольку ФНО- α и ИЛ-6 способны: а) индуцировать дисфункцию эндотелия с цитокин-обусловленными изменениями метаболизма липидов и липопротеидов; б) активно участвовать в дестабилизации АТБ; в) подавлять антикоагулянтные и усиливать прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия [121,129,131,205].

С этим связана необходимость дальнейшего изучения характера проатерогенных нарушений липидного обмена и поиск возможных причинно-патогенетических механизмов данных нарушений у пациентов с РА, особенно в сочетании с ИБС.

В процессе всестороннего анализа и оценки состояния липидного обмена у пациентов II группы - РА в сочетании с ИБС, помимо выявления характерных особенностей нарушения со стороны липидного спектра крови, нами был проведён целенаправленный поиск возможных причинно-патогенетических факторов проатерогенных нарушений липидного обмена у пациентов с данной коморбидностью.

Полученные данные свидетельствуют о том, что активность РА играет значительную роль в формировании проатерогенного профиля липидного обмена, поскольку нами были выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем ФНО-а и ОХС ($r=0,34$; $p<0,01$) и уровнем СРБ и КА ($r=0,36$; $p<0,01$).

В современной кардиологии ФНО-а и СРБ считаются независимыми факторами развития ССО [82,93,96,121]. У обследованных нами больных РА с ИБС сывороточные уровни СРБ и ФНО-а были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (таблица 3.3. и 3.4.). Более того, в последние годы установлено, что при ревматоидном артрите риск развития атеросклероза в сонных артериях и клинические проявления АС (ИБС, ХСН) имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с увеличением концентрации СРБ и провоспалительных цитокинов [121,129,132,205,275].

С целью выявления возможной связи между активностью РА и нарушениями со стороны показателей липидного спектра крови, пациенты с РА в сочетании с ИБС были разделены на две группы. Первую группу составили больные, у которых показатели С-реактивного белка и ФНО-а не превышали 16 мг/л и 4,2 пг/мл, соответственно. Вторую группу составили больные, у которых показатели С-реактивного белка и ФНО-а были выше 16 мг/л и 4,2 пг/мл, соответственно (таблица 3.11.).

Таблица 3.11. - Состояние липидного спектра крови у больных РА с ИБС (n=33) в зависимости от уровней СРБ и ФНО-а

Показатель	Значение СРБ и ФНО-а		P
	<16 мг/л (n=19)	>16 мг/л (n=14)	
	<4,2 пг/мл (n=19)	>4,2 пг/мл (n=14)	
ОХС, ммоль/л	5,2±1,1	7,6±1,4	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,03±0,04*	2,23±0,06*	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,02	4,8±0,04	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,05*	1,26±0,03*	<0,05

Примечание: * - $p < 0,01$

Согласно данным ряда авторов, в развитии атерогенной направленности нарушения липидного обмена у больных высокоактивными и тяжёлыми формами РА немаловажную роль играет и характер фармакотерапии заболевания, особенно длительный приём ГК без препаратов базисного ряда [8,29,93,96].

С целью оценки влияния длительного приёма ГК пациенты II группы (РА в сочетании с ИБС) в зависимости от использования данных лекарственных средств в лечении ревматоидного артрита были разделены на две дополнительные подгруппы (таблица 3.12.).

Таблица 3.12. - Состояние липидного спектра крови у больных РА с ИБС в зависимости от характера проводимой противовоспалительной терапии

Показатель	Группа больных РА с ИБС (n=28)		P
	ГК "-" (n=14)	ГК "+" (n=14)	
ОХС, ммоль/л	5,3±0,6	6,5±0,8	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,11±0,04	2,15±0,06	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,02	4,7±0,04	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,03	1,32±0,05	<0,05

При этом были обнаружены достоверные различия в исследуемых показателях ($p < 0,01$), характеризующих состояние липидного спектра крови у больных данной категории. Данное обстоятельство является весьма важным аргументом в подтверждении того факта, что наряду с активностью РА, длительный и бесконтрольный приём ГК (особенно в больших кумулятивных дозах) вносит существенный вклад в развитие нарушения липидного обмена атерогенной направленности у больных активными и тяжёлыми формами РА.

3.4. Состояние коагуляционного гемостаза и характер ЭКГ-изменений у больных основной группы (РА без и в сочетании с ИБС) и группы сравнения (ИБС без РА)

В последние годы у больных РА и других иммуновоспалительных заболеваний ревматического профиля были выявлены развитие эндотелиальной дисфункции, разнообразных гемодинамических нарушений, гиперэкспрессии факторов коагуляции, нарушений фибринолиза и активации тромбоцитов, наличие которых составляет патологическую основу тромбозов различной локализации [128,129,136,144,145].

Показано, что воспаление и свертывающая система крови, включающая как сосудисто-тромбоцитарный, так и коагуляционный гемостаз, являются двумя общепризнанными защитными системами организма человека [82,144,145]. При этом установлено, что между воспалением и свертывающей системой крови существует большое количество перекрестных связей, наличие которых обеспечивает реализацию общепатогенетических механизмов взаимной активации, усиления и регуляции [82,145].

Всё вышеизложенное ещё больше актуализирует ряд малоизученных вопросов в проблеме коморбидности РА и ИБС.

Если состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза подробно изучено у пациентов с ИБС и других КВП, то данные о состоянии коагулирующей системы крови у пациентов с РА, особенно в сочетании с ИБС, являются не только малочисленными, но и достаточно противоречивыми [12,66,71,136,228]. В этом аспекте приобретает несомненный интерес анализ и сравнительная оценка состояния коагуляционного гемостаза у больных высокоактивными формами РА в зависимости от наличия ИБС.

С целью всестороннего анализа и оценки состояния коагуляционного гемостаза у обследованных больных I, II и III групп на коагулометре "Минилаб-701" исследовались коагулограммы пациентов, включавшие определение уровня РФМК, АЧТВ, МНО, ПТВ, а также концентрацию фибриногена и ПДФ.

Результаты исследования параметров, характеризующих состояние коагуляционного гемостаза (таблица 3.13.) демонстрируют наличие умеренной и выраженной гиперкоагуляции как у пациентов с РА без и в сочетании с ИБС (I и II группы), так и у больных ИБС без РА (III группа). Согласно приведённым в

таблице 3.13. результатам, наиболее статистически значимые патологические сдвиги коагуляционных показателей, направленность которых совершенно определённо свидетельствует о наличии выраженной гиперкоагуляции, наблюдается у больных II группы (РА в сочетании с ИБС).

Таблица 3.13. - Состояние параметров коагуляционного гемостаза больных I (РА без ИБС), II (РА с ИБС) и III (ИБС без РА) групп

Показатель	I группа (n=31)	II группа (n=33)	III группа (n=34)	Контроль(n=40)
АЧТВ, сек	27,9±2,4	20,6±1,7	23,4±2,1	35,4±2,6
ПТВ, сек	15,4±1,2	10,4±0,6*	12,3±0,8	16,2±1,3
Фибриноген, г/л	4,4±0,4	6,5±0,6	5,5±0,4	3,5±0,5
МНО, у.е.	1,34±0,21	1,16±0,14	1,23±0,12	1,52±0,32
ПДФ, мг%	7,5±0,4	11,4±0,6*	8,6±0,5	4,6±0,6
РФМК, мг%	8,0±0,5	13,5±0,8*	9,4±0,6	5,1±0,8

У всех обследованных пациентов как основной группы (РА без и в сочетании с ИБС), так и группы сравнения, нами было верифицировано наличие статистически достоверного укорочения АЧТВ (таблица 3.13.). По данным современных исследователей, среди общепринятых параметров, которые нашли широкое практическое применение в оценке состояния свертывающей системы крови, большая информативность была установлена у показателя АЧТВ [31,34,82,145]. С помощью данного показателя можно определить наличие патологических изменений со стороны всех гемостатических факторов, а также недостаточность уровня прекалликреина (фактор Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (фактор Фитцджеральда) [34,82,145].

В целом дифференцированный внутригрупповой анализ и оценка состояния параметров коагуляционного гемостаза показывают, что патологические изменения со стороны показателей АЧТВ, протромбинового индекса, МНО, растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов

деградации фибрина/фибриногена в основном наблюдались и были более выраженными в группе пациентов с ревматоидным артритом и сопутствующей ИБС.

В настоящее время положение о том, что между воспалением и свертывающей системой крови существует большое количество перекрёстных связей и иммуновоспалительные реакции вносят существенный вклад в активацию коагуляционного гемостаза, является общепризнанным [34,82,145].

Таким образом, установлено наличие определённой связи между выраженностью ревматоидного поражения и состоянием свёртывающей системы крови. Для подтверждения данной гипотезы нами был проведен сравнительный анализ между отдельными показателями ССК и уровнем РФ. Результаты исследования показали наличие прямой связи между показателями АЧТВ, РФМК, продуктами деградации фибрина/фибриногена и уровнем РФ (в группе пациентов РА с высоким уровнем РФ - более 1:320 по латекс-тесту изменения со стороны АЧТВ, РФМК и ПДФ оказались более выраженными, чем в группе больных с низким уровнем РФ). Также было установлено наличие прямой корреляционной связи между показателями С-реактивного белка, уровнем фибриногена и РФМК (коэффициенты корреляции составили 0,074 и 0,036, соответственно); уровнем СОЭ и показателями РФМК ($r=0,23$); и наличие обратной корреляционной связи между показателями С-реактивного белка и уровнем АЧТВ ($r=-0,26$). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей и показывают, что выраженность иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите зависит от активности состояния прокоагулянтного компонента ССК, а также от состояния фибринолитической активности крови. Этим и обусловлена повышенная актуальность вопросов коморбидности ревматоидного артрита и ИБС.

Однако, несмотря на это, запись ЭКГ в традиционном режиме или с помощью ХМ ЭКГ, по-прежнему, остаётся незаменимой в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца, гипертрофии различных отделов сердца, ИБС (прежде всего ИМ).

В процессе выполнения настоящего исследования, нами с целью поиска наиболее характерных симптомов, обладающих высоким диагностическим рейтингом и верификаций различных форм ИБС, больным всех наблюдаемых групп выполнялось ЭКГ-исследование по общепринятой методике в 12 ЭКГ-отведениях на аппарате ЭКГ – «ЭКЗТ-01-«Р-Д»/1».

При этом объектом всестороннего анализа и оценки являлось состояние интервалов P-Q, R-R, Q-T, комплексов QRS и QRS-T и фазы реполяризации миокарда.

Спектр и частота встречаемости идентифицированных ЭКГ изменений у обследованных больных I, II и III групп представлены в таблице 3.14. и на рисунке 3.7.

Таблица 3.14. - Нозологическая структура и частота встречаемости наиболее информативных ЭКГ-нарушений у больных I, II и III групп

ЭКГ – признак	I группа (n=31)	II группа (n=33)	III группа (n=34)
ГЛЖ, n (%)	10 (32,2)	28 (84,8)	21 (61,8)
Желудочковые экстрасистолии I-II градации по Лауну-Вольфу, n (%)	5 (16,1)	22 (66,7)	14 (41,1)
Желудочковые экстрасистолии III-V градации по Лауну-Вольфу, n (%)	1 (3,2)	9 (27,3)	6 (17,6)
Предсердные экстрасистолии, n (%)	5 (16,1)	12 (36,4)	8 (23,5)
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	3 (9,7)	9 (27,2)	6 (17,6)
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	1 (3,2)	8 (24,2)	5 (14,7)
Транзиторные эпизоды SV тахикардии, n (%)	0 (0)	4 (12,1)	2 (5,9)
ЭКГ признаки острого ИМ, n (%)	0 (0)	5 (15,1)	3 (8,8)
ЭКГ признаки постинфарктного кардиосклероза, n (%)	1 (3,2)	7 (21,2)	8 (23,5)
БИМ, n (%)	2 (6,4)	18 (54,5)	11 (32,4)

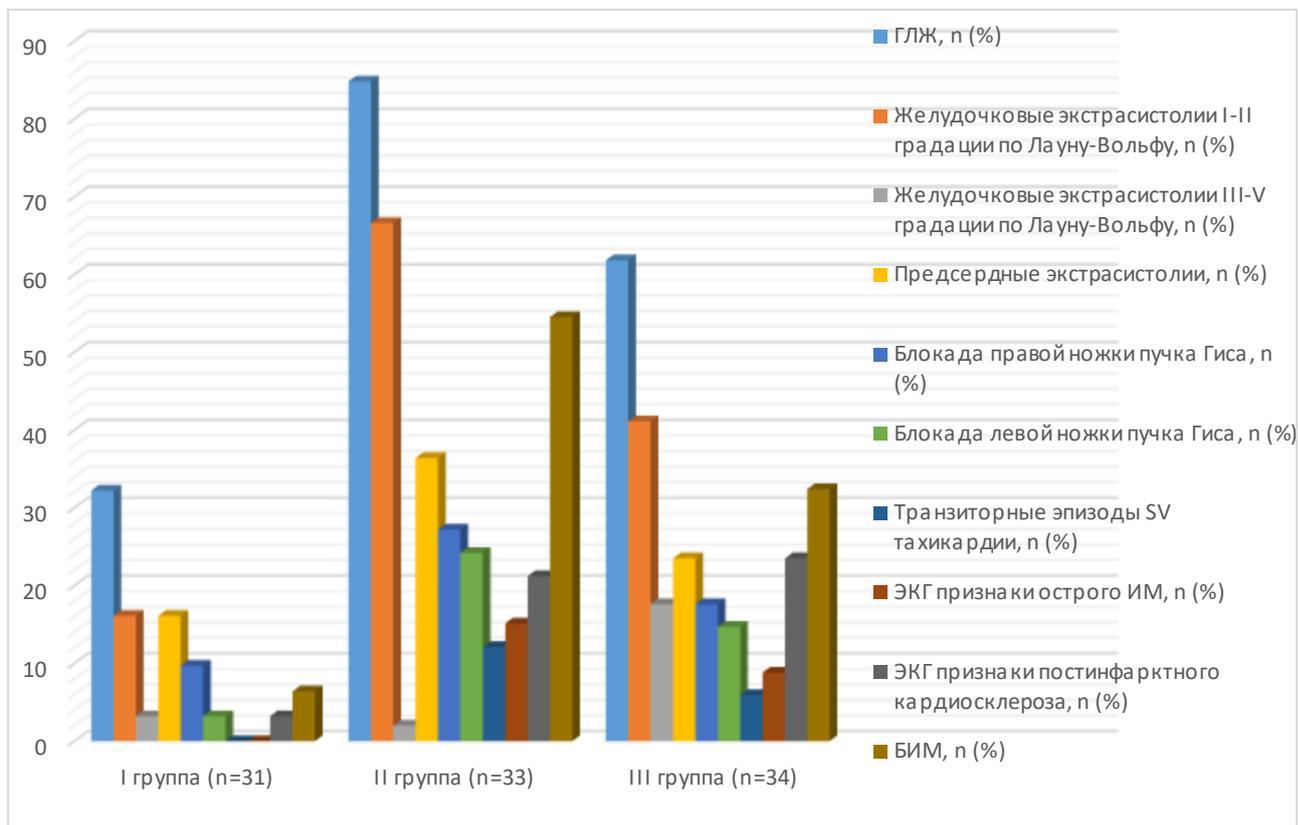


Рисунок 3.7. - Наиболее характерные и распространенные ЭКГ-изменения у больных I, II и III групп

Общий анализ и оценка результатов, идентифицированных ЭКГ-изменений у обследованных пациентов I, II и III групп свидетельствуют о том, что у больных как с РА без (I группа) и с ИБС (2 группа), так и у пациентов ИБС без РА (3 группа) ЭКГ-изменения носят многочисленный характер в спектральном аспекте и отличаются высокой распространенностью, особенно у пациентов II группы (таблица 3.14., рисунок 3.7.).

В целом итоговые результаты, полученные при регистрации ЭКГ в покое показывают, что наиболее распространёнными и диагностически ценными ЭКГ-находками у обследованных больных I, II и III групп являлись: гипертрофия левого желудочка, экстрасистолии, блокада правой и/или левой ножки пучка Гиса (таблица 3.14., рисунок 3.7.).

ЭКГ признаки ОИМ, постинфарктного кардиосклероза и транзиторные эпизоды SV тахикардии и мерцательная аритмия имели менее распространенный характер и преимущественно регистрировались у больных РА с ИБС (II группа).

Среди многочисленных ЭКГ-нарушений, которые были идентифицированы нами у обследованных больных I, II и III групп, наиболее распространённой являлась ГЛЖ, частота встречаемости которой составляла 32,2, 84,8 и 61,7% соответственно. Высокая частота встречаемости ГЛЖ у больных как РА без или с ИБС, так и у пациентов ИБС без РА с учетом, с одной стороны, высокой прогностической значимости ГЛЖ в оценке суммарного КВР, а с другой, - общность большинства патофизиологических механизмов кардиоваскулярного континуума в целом, диктует необходимость постоянного анализа и оценки данного феномена.

По современным представлениям ГЛЖ считается одной из ведущих и самостоятельных ФР, наличие которой во многом определяет характер прогрессирования структурно-функциональной перестройки ЛОС и, что не менее важно, многократно увеличивает вероятность развития фатальных ССО.

В процессе поиска и идентификации наиболее информативных ЭКГ-изменений у больных высокоактивными формами РА в сочетании с ИБС большое значение имело определение ЭКГ-признаков, указывающих на наличие ишемического поражения сердечной мышцы: а) ишемическое смещение сегмента ST и инверсия зубца T; б) наличие ЭКГ-паттернов ОИМ или постинфарктного кардиосклероза.

В ходе выполнения данной работы по результатам всестороннего анализа и оценки выявленных ЭКГ-изменений (в том числе при ХМ ЭКГ) частота встречаемости вышеперечисленных ЭКГ-изменений среди больных РА с ИБС составляла: а) ишемическое смещение сегмента ST и инверсия зубца T – у 54,5% больных; б) наличие ЭКГ-признаков ОИМ (преимущественно интрамурального) – у 15,1% пациентов; в) постинфарктный кардиосклероз – у 21,2% больных (таблицы 3.14., 3.15.). Среди пациентов II группы (РА с ИБС) с учетом клинико-анамнестических данных, результатов стационарного динамического ЭКГ-исследования и консультации кардиолога, у 15,1% обследованных лиц был верифицирован диагноз ОИМ. Средний возраст пациентов данной подгруппы

больных составил $52,3 \pm 4,6$ лет, и все они в течение продолжительного времени наблюдались также по поводу АГ.

Помимо этого, у 21,1 % больных, страдающих РА в сочетании с ИБС, по результатам динамического изучения ЭКГ-изменений и с учетом клиничко-анамнестических данных, были идентифицированы ЭКГ-изменения, идентичные таковым при постинфарктном кардиосклерозе (таблица 3.14.).

В процессе тщательного анализа и оценки анамнеза, данных медицинской документации и результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных РА с ИБС, у которых в последующем был диагностирован ОИМ, было установлено, что наиболее отличительными особенностями пациентов данной категории являлись: а) серопозитивность, высокая активность ($DAS28 > 5,1$) и большая длительность РА (более 10 лет); б) параллельное присутствие висцеральных проявлений заболевания, которые носили не только многочисленный характер, но и большинство из них имели органический генез; в) наличие сопутствующего АГ и высокого суммарного риска развития фатальных ССО как по шкале SCORE, так и SCORE/EULAR, 2010 г.; г) неадекватность проводимой терапии (постоянный и длительный прием НПВП и ГК практически без препаратов из группы БПВП); д) поздняя диагностика основного заболевания (РА).

Все пациенты с РА в сочетании с ИБС, у которых в последующем было верифицировано наличие ОИМ, были госпитализированы в стационар по причине обострения суставного синдрома вследствие самопроизвольного отказа от приема глюкокортикоидных средств, НПВП и БПВП. У пациентов данной категории, наличие ОИМ из-за отсутствия типичного болевого синдрома впервые было установлено после плановой записи ЭКГ (чаще всего на 2-ой день после госпитализации). Однако после верификации наличия ОИМ, по данным ЭКГ, в результате отсроченного целенаправленного расспроса у больных был выявлен ряд субъективных симптомов, наличие которых лишь косвенно свидетельствует о возможности дестабилизации течения хронических форм ИБС. Такими "атипичными" симптомами у пациентов данной подгруппы

являлись: чувство нехватки воздуха в покое, выраженная общая слабость, чувство дискомфорта в области сердца, сердцебиение и ощущение перебоев в работе сердца.

Эпизоды транзиторной кратковременной ишемии миокарда, объективно выявляемые с помощью ХМ ЭКГ или других инструментальных методов исследования, но не сопровождающиеся типичными приступами стенокардии или её эквивалентами, именуется как БИМ. По данным современных литературных источников, феномен БИМ обнаруживается не менее чем у 2/3 больных ИБС со стабильной и нестабильной стенокардией и у 1/3 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. При этом установлено, что БИМ многократно увеличивает риск развития внезапной смерти, ИМ и фатальных аритмий сердца.

Многие исследователи отмечают, что как хронические, так и острые формы ИБС, а также коронарогенная ХСН, у пациентов с РА протекают латентно и/или атипично, и в целом одной из характерных особенностей ИБС у больных ревматоидным артритом является высокая частота встречаемости БИМ и бессимптомного ИМ [75, 93, 170]. Однако вопросы, связанные с выявлением истинных причинно-патогенетических механизмов, приводящих к высокой распространённости БИМ у больных РА и её клиническое и прогностическое значение, по-прежнему, остаются открытыми и дискуссионными.

Из-за лимитированности применения пробы с физической нагрузкой в диагностике БИМ у пациентов с РА методом выбора считается ХМ ЭКГ.

Во II и III группах больных с целью своевременной диагностики БИМ и ряда характерных нарушений ритма и проводимости сердца, наряду с рутинными методами исследования проводили 24-часовое ХМ ЭКГ с помощью портативного кардиорегистратора «Регистратор ИН-33». При этом основным диагностическим критерием БИМ считали горизонтальные или косонисходящие депрессии сегмента ST на 1,5-2 мм и более, через 0,08 от точки j продолжительностью не менее 1 мин.

Результаты сравнительного анализа и оценки выявленных ЭКГ-изменений у пациентов II (РА с ИБС) и III групп (ИБС без РА), полученные при записи ЭКГ в покое и при ХМ ЭКГ, представлены в таблицах 3.15. и 3.16.

Таблица 3.15. - Структура и частота встречаемости ЭКГ-изменений, выявленных при ЭКГ покоя и ХМ ЭКГ у больных РА с ИБС (n=33)

Показатель	ЭКГ в покое	ХМ ЭКГ
ЖЭ I–II градации по Лауну-Вольфу, n (%)	22 (66,6)	28 (84,8)
ЖЭ III–IV градации по Лауну-Вольфу, n (%)	9 (27,3)	14 (42,4)
Предсердные экстрасистолы, n (%)	12 (36,4)	15 (45,5)
Транзиторные пароксизмы мерцательной аритмии, n(%)	3 (9,1)	5 (15,1)
Транзиторные пароксизмы SV тахикардии, n (%)	4 (12,1)	7 (21,2)
Транзиторные АВ-блокады I-II степени, n (%)	3 (9,1)	6 (18,2)
Эпизоды БИМ, n (%)	18 (54,5)	24 (72,7)

Примечание: ЖЭ - ЖЭ-желудочковые экстрасистолии; АВ-блокады – атриовентрикулярные блокады; SV тахикардии – суправентрикулярные тахикардии.

Таблица 3.16. - Структура и частота встречаемости ЭКГ-изменений, выявленных при ЭКГ покоя и ХМ ЭКГ у больных ИБС без РА (n=34)

Показатель	ЭКГ в покое	ХМ ЭКГ
ЖЭ I–II градации по Лауну-Вольфу	14 (41,2)	18 (52,9)
ЖЭ III–IV градации по Лауну-Вольфу	6 (17,6)	9 (26,5)
Предсердные экстрасистолы	8 (23,5)	12 (35,3)
Транзиторные пароксизмы мерцательной аритмии	2 (5,9)	3 (8,8)
Транзиторные пароксизмы SV тахикардии	2 (5,9)	4 (11,8)
Транзиторные АВ-блокады I-II степени	3 (8,8)	5 (14,7)
Эпизоды БИМ	11 (32,3)	18(52,9)

Из таблиц 3.15 и 3.16. также следует, что с помощью ХМ ЭКГ как у пациентов РА с ИБС (таблица 3.15.), так и у пациентов ИБС без РА (таблица 3.16.), по сравнению с ЭКГ в покое, достоверно чаще были зарегистрированы суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, эпизоды пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, пароксизмы мерцательной аритмии и транзиторные АВ-блокады I и II степеней.

Таким образом, результаты сравнительного анализа и оценки клинических симптомов, ФР развития коронарогенных ССО, состояния липидного спектра крови и коагуляционного гемостаза, а также характера ЭКГ-изменений у обследованных больных I, II и III групп демонстрируют следующее: а) скудность и атипичность клинических симптомов ИБС при коморбидности с активным развернутым РА; б) доминирующую роль, так называемых «РА-ассоциированных» ФР в развитии коронарогенных ССО; в) нарушение липидного спектра крови атерогенной направленности и формирование гиперкоагуляционного состояния; г) широкую распространённость ряда прогностически неблагоприятных ЭКГ-нарушений, к примеру, эпизодов пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, и транзиторных атриовентрикулярных блокад I и II степени и БИМ (по данным ХМ ЭКГ) у пациентов с активным РА в сочетании с ИБС.

Глава 4. Анализ и оценка характера и отличительные особенности структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий и левых отделов сердца у больных основной (РА без и с ИБС) и сравнительной групп (ИБС без РА)

4.1. Анализ и оценка особенностей структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий у больных основной и сравнительной групп

В последние годы в изучении сложных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и других системных иммуновоспалительных заболеваний, большое значение уделяется изучению структурно-функциональных нарушений в стенках сосудов, в рамках раннего развития и быстрого прогрессирования АС и ремоделированию ЛОС [7,25,46,93]. Приводимые в литературе результаты аналогичных исследований имеют разнообразный и нередко даже противоречивый характер, чем и обусловлена актуальность проводимого нами исследования.

По данным, представленным в литературе последних лет, суть ремоделирования заключается в способности органа изменить структуру и геометрию в ответ на длительное и устойчивое отрицательное воздействие патологических стимулов [1,5,19,54,65]. Известно, что структурно-функциональное ремоделирование артериальных сосудов - это неизменный атрибут АС и ИБС, проявляющийся адаптивной модификацией функции и морфологии сосудов, которая (адаптивная модификация), с одной стороны, выступает осложнением, а с другой, - фактором прогрессирования АС и его фатальных ССО [11,21,76,100,155].

В современной кардиологии при исследовании возможности ранней диагностики атеросклероза и изучении этиопатогенетических факторов нарушения структуры крупных артерий большое внимание уделяется определению толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях [31,66,109]. Согласно литературным данным, утолщение КИМ сонных артерий свидетельствует о возможном развитии ССО [96,144,254]. Наряду с изучением и

оценкой толщины КИМ в качестве субклинического симптома АС в последние годы объектами интенсивного исследования стали и другие субклинические сосудистые маркеры ССО (которые считаются интегральными показателями КВР): а) повышение жёсткости артериальных сосудов; б) индекс аугментации центрального АД; в) уменьшение показателя лодыжечно-плечевого индекса; г) накопление кальция в стенках венечных артерий [122,125,136,148,255].

Согласно данным, представленным в литературе последних лет, с одной стороны, локальное (в зоне АТБ) и системное аутоиммунное воспаление имеет фундаментальное значение в атерогенезе, а с другой, - увеличение частоты встречаемости фатальных ССО при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях непосредственно ассоциируется с присутствием хронического аутоиммунного процесса, способствующего прогрессивному течению атеросклероза сосудов [96,97,110,205,223,275]. В этой связи в последнее время наряду с известными факторами риска развития кардиоваскулярных патологий активно исследуется роль некоторых общеизвестных медиаторов воспаления (СРБ, провоспалительные цитокины - ФНО-а, ИЛ-6) в развитии кардиоваскулярного континуума при иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля [82,93,205,223].

В связи с вышеизложенным у всех пациентов основной группы (РА без и с ИБС) с целью поиска субклинических симптомов АС (увеличение толщины КИМ, наличие АТБ и индекс жёсткости (stiffness index β), характеризующий состояние местной ригидности стенки сосудов) проводилось УЗДГ сонных артерий. Дуплексное сканирование и визуализация сонных артерий у обследованных пациентов выполнялось с помощью УЗ-оборудования фирмы "PHILLIPS 8D - 800" (производство ФРГ), содержащего линейный датчик с частотой излучения 7 МГц (на базе лаборатории функциональной диагностики РНЦ ССХ). При этом, согласно общепринятым стандартным протоколам, выполнялось продольное сканирование *A. carotis communis*, участка бифуркации и *A. carotis interna* с обеих сторон в режимах М и В (после предварительного отдыха больного в течение 10 минут) и в режиме ЦДК с исследованием

структурного состояния сосудистых стенок, измерением толщины КИМ и определением атеросклеротических бляшек. Толщину комплекса интима-медиа в общей сонной артерии (ОСА) измеряли билатерально в области трёх различных участков: проксимальном, медиальном и дистальном на расстоянии около 10 мм от уровня бифуркации по задней стенке общей сонной артерии с двух сторон. Далее вычисляли среднее значение показателя КИМ [11,31].

В ходе анализа и оценки структурно-функциональных свойств сонных артерий у обследованных пациентов с РА в зависимости от наличия ИБС изучаемые параметры оценивались на нескольких уровнях для получения полной картины. При этом нами в соответствии со стандартным протоколом [11,31] в качестве нормальной величины толщины КИМ было выбрано значение показателя $<0,9$ мм. Присутствие субклинического АС верифицировали при увеличении толщины КИМ от 0,9 до 1,2 мм и наличие АТБ - когда локальное увеличение толщины КИМ превышало - 1,2 мм.

Результаты проведенных исследований (рисунки 4.1. и 4.2.) показали увеличение толщины КИМ у значительной части больных как РА без ИБС (I группа), так и у больных РА в сочетании с ИБС (II группа) по отношению к таковым показателям у пациентов контрольной группы. При этом было установлено, что число больных ревматоидным артритом и наличием ИБС (II группа), у которых показатель толщины КИМ находился выше уровня 75 перцентиль (свидетельствующего о высоком риске ССО), составило 90,9% (n=30), тогда как в контрольной группе таких пациентов было 12,5% (n=5), а в первой группе – 41,9% (n=13).

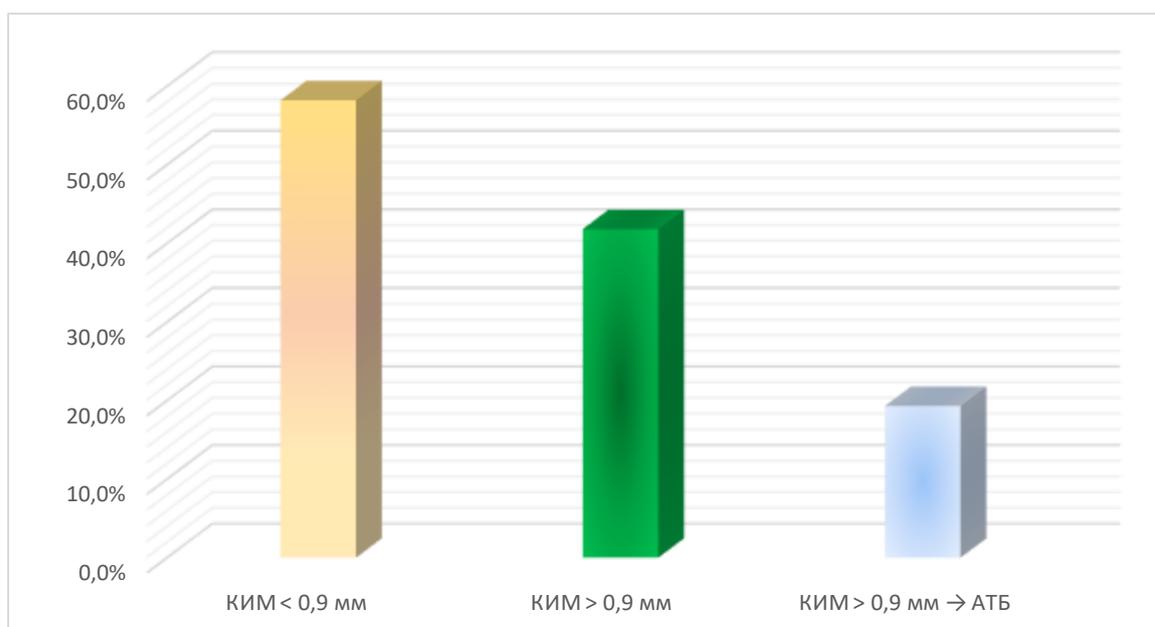


Рисунок 4.1. - Результаты, полученные при дуплексном сканировании сонных артерий у пациентов I группы (РА без ИБС, n=31).

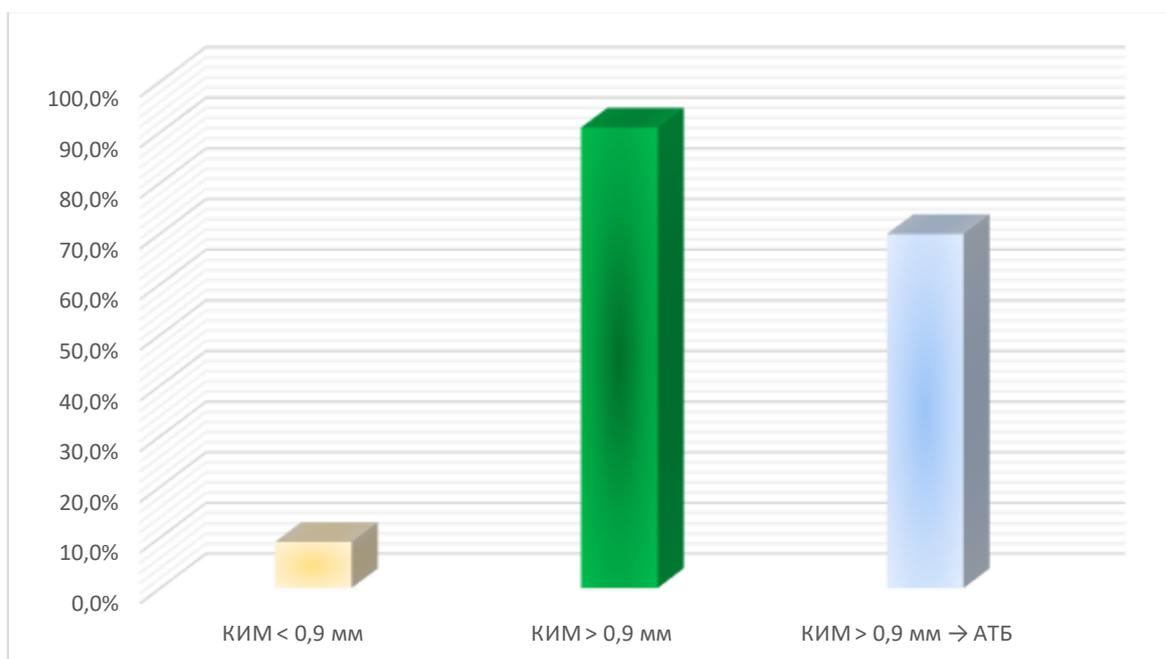


Рисунок 4.2. - Результаты, полученные при дуплексном сканировании сонных артерий у пациентов II группы (РА с ИБС, n=33)

В целом в нашей работе данные, которые были получены в результате целенаправленного анализа и оценки структурно-функциональных свойств сонных артерий и поиска субклинических симптомов АС у пациентов I и II групп

и представленные на рисунках 4.1. и 4.2., демонстрируют следующее: а) у 58,1% больных РА без ИБС средний показатель толщины КИМ не отличился от данных контрольной группы (КИМ < 0,9 мм), 41,9% (n=13) пациентов данной категории имели утолщение КИМ (>0,9 мм), у 19,3% (n=6) было верифицировано наличие АТБ в сочетании с утолщением КИМ, а у 9,7% (n=3) обследованных больных I группы было обнаружено присутствие АТБ без характерного утолщения КИМ (рисунок 4.1.); б) всего у 9,1 % (n=3) пациентов II группы (РА с ИБС) средний показатель толщины КИМ соответствовал нормальным значениям (толщина КИМ менее 0,9 мм), у остальных 90,9% (n=30) больных наблюдалось увеличение толщины показателя КИМ (более 0,9 мм), наличие атеросклеротических бляшек наряду с увеличением толщины КИМ обнаружено у 69,7% (n=23) пациентов второй группы (рисунок 4.2).

При исследовании толщины КИМ у 19,3% (n=6) пациентов первой группы (РА без сопутствующей ИБС) в возрасте моложе 35 лет было обнаружено утолщение КИМ, тогда как в контрольной группе пациентов не наблюдались признаки субклинического атеросклероза (в виде увеличения толщины КИМ и наличия атеросклеротических бляшек). Кроме этого, у 12,9% (n=4) больных с ревматоидным артритом в возрасте до 40 лет было выявлено как утолщение КИМ, так и наличие атеросклеротических бляшек, что указывало на раннее и быстрое развитие атеросклероза у пациентов с высокоактивными формами ревматоидного артрита. У пациентов I группы также было установлено статистически значимое увеличение толщины КИМ ОСА при наличии висцеральных проявлений заболевания ($1,04 \pm 0,02$ мм) по сравнению с пациентами, у которых имела место суставная форма заболевания (без висцеральных проявлений) ($0,84 \pm 0,06$ мм), что свидетельствует об увеличении толщины КИМ у больных РА, имеющей тесные ассоциативные взаимосвязи с системными проявлениями заболевания.

С учётом активной роли хронического иммуновоспалительного процесса в развитии кардиоваскулярного континуума при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля [6,96,166,205],

нами было изучено состояние толщины КИМ у больных РА в зависимости от активности заболевания. В связи с этим нами у пациентов с РА был осуществлён активный поиск, направленный на выявление возможных ассоциативных взаимосвязей между уровнями таких общепринятых маркёров воспаления, как СРБ и ФНО-а и увеличением толщины КИМ.

У обследованных больных активным РА (I группа) уровень концентрации СРБ и ФНО-а имел непосредственные связи со степенью активности заболевания и статистически достоверно ($p < 0,05-0,001$) отличался от данных контрольной группы (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. - Оценка уровня концентрации СРБ, ФНО-а и толщины КИМ ОСА у больных I группы (РА без ИБС, n=31)

Показатель	Больные РА без ИБС (n=31)	Группа контроля (n=40)
СРБ, мг/л	24,5±1,4	5,8±0,6
ФНО-а, пг/мл	4,8±0,6	1,3±0,03
Толщина КИМ, мм:		
а) средняя	0,82±0,04	0,68±0,04
б) максимальная	0,94±0,06	0,79±0,06
в) количество больных с АТБ (КИМ>1,2 мм)	6 (19,3)	2 (5,0)

При оценке предполагаемого влияния лабораторных маркёров активности РА (СОЭ, СРБ, ФНО-а) на толщину КИМ было выявлено наличие прямой связи между показателями толщины КИМ и уровнем СОЭ ($r=0,3$; $p < 0,01$), С-реактивного белка ($r=0,4$; $p < 0,01$) и ФНО-а ($r=0,5$; $p < 0,01$), что свидетельствует об активном участии иммуновоспалительного процесса в атерогенезе.

С целью более адекватной оценки участия иммуновоспалительного процесса в атерогенезе все обследованные пациенты с активным РА (I группа) в

зависимости от уровня СРБ (менее или более 16 мг/л) и ФНО-а (менее или более 4,2 пг/мл) были распределены на 2 отдельные группы (таблица 4.2.).

Таблица 4.2. - Анализ и оценка частоты встречаемости субклинических симптомов АС у больных активным РА без ИБС (I группа) в зависимости от уровня концентрации СРБ и ФНО-а

Показатель	Концентрация СРБ и ФНО-а		P
	<16 мг/л	>16 мг/л	
	<4,2 пг/мл	>4,2 пг/мл	
	n=9	n=22	
АГ, n (%)	4 (12,9)	8 (25,8)	P<0,05
КИМ, средняя, мм	0,76±0,04	0,89±0,06	P<0,01
КИМ, максимальная, мм	0,88±0,06	0,96±0,08	P<0,01
АТБ, n (%)	1 (3,2)	4 (12,9)	P<0,05

Таким образом, обнаружены статистически значимые различия между этими группами по субклиническим симптомам АС (увеличение толщины КИМ и наличие АТБ).

Наряду с изучением состояния толщины КИМ, структурно-функционального состояния ОСА у больных активной формой РА исследовали показатели индекса жёсткости В (stiffness index β). Данный индекс по современным представлениям отражает локальную ригидность сосудистого русла [25,122,148].

В современной кардиологии среди субклинических сосудистых маркеров КВП особое внимание в развитии фатальных ССО уделяется определению артериальной жёсткости, поскольку увеличение артериальной жёсткости в настоящее время рассматривается в качестве независимого фактора развития серьёзных коронарных событий [122,148]. Результаты многочисленных исследований, представленных в литературе последних лет, свидетельствуют о

мультифакторном генезе артериальной ригидности. В целом, по современным представлениям, повышение артериальной жёсткости включает в себя целый ряд этиопатогенетических механизмов. Среди предполагаемых этиопатогенетических механизмов повышения артериальной жёсткости у больных РА в последние годы наряду с традиционными ФР развития КВП активно изучаются так называемые "болезнь-ассоциированные" факторы риска, связанные с персистирующим аутоиммунным воспалением.

У обследованных больных активным РА показатели индекса жёсткости определяли по следующей формуле:

$$\beta = \frac{\log(\text{САД}/\text{ДАД})}{(\Delta\text{Д}/\text{Д})} \text{ (усл. ед.)},$$

где Д - диаметр общей сонной артерии в момент систолы; ΔД - разница между диаметрами общей сонной артерии в момент систолы и в момент диастолы; САД – систолический уровень артериального давления; ДАД - диастолический уровень артериального давления [11,31].

В процессе анализа и оценки индекса жёсткости β ОСА (таблица 4.3.) было выявлено их достоверное увеличение у больных I и II групп (3,8±0,4 и 6,3±0,6 соответственно; p<0,05-0,01). При этом у пациентов II группы наблюдались более высокие показатели индекса ригидности, которые оказались в 1,7 раз выше таковых значений в I группе пациентов, соответствующими были показатели, отражающие диаметр ОСА (6,2±0,4 и 6,9±0,5 мм соответственно) (таблица 4.3.).

Таблица 4.3. - Сравнительная оценка параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние сонных артерий у больных I и II групп

Показатель	Больные РА (n=64)		Контроль (n=40)
	I группа (n=31)	II группа (n=33)	
Диаметр ОСА, мм	6,2±0,4	6,9±0,5	5,8±0,06
Толщина КИМ, мм	0,82±0,04	0,98±0,08	0,68±0,03
Индекс жёсткости β, усл. ед	3,8±0,5	6,3±0,06	3,5±0,3

Таким образом, у больных активным РА - без и в сочетании с ИБС имеет место патологическое ремоделирование общей сонной артерии, которое характеризуется утолщением КИМ и повышением показателей индекса жёсткости β ОСА. Также было определено, что у пациентов серопозитивным РА по РФ/АЦЦП наблюдались более выраженные изменения в показателях, характеризующих уровень ригидности ОСА. Об этом свидетельствуют данные корреляционного анализа, который показал наличие прямой связи между показателями толщины КИМ общей сонной артерии и показателями РФ/АЦЦП (коэффициент корреляции составил соответственно 0,44; $p < 0,01$ и 0,53; $p < 0,001$), а также между показателями DAS28 и показателями индекса ригидности β ОСА (коэффициент корреляции составил 0,46; $p < 0,001$).

Коронароангиография, которая в современной практической кардиологии считается "золотым стандартом" в диагностике ИБС, действительно предоставляет большие возможности для определения характера, локализации и степени атеросклеротического сужения КА [31,50,131,147]. Кроме того, КАГ позволяет определить протяжённость патологического процесса, состояние коллатерального кровообращения, а также выявить некоторые врождённые пороки развития венечных артерий [11,31].

С внедрением в клиническую практику неинвазивных инновационных и высокоинформативных методов диагностики, таких как КАГ, мультиспиральная компьютерная томография и стресс-ЭхоКГ, существенно расширились возможности изучения состояния коронарных артерий. Однако данные о применении вышеперечисленных инновационных методов диагностики у больных РА малочисленны, носят весьма фрагментарный характер, а также не лишены субъективизма и гипотетичности.

На первом этапе исследования с целью сравнительной характеристики функционального состояния и выявления особенностей атеросклеротического повреждения сонных артерий у 12 пациентов из второй группы (РА с сопутствующей ИБС) и у 10 пациентов из третьей группы (с наличием ИБС и отсутствием РА) выполнялась коронарография в соответствии с

рекомендациями Европейской кардиологической ассоциации (2005) [31]. При обнаружении стенозов определяли их выраженность в соответствии с международной классификацией Mehran (1999 г.). Наиболее значимыми в плане гемодинамики являлись следующие варианты стенозов: а) стеноз более 75% диаметра коронарной артерии; б) сужение 50% диаметра левой коронарной артерии. Стеноз сосудов считался менее значимым в плане гемодинамических нарушений при сужении менее 20% диаметра коронарной артерии.

При анализе и оценке полученных коронароангиограмм были охарактеризованы следующие сегменты коронарных артерий: а) передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ); б) ствол левой коронарной артерии (ЛКА); в) правая коронарная артерия; г) огибающая артерия (ОА). Также была проведена количественная оценка выявленных стенозов: одно -, двух - или трёхсосудистого.

Основными критериями, которые послужили основанием для выбора пациентов II и III групп к КАГ являлись: а) больные стабильной стенокардией напряжения I-III ФК, перенесших ИМ (независимо от наличия или отсутствия РА); б) больные РА с ИБС при наличии постинфарктного кардиосклероза (без анамнестических данных) и прогрессирующей ХСН (по левожелудочковому типу); в) пациенты со стабильной стенокардией напряжения и блокадой ножек пучка Гиса в сочетании с частыми эпизодами БИМ (по данным ХМ ЭКГ); г) больные с тяжёлыми нарушениями ритма сердца, требующими уточнения генеза.

У обследованных пациентов II и III групп КАГ проводилась в отделении рентгеноэндоваскулярной хирургии ГУ РНЦССХ (зав. отделением - к.м.н. Джураев Ш.М.) с помощью оборудованного рентген-ангиографического аппарата марки «Toshiba» модели «CAS-810A» (производство Японии). При проведении исследования использовался трансфеморальный доступ по Сельдингеру.

Результаты селективной КАГ у пациентов II и III групп представлены в таблице 4.4. и на рисунках 4.3., 4.4. В целом из данных, представленных таблице

4.4. и на рисунке 4.3., следует, что у всех обследованных пациентов (n=22) имеет место стенозирующий АС коронарных артерий различного характера и локализации.



Рисунок 4.3. - Количественная характеристика поражений КА у пациентов II группы (n=12)



Рисунок 4.4. - Количественная характеристика поражений КА у пациентов III группы (n=10)

Таблица 4.4. - Результаты селективной КАГ у пациентов II и III групп

Показатель	II группа (n=12)	III группа (n=10)	Всего
Количество стенозов	24	20	44
Однососудистое, n (%)	1 (8,3)	3 (30)	4
Двухсосудистое, n (%)	4 (33,3)	5 (50)	9
Трёхсосудистое, n (%)	7 (58,3)	2 (20)	9
Степень стеноза, n (%):			
>60-70%	2 (16,6)	1 (10,0)	3
>70-80%	6 (50,0)	4 (40,0)	10
>80-90%	4 (33,3)	5 (50,0)	9

В ходе проведения данного исследования у пациентов II и III групп окклюзии ЛКА были обнаружены в 4 (18,2%) случаях, окклюзии ПМЖВ обнаружены в 10 (45,4%) случаях, окклюзионные поражения ПКА были отмечены в 5 (22,7%) случаях, а окклюзионные поражения диагональной артерии были установлены в 3 (13,6%) случаях.

Также было выявлено следующее: а) многососудистое поражение КА (2 и более) чаще всего наблюдается у пациентов II группы (РА с ИБС); б) гемодинамически наиболее значимые окклюзии КА (>80-90%) преимущественно регистрировались у пациентов III группы (ИБС без РА).

4.2. Структурно-функциональное ремоделирование ЛОС у пациентов I, II и III групп: возможные этиопатогенетические аспекты, отличительные особенности, прогностическая значимость формирования различных типов ДДЛЖ

В современной, как научной, так и практической кардиологии с целью количественной оценки структурно-функционального состояния КВС используются различные инновационные методы исследования, такие как:

вентрикулография, спиральная компьютерная томография, стресс-ЭхоКГ, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография [20,76,109,155,168]. Однако все перечисленные инновационные методы исследования являются достаточно трудоёмкими и дорогостоящими, что в значительной степени лимитирует их широкое внедрение в практическую кардиологию.

Среди инструментальных методов изучения ремоделирования и оценки функционального состояния сердца (прежде всего, его левых отделов), по-прежнему, лидирующие позиции занимает ЭхоКГ - самый доступный в практической кардиологии метод, обладающий достаточной специфичностью и чувствительностью.

В свете существующих на сегодняшний день представлений, ремоделирование ЛОС - это структурно-геометрические изменения ЛЖ и ЛП, включающие гипертрофию сердечной мышцы и дилатацию левых отделов сердца, чем и обусловлено изменение геометрии сердца и расстройство систолической и диастолической функции [1,5,20,31,54,65]. В целом ремоделирование ЛОС, которое рассматривается как независимый ФР развития фатальных ССО, объединяет в себе ГЛЖ, его диастолическую дисфункцию, увеличение размеров ЛЖ и ЛП и, в конечном этапе - формирование СДЛЖ [1,5,31,54]. Установлено, что среди указанных изменений одной из характерных и важнейших в прогностическом аспекте детерминантов ремоделирования ЛОС является ГЛЖ [31,40,45,54]. Действительно, по современным представлениям в концепции кардиоваскулярного континуума, которая подразумевает общность патогенетических механизмов структурно-функционального ремоделирования ЛОС - от ФР до острых и хронических ССО, особое значение имеет ГЛЖ [5,21,31,40], поскольку, с одной стороны, она развивается уже на самых ранних стадиях кардиоваскулярного континуума, а с другой, - ГЛЖ является одним из ведущих независимых факторов риска развития фатальных и нефатальных ССО [31,40,54,65].

По данным литературы, структурно-функциональные нарушения и ремоделирование ЛОС сопровождаются патофизиологическими изменениями, такими как ишемические и фиброзные изменения, повышение активности нейрогуморальной системы, нарушения электролитного и гуморального равновесия и каналопатии [5,21,23,40]. По мнению некоторых авторов, формированию данных патологических изменений могут способствовать воспалительные поражения, прежде всего аутоиммунного характера [3,96,100,223,231]. В целом, по данным современных исследователей, механизмы, лежащие в основе структурно-функционального ремоделирования ЛОС как у больных с ИБС, так и РА в сочетании с ИБС, являются мультифакторными и достаточно сложными, для того чтобы точно определить их индивидуальный вклад [82,93,96,154].

Если вопросы, связанные со структурно-функциональным ремоделированием ЛОС при ИБС и других больных кардиологического профиля, в течение многих лет являются объектами интенсивного изучения, то отличительные особенности и возможные этиопатогенетические аспекты ремоделирования ЛОС у больных РА и РА в сочетании с ИБС до настоящего времени изучены недостаточно и фрагментарно.

Во всех случаях у наблюдаемых нами больных выполнялась ЭхоКГ по традиционной методике [5,31], с использованием УЗ-оборудования марки Phillips-8D (производство ФРГ), содержащего линейный датчик 3.5 МГц. Во время проведения данного исследования изучались структурно-геометрические, систолические и диастолические показатели левых отделов сердца, а также некоторых параметров, характеризующих состояние как центральной гемодинамики, так и внутрисердечной.

Суммируя данные многочисленных исследований по ремоделированию сердца с целью всестороннего анализа и оценки морфофункционального состояния ЛОС у обследованных больных как РА без и с ИБС (основная группа), так и ИБС без РА (группа сравнения) были изучены и оценены: а) линейные (КДР, КСР) и объёмные параметры (КДО, КСО); б) ММ левого желудочка (с

учётом показателей площади поверхности тела); в) структурно-геометрические показатели ремоделирования левых отделов сердца (ИС, ОТС, ИСИР); г) показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики (УО, СИ, МОК, показатели фракции выброса ЛЖ).

Состояние диастолической функции левого желудочка изучали по результатам УЗДГ исследования трансмитрального диастолического потока. С целью подтверждения диастолической дисфункции левого желудочка у наблюдаемых нами пациентов исследовали следующие показатели трансмитрального диастолического потока: максимальную скорость потока ранней диастолы (Е), максимальную скорость систолического потока предсердия (А), соотношение показателей Е и А, продолжительность периода изоволюмического расслабления (ВИР - IVRT), продолжительность периода замедления раннего наполнения левого желудочка во время диастолы (ВЗРДН - DT) и КДД в полости левого желудочка.

Анализ данных, представленных в литературе последних лет, показывает, что в большинстве исследований недостаточно полно изучались структура и распространённость ранних - бессимптомных (субклинических) КВН при РА. Показано, что в проблеме коморбидности РА и КВП именно субклинические симптомы КВН являются наиболее значимыми в диагностическом, прогностическом и терапевтическом плане [64,82,92,93,96,154].

В связи с вышеизложенным нами первоначально в процессе углубленного ЭхоКГ исследования состояния ЛОС у обследованных больных I, II и III групп, были изучены и оценены структура и распространённость так называемых субклинических ЭхоКГ изменений (рисунок 4.5., таблица 4.5.).

Таблица 4.5. - Спектр и частота встречаемости субклинических ЭхоКГ-изменений у больных I, II и III групп

Показатель	I (n=31)	II (n=33)	III (n=34)
АП, n (%)	7 (22,5)	16 (48,6)	2 (5,9)
Фиброз структуры АК, n (%)	5 (16,1)	11 (33,4)	8 (23,5)

Продолжение таблицы 4.5.

Фиброз структуры МК, n (%)	6 (19,3)	12 (36,4)	7 (20,6)
ГНКПС, n (%)	8 (25,8)	14 (42,5)	6 (17,6)
ГЗКПС, n (%)	2 (6,4)	5 (15,2)	2 (5,9)
ФМР, n (%)	6 (19,3)	10 (30,4)	5 (14,7)
Расширение и уплотнение аорты, n (%)	9 (29,0)	31 (94,1)	24 (70,6)

Примечание: АК-аортальный клапан; МК-митральный клапан; ГНКПС и ГЗКПС- гемодинамически незначимые и значимые клапанные пороки сердца.

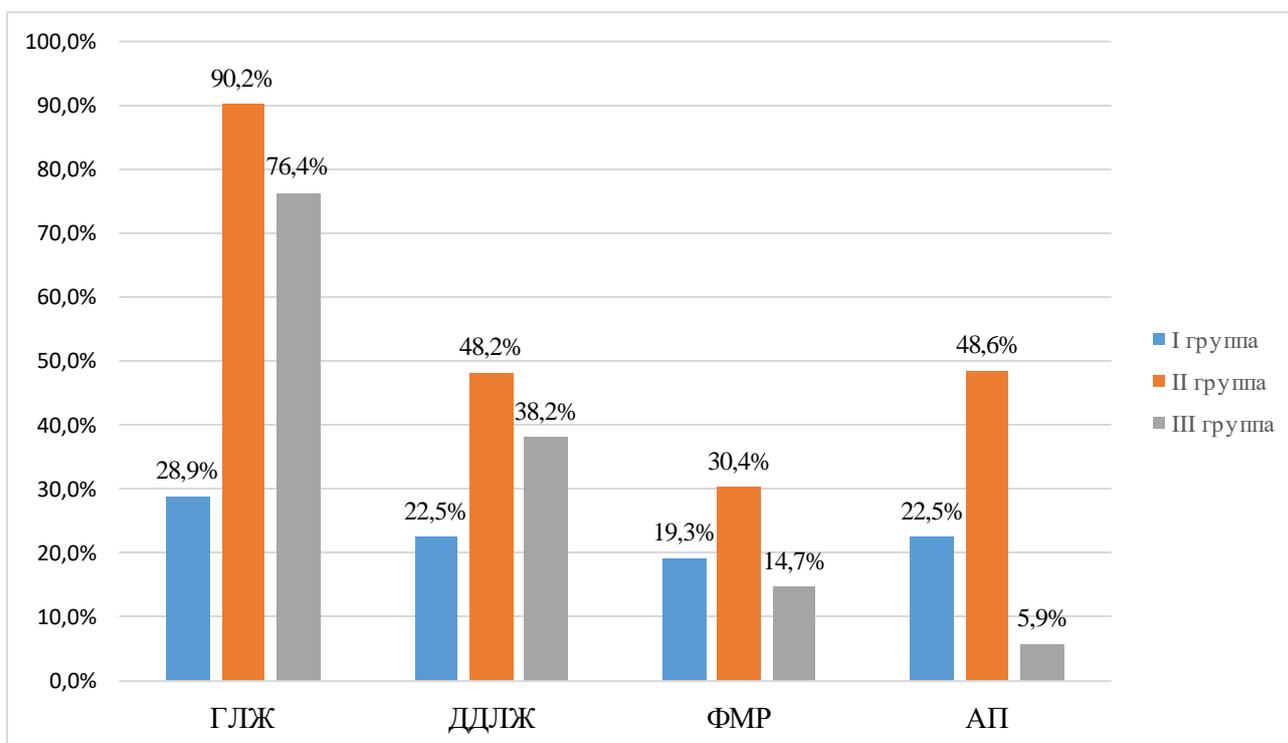


Рисунок 4.5. - Спектр и частота встречаемости наиболее распространённых ЭхоКГ-изменений у больных I (n=31), II (n=33) III (n=34) групп.

Из данных, представленных на рисунке 4.5 и в таблице 4.5, следует, что у обследованных пациентов наиболее распространенными субклиническими ЭхоКГ-изменениями, которые в отдельности являются самостоятельными детерминантами, характеризующими структурно-геометрическое состояние ЛОС, а в совокупности формируют отличительные особенности

ремоделирования ЛОС, являлись: ГЛЖ (преимущественно по концентрическому типу), ДДЛЖ, фиброз структуры аортального и митрального клапанов, уплотнение и расширение аорты, гемодинамически незначимые клапанные пороки сердца, ФМР. При этом было установлено, что (таблица 4.5.) наиболее высокая частота встречаемости вышеперечисленных ЭхоКГ - изменений субклинического характера имела место у больных РА в сочетании с ИБС (II группа).

Среди клинически манифестных ЭхоКГ - симптомов отдельно были выделены экссудативный перикардит и гемодинамически значимые пороки митрального и аортального клапанов сердца, которые были идентифицированы у пациентов I группы - у 7 (22,5%) и 2 (6,4%), во II группе - у 16 (48,6%) и 5 (15,2%) в III группе - у 2 (5,9%) и 2 (5,9%) обследованных соответственно.

После поиска и идентификации спектра и распространённости субклинических ЭхоКГ - изменений у обследованных больных I, II и III групп было всесторонне проанализировано и оценено состояние всех общепринятых параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние ЛОС (таблица 4.6.).

Таблица 4.6. - Общая характеристика морфофункциональных параметров ЛОС у больных I, II и III групп

Показатель	I группа (n=31)	II группа (n=33)	III группа (n=34)	Группа контроля (n=40)
КДР, см	4,7±0,04*	5,2±0,06*	4,8±0,04	4,32±0,04
КДО, мл	112,4±8,2*	138,5±9,3	118,6±8,5	104,6±7,5
КСО, мл	40,8±3,3	43,4±3,4	42,6±3,3	39,7±2,6
ОТ МЖП, (д), см	1,49±0,06**	1,74±0,08*	1,63±0,06	1,21±0,02
ОТ ЗСЛЖ (д), см	1,59±0,06**	1,82±0,09*	1,68±0,08	1,32±0,03

Продолжение таблицы 4.6.

КСМС, дин/см ²	72,5±6,8	74,4±6,4	73,8±5,6	71,8±6,6
ИММЛЖ, г/м ²	117,8±9,6**	136,8±11,6*	124,2±9,8	98,6±8,3
ИСЛП	0,74,±0,04*	0,86±0,08*	0,78±0,06	0,62±0,03
ИСЛЖ	0,69±0,05*	0,84±0,04*	0,72±0,06	0,58±0,04
УО, мл	80,4±6,9*	96,3±7,5	84,6±6,6	75,4±5,8
МОК, л/мин	5,0±0,03	8,1±0,04	6,2±0,03	4,62±0,03
ФВ, %	65,4±4,8*	52,4±4,6	56,3±5,4	66,3±5,4
СИ, л/мин/м ²	3,0±0,03*	4,9±0,04*	3,2±0,02	2,8±0,02

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таким образом, у пациентов II и III групп наблюдается статистически достоверное увеличение линейных ($p < 0,05-0,01$) и объёмных как систолических, так и диастолических показателей ЛЖ и толщины стенок ЛЖ ($p < 0,05-0,001$). В отличие от пациентов II и III групп у определённой части больных I группы (РА без ИБС) были установлены менее выраженные, но достоверные по отношению к контрольной группе изменения показателей, характеризующих наличие ГЛЖ (ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС).

По данным современных исследователей, постепенное формирование сферической модели ЛОС является предиктором или ранним субклиническим признаком поражения миокарда и прогностически неблагоприятным фоном и/или пусковым звеном для развития фатальных ССО как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза [54,130,144,154]. В этом аспекте нами у обследованных больных II и III групп было установлено, что патологические сдвиги структурно-геометрических параметров ЛОС характеризуются в первую очередь постепенным изменением формы левых отделов сердца в сферическую (таблица 4.6.).

Данное положение подтверждается статистически значимым ростом при сопоставлении с контролем таких показателей, как ИСЛЖ и ИСЛП. Кроме того,

у пациентов II и III групп нами была выявлена тесная положительная корреляционная взаимосвязь между ИСЛЖ и титром АЦЦП ($r=0,48$; $p<0,01$ и $r=0,52$; $p<0,01$ соответственно) и концентрацией СРБ ($r=0,38$; $p<0,05$ и $r=0,42$; $p<0,01$ соответственно). Это позволяет предположить, что высокий титр АЦЦП и уровень СРБ являются факторами прогрессирования сферизации ЛОС.

Всесторонний сравнительный анализ и оценка структурно-функциональных параметров ЛОС у больных активным РА с ИБС (II группа) свидетельствует о том, что пациенты, страдающие одновременно РА и ИБС, по линейным и объёмным характеристикам ЛОС, по ЭхоКГ-признакам ГЛЖ, и в целом - по структурной особенности ремоделирования ЛОС имеют большое сходство с пациентами, имеющими изолированную ИБС. Однако, несмотря на это, наиболее ярко выраженные патологические сдвиги изучаемых параметров, отражающих структурно-геометрическое состояние ЛОС, наблюдались у больных РА с ИБС. Сказанное является подтверждением того, что хроническое воспаление и "РА-обусловленные" ФР в значительной степени усугубляют тяжесть патогенетических механизмов, прежде всего некоронарогенного характера, участвующих в структурно-функциональном ремоделировании ЛОС.

У пациентов I, II и III групп в качестве самостоятельного объекта тщательного анализа и оценки, нами было выбрано исследование параметров, характеризующих состояние как внутрисердечной, так и центральной гемодинамики: КДО, показатели фракции выброса ЛЖ, УО и минутный объём кровообращения. Во II группе пациентов наблюдались расстройства систолической функции левого желудочка по гиперкинетическому варианту. В I группе больных отмечалось увеличение показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики, которые при этом не имели статистической значимой разницы при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе пациентов ($p>0,05$). В III группе больных увеличение показателей КДО, фракции выброса ЛЖ, УО и минутного объёма кровообращения были статистически значимыми ($p<0,05-0,01$), но без формирования гиперкинетического кровотока.

Согласно многочисленными данным, представленным в литературе последних лет, ГЛЖ рассматривается как мощный самостоятельный ФР, который во многом определяет характер прогрессирования сердечно-сосудистого континуума и, что не менее важно, многократно увеличивает вероятность развития как фатальных, так и нефатальных ССО [5,31,40,54]. В целом в исследованиях и литературных обзорах, опубликованных в последние годы, формировалось отчётливое понимание о неоднородности ГЛЖ как в этиопатогенетических механизмах, так и в прогностической значимости последнего в оценке суммарного КВР [5,40,54].

В этой связи качественная оценка структурно-функционального состояния ЛОС, независимо от заболевания, которое формирует ремоделирование ЛОС, согласно современным рекомендациям, помимо верификации наличия ГЛЖ, диктует необходимость, с одной стороны, определения различных вариантов ГЛЖ (концентрическая или эксцентрическая), а с другой, - идентификации отдельных типов ремоделирования ЛОС.

С целью определения различных вариантов ГЛЖ и типов ремоделирования ЛОС у обследованных больных нами были рассчитаны показатели ОТС левого желудочка ($ОТС = ТМЖП + ТЗСЛЖ / КДР$). Было установлено, что наличие концентрической ГЛЖ в соответствии с приводимыми в литературе рекомендациями [5,31] отмечалось у пациентов с показателями ОТС более 0,45 и повышенными ИММЛЖ, тогда как эксцентрическая ГЛЖ наблюдалась у пациентов с показателями ОТС менее 0,45 и с повышенными ИММЛЖ.

Результаты, которые были получены в процессе поиска и идентификации различных вариантов ГЛЖ и типов ремоделирования ЛОС у больных I, II и III групп, представлены на рисунках 4.4., 4.5. и 4.6. Из данных, представленных на рисунках 4.4. - 4.6., следует, что в нашем исследовании нормальная геометрия ЛОС в I группе больных наблюдалась в 50,9% случаев, во II группе больных – в 3,3% случаев, а в III группе больных – в 8,8% случаев. У больных I и III групп наиболее часто наблюдались изменения со стороны геометрии левых отделов

сердца с формированием ГЛЖ по концентрическому варианту (в 28,9% и 47,1% случаев, соответственно), тогда как у пациентов II группы ремоделирование ЛОС носило эксцентрический характер (у 51,5% обследованных пациентов), то есть наблюдался прогностически более неблагоприятный тип ремоделирования ЛОС (рисунки 4.4., 4.5. и 4.6.).

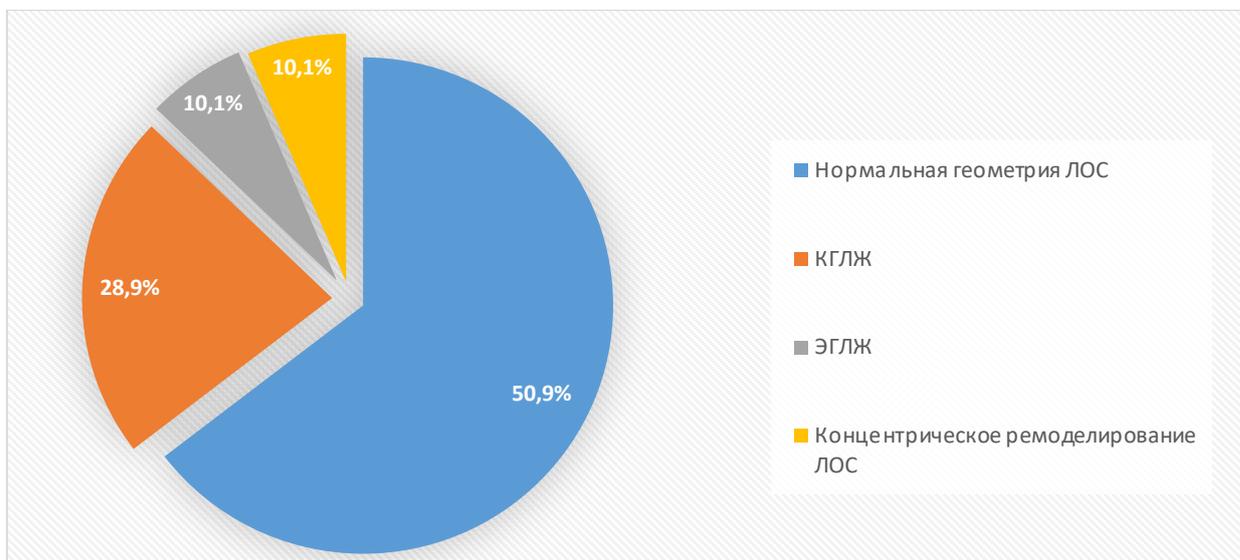


Рисунок 4.6. - Типы структурно-геометрического ремоделирования ЛОС у больных I группы.

У пациентов II группы наличие эксцентрической ГЛЖ было верифицировано на основании увеличения ИММЛЖ и низкого значения ОТС ($<0,45$) в сочетании с ростом КДО. Дополнительным аргументом данному суждению могут служить результаты анализа и оценки такого показателя как КДО/ИММЛЖ, который у пациентов II группы оказался больше по сравнению с контролем. Известно, что согласно современным рекомендациям, увеличение КДО/ИММЛЖ свидетельствует о преобладании дилатации полости ЛЖ над утолщением его стенок [5,31].

Далее у обследованных больных I, II и III групп проводился сравнительный анализ и оценка состояния систолодиастолической функции левого желудочка. Полученные в этом плане результаты показали, что в первой группе больных расстройства систолической функции ЛЖ - СДЛЖ наблюдались реже (лишь у 6,4% больных), а во второй и третьей группах они наблюдались значительно

чаще – соответственно в 38,6% и 29,4% случаев. У больных II и III групп с наличием СДЛЖ, наряду с присутствием характерных клинических симптомов (сердцебиение, инспираторная одышка, эпизоды сердечной астмы по ночам, периферические отёки, застойные хрипы) ФВ ЛЖ не превышала 45% (рисунок 4.7.,4.8.).



Рисунок 4.7. - Типы структурно-геометрического ремоделирования ЛОС у больных II группы

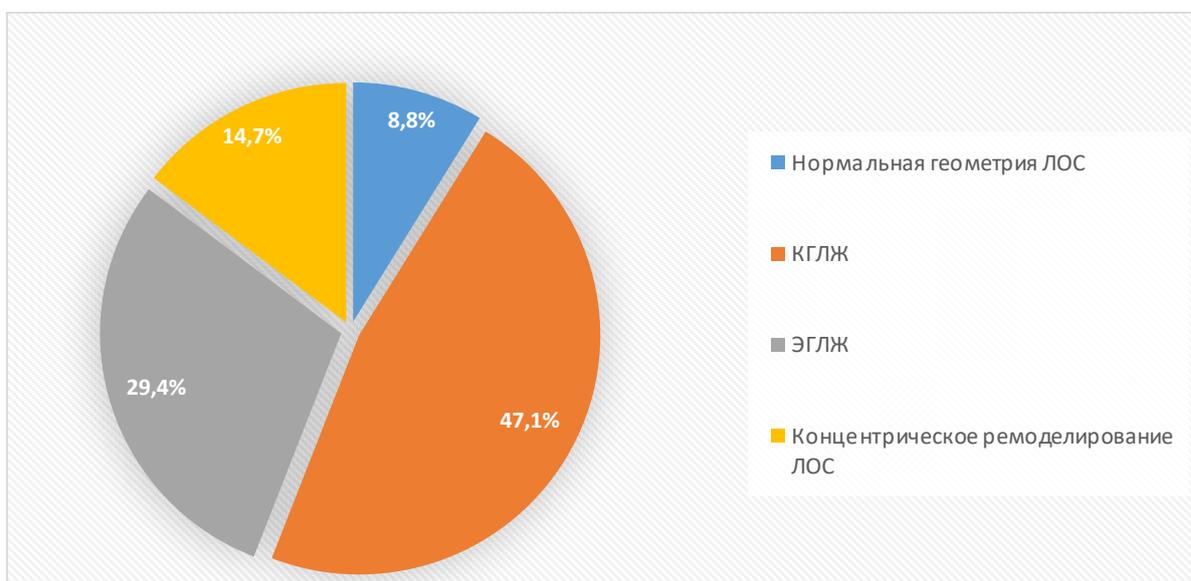


Рисунок 4.8. – Типы структурно-геометрического ремоделирования ЛОС у больных III группы

Высокая частота встречаемости субклинических КВН у больных активным РА предопределяет необходимость поиска ФР этих нарушений с целью их

ранней диагностики и профилактики ССО. По нашим данным и по результатам, представленным в литературе последних лет у пациентов с высокоактивными формами РА, особенно в сочетании с АГ и ИБС наблюдается высокая распространённость бессимптомной ДДЛЖ [46,65,82,93,127].

В связи с вышеизложенным, нами в заключительной части анализа и оценки структурно-функциональных особенностей ЛОС у больных I, II и III групп с целью выявления отличительных особенностей нарушения диастолического спектра ЛЖ были всесторонне проанализированы и оценены параметры, характеризующие состояние ТМДП.

Общая характеристика параметров ТМДП, характеризующих состояние диастолического спектра ЛЖ у пациентов I группы, и результаты их сравнения с контрольной группой, представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7. - Параметры трансмитрального диастолического спектра ЛЖ у больных I группы (РА без ИБС, n=31)

Показатель	I группа (РА без ИБС, n=31)	Группа контроля (n=40)
Скорость E, м/с	0,69±0,06*	0,82±0,04
Скорость A, м/с	0,70±0,04*	0,58±0,02
E/A, у.е.	0,98±0,08*	1,4±0,06
ВИР (IVRT), м/с	84,06±6,4**	65,08±5,6
ВЗРДН ЛЖ (DT), мс	224,6±14,8**	189,6±12,4
КДД ЛЖ (мм рт. ст.)	10,8±0,26	9,4±0,32

Примечание: ВЗРДН ЛЖ-время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ; *- P<0.05; **-P<0,01.

Результаты, полученные при анализе и оценке общепринятых параметров, отражающих состояние ТМДП ЛЖ у больных первой группы, свидетельствуют о наличии расстройств со стороны активного расслабления сердечной мышцы

левого желудочка - показатели ВИР оказались достоверно выше таковых значений в группе контроля ($P < 0.001$), а показатели скорости E оказались ниже ($P < 0.05$). Выявленные изменения основных показателей ТМДП у пациентов с РА без сопутствующей ИБС (I группа) и их статистически значимые различия от таковых в контрольной группе свидетельствуют о наличии у них диастолической дисфункции левого желудочка по I типу - "замедленное ослабление". Полученные нами результаты согласуются с литературными данными.

Все больные II группы в зависимости от типа нарушения трансмитрального диастолического спектра ЛЖ – типа ДДЛЖ были распределены на три подгруппы: II-а (n=13) с аномальной релаксацией («замедленной релаксацией») ЛЖ, II-б (n=12) – с псевдонормальным типом ДДЛЖ, II-в (n=8) – с рестриктивным типом ДДЛЖ.

Полученные нами результаты при анализе и оценке параметров, характеризующих состояние ТМДП у больных II группы (РА с ИБС) свидетельствуют о том, что все эти параметры претерпевают сложные и взаимосвязанные изменения. Эти изменения, с одной стороны, отражают степень углубления диастолических нарушений, а с другой, - характер гемодинамических компенсаторных реакций, прежде всего дальнейшего роста давления в ЛП и КДД ЛЖ. В итоге указанные изменения приводят к формированию различных типов ДДЛЖ: «замедленной релаксации», псевдонормального и рестриктивного (таблица 4.8.).

Таблица 4.8. - Параметры трансмитрального диастолического спектра ЛЖ у больных РА в сочетании с ИБС (II группа, n=33) и ИБС (III группа, n=34)

Показатель	Группа контроля	II-а группа (n=13)	II-б группа (n=12)	II-в группа (n=8)	III группа (n=34)
Скорость E, м/с	0.82±0.04	0.64±0.06*	0.93±0.03*	1.09±0.06**	0.72±0.03 *

Продолжение таблицы 4.8.

Скорость А, м/с	0.58±0.02	0.71±0.03*	0.62±0.02	0.41±0.03*	0.63±0.02
Е/А, у.е.	1.4±0.02	0.9±0.03*	1.5±0.04	2.7±0.08**	1.1±0.03
ВИР (IVRT), м/с	65.08±1.04	98.03±1.06 **	79.6±1.06	58.4±4.6	92.05±1.7 *
ВЗРДН (DT), мс	189.6±2.42	229.2±7.6* *	188.4±7.8*	142.6±3.8*	211.6±9.4* *
КДД ЛЖ (мм РТ. ст.)	9.42±0.32	11.38±0.24	14.8±0.03*	17.8±0.04*	10.24±0.27

Примечание: *-P<0.05; **-P<0,01.

Согласно литературным данным, при сочетании ревматоидного артрита с ИБС в несколько раз возрастает тяжесть факторов, которые влияют на ремоделирование левых отделов сердца [6,12,15,23]. Согласно полученным нами результатам исследования, у пациентов с РА в сочетании с ИБС (II группа больных) изменения со стороны основных показателей ТМДП были более выраженными, чем в III группе больных, и способствовали формированию различных типов ДДЛЖ: «замедленной релаксации» (у 39,4%), «псевдонормального» (у 36,3%) и «рестриктивного» (у 24,2% обследованных). Наши результаты подтверждают данные других исследователей [12,17,25], указывающих на тот факт, что ДДЛЖ у пациентов с РА и сопутствующей ИБС является одним из ключевых факторов в развитии ХСН, о чём свидетельствует высокая зависимость частоты выявления ХСН от типа ДДЛЖ – увеличение частоты встречаемости клинических симптомов ХСН параллельно с нарастанием тяжести ДДЛЖ.

При исследовании морфофункциональных параметров левых отделов сердца у пациентов I и II групп мы установили наличие прямой корреляционной связи между некоторыми показателями наличия воспалительного процесса (ИЛ-

б, С-реактивный белок) и основными параметрами функциональной деятельности левых отделов сердца, такими как относительная толщина стенок ЛЖ ($r=0,48$; $P<0,01$ и $r=0,36$; $P<0,05$ соответственно), толщина задней стенки ЛЖ ($r=0,54$; $P<0,01$ и $r=0,44$; $P<0,01$), время изоволюмического расслабления ЛЖ ($r=0,42$; $P<0,01$ и $r=0,38$; $P<0,01$), что согласуется с результатами других авторов [54,82,93,127]. Эти данные могут свидетельствовать о влиянии хронического воспалительного процесса на ремоделирование левых отделов сердца у больных с активным РА в сочетании и без ИБС. Полученные нами результаты и данные литературы показывают, что на изменение геометрии левых отделов сердца и развитие диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ревматоидным артритом и сопутствующей ИБС может оказывать влияние постоянное применение нестероидных противовоспалительных и кортикостероидных препаратов, наличие аутоиммунной анемии, функциональной митральной регургитации и адгезивного перикардита. Установлено, что вышеперечисленные факторы оказывают неблагоприятное влияние на состояние внутрисердечной гемодинамики (в виде повышения пред- и постнагрузки), а также на саму сердечную мышцу [8,34,41,44,62].

Из вышеизложенного следует, что у больных РА в сочетании с ИБС наиболее чувствительным предиктором нарушения функциональной деятельности миокарда левого желудочка является ДДЛЖ, которая может привести к формированию ХСН. Можно предположить, что при сочетании РА и ИБС формируется так называемый «порочный круг», в который вовлечены взаимоусугубляющие процессы аутоиммунного воспаления и процессы ремоделирования левых отделов сердца, способствующие прогрессированию ИБС.

В целом полученные нами результаты, как и у других исследователей [34,82,93,96,154], показали, что кумулятивный эффект и сложное взаимовлияние как традиционных, так и РА-обусловленных факторов риска развития коронарогенных ССО, хронического иммуновоспалительного процесса и постоянное присутствие негативного влияния противовоспалительной терапии

на состояние КВС, определяют мультифакторный генез как ДДЛЖ, так и других детерминантов структурно-функциональной перестройки сонных и коронарных артерий (в рамках раннего развития и быстрого прогрессирования АС), а также ЛОС у пациентов с активным развернутым РА в сочетании с ИБС.

Обсуждение полученных результатов

Ревматоидный артрит (РА) как наиболее яркий представитель иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ) отличается хроническим течением прогрессирующего характера с вовлечением в патологический процесс суставов (эрозивный артрит - синовит), а также других органов и систем человека [98,213,215,221,286].

Согласно современным представлениям вышеперечисленные факторы, с одной стороны, обладают высокими прогностическими рейтингами в оценке тяжести РА и раннего прогнозирования характера течения и исходов заболевания [98,139,158,207,213], а также являются причинами формирования «рефрактерного» РА [98,158,191,259,277], а с другой, - ещё больше осложняют и без того трудную задачу терапии РА и диктуют необходимость оптимизации и пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом и минимизации (лимитирования) применения НПВП и ГК в частности [59,113,222,244], и являются ФР сокращения продолжительности жизни больных, прежде всего от коронарогенных ССО [8,171,247,251,262,275].

Полученные за последние два десятилетия в мировой ревматологической практике большие успехи в малоизученных вопросах, связанных с проблемой РА, позволили существенно улучшить отдалённые исходы заболевания и расширить возможности патогенетической терапии заболевания. Среди них, наиболее важными достижениями, особенно в области практической ревматологии, являются: а) установление ключевой роли дисбаланса в цитокиновой сети в патогенезе РА; б) улучшение возможности диагностики РА на дебютном этапе; в) разработка и широкое внедрение в клиническую практику стандартизированных международных инструментов, помогающих

своевременно диагностировать патологию, контролировать эффективность назначенного лечения и определения стадии клинической ремиссии (критерии ACR/EULAR, 2010 г. и ACR/EULAR, 2011 г., индексы SDAI и CDAI) [210,237,246,264]; в) идентификации ИМП [98,158,191,259]; г) внедрение в клиническую практику высокоэффективных БПВП, прежде всего инъекционных форм МТ и лефлуномида [180,183,187,240] и, что особенно важно, ГИБП [4,10,192,209,214]; д) разработка и широкая имплементация основных принципов и рекомендаций современной терапевтической стратегии РА - стратегии T2T в практической ревматологии [279,281,286,287].

Таким образом, всё вышперечисленное свидетельствует о медицинской и социальной значимости проблемы ревматоидного артрита [13,73,98,141,259].

В то же время, по-прежнему, для современной ревматологии остаются наиболее значимыми вопросы по увеличению продолжительности жизни больных ревматоидным артритом и улучшению их качества жизни [34,71,96,98,103,141].

Также на сегодняшний день остаётся высоким риск развития кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите и обусловленного этим летального исхода, частота которых на 35-40% превышает уровень в общей популяции и соответствует таковому уровню среди больных сахарным диабетом II типа [8,33,48,71,96].

В настоящее время в научно-практической ревматологии накоплено достаточно обоснованных данных, результаты которых свидетельствуют о том, что в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с РА наибольший удельный вес приходится на ССО коронарогенного генеза с частым присоединением АГ (ОКС, ИМ, инсульт, внезапная коронарная смерть) [35,56,102,128,270].

Результаты ряда исследований, представленных в литературе последних лет, показывают, что в развитии атерогенной направленности нарушения липидного обмена у больных с высокоактивными и тяжелыми формами РА

немаловажную роль играет характер фармакотерапии заболевания, особенно длительный прием ГК без препаратов базисного ряда [13,67,75,129,170,203].

Ишемическая болезнь сердца является наиболее острой проблемой здравоохранения, несмотря на достигнутые большие успехи в сложных вопросах её ранней диагностики и терапии с применением инновационных и высокоактивных лекарственных препаратов, а также интервенционных и кардиохирургических методов лечения, по-прежнему, занимает лидирующие позиции в структуре основных причин летальности и инвалидности людей по всему миру [50,72,131,134,168,173].

В настоящее время считается, что в прогрессировании ИБС большую роль играет ремоделирование сердечной мышцы, проявляющееся в виде гипертрофии и дилатации сердечных полостей, нарушения геометрии сердца с формированием его сферического варианта [1,5,19,23,54,65]. В результате у данных пациентов постепенно возникают систоло-диастолические нарушения со стороны ЛЖ [19,23,40,54,65,130]. Данные литературы указывают на то, что при ИБС механизмы, лежащие в основе структурно-функциональной перестройки сердца в целом и ЛОС, в частности, представляются мультифакторными и очень сложными для установления их индивидуальной роли [1,19,23,45,72,130].

По мнению многих авторов, в процесс ремоделирования сердечной мышцы могут быть вовлечены и другие патофизиологические процессы у больных с ИБС, в том числе при ишемических и фиброзных изменениях, активации нейрогуморальной системы, а также при нарушении электролитного баланса [54,65,130,149]. Считается, что этому может способствовать развитие иммуновоспалительных реакций [23,65,72,96]. В литературе существует предположение о том, что у пациентов с ИБС на фоне ишемии сердечной мышцы формируется так называемый многокомпонентный порочный круг, в основе которого лежит взаимоусиливающее влияние иммуновоспалительного ответа, нарушение функций эндотелиальных клеток и ремоделирование ЛОС, способствующие нарушению стабилизации течения заболевания и его прогрессированию [1,54,65,93,96]

Вопросы, связанные с проблемой коморбидности РА и ИБС, по-прежнему, остаются малоизученными и являются объектами интенсивного изучения и обсуждения. И это не случайно, поскольку в структуре избыточной и преждевременной летальности пациентов с РА (до 50%) лидирующую роль играют ССО, обусловленные АС коронарных артерий (ИМ, внезапная сердечная смерть, ХСН) [96,202,249,270,275]. В то же время наличие ИБС у пациентов с ревматоидным артритом и наличие кардиоваскулярной токсичности у многих противовоспалительных лекарственных средств (в первую очередь у НПВП и ГК) значительно усугубляют и без того сложную задачу терапии основной патологии, что обуславливает необходимость улучшения тактики лечения больных РА в целом [8,59,62,96,104].

Распространённость клинически манифестных симптомов хронической ИБС у больных РА составляет 20-25% [8,80,96,107,116]. В то же время при РА наблюдается высокая частота встречаемости субклинических симптомов, связанных с АС коронарных и сонных артерий (увеличение толщины КИМ, наличие АТБ, кальциноз) - 45-85% [27,63,65,71,93,96]. Установлено, что такие маркеры поражения ССС, как дисфункция эндотелия, снижение эластичности сосудов, ДДЛЖ, которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с ИБС, в 35-50% случаев регистрируются в самых ранних стадиях РА [46,82,93,96,127]. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ у 45-50% пациентов с ревматоидным артритом без клинических проявлений ИБС, наблюдается БИМ [13,34,46,96,262].

Однако, несмотря на вышеизложенное, с одной стороны, сложность и гетерогенность как патогенетических механизмов, так и клинико-патологических проявлений РА, а с другой стороны, - малоизученность и дискутабельность большинства вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и ИБС, требуют дальнейшего исследования. Свидетельством тому являются различные взгляды исследователей на причины и возможные патогенетические механизмы развития и прогрессирования КВП коронарогенного характера при РА [33,37,62,67,96,262].

В выше указанном аспекте и представляется целесообразным нам обсудить результаты, которые были получены в процессе практической реализации поставленных задач настоящего исследования.

С учётом всего изложенного выше, целью настоящего исследования явилось изучение и идентификация отличительных особенностей и возможных этиопатогенетических механизмов клинико-ЭКГ-х симптомов и структурно-функционального ремоделирования сонных и КА и ЛОС у больных РА в зависимости от наличия ИБС.

Согласно протоколу настоящего исследования, в ходе практической реализации поставленных задач, все обследованные пациенты как основной группы, так и группы сравнения, были распределены на три группы и проходили двухэтапное обследование. В зависимости от наличия или отсутствия ИБС пациенты с РА (основная группа - n=64) были распределены на две группы - I и II. В I группу вошли 31 пациент с РА без ИБС, а во II группу - 33 больных РА с ИБС. В III группу вошли 34 больных ИБС без сопутствующего РА (группа сравнения).

На начальном этапе исследования (в момент включения больных в данную работу) с целью клинической оценки особенностей суставного синдрома, состояния КВС и значения традиционных и "РА-обусловленных" ФР в развитии коронарогенных ССО, нами совместно с лечащими врачами было проведено анкетирование пациентов I, II и III групп. Анкетирование больных проводили по специально разработанному нами опроснику, включающему: а) клинические данные (результаты расспроса и объективной оценки состояния КВС и суставов и анализа данных из медицинской документации пациента); б) сведения о распространённости и спектре ФР развития АС и ИБС (как традиционных, так и "РА-обусловленных").

В процессе расспроса больных РА с ИБС нами так же, как и другими исследователями [8,34,82,93,96] была отмечена малочисленность и/или скудность субъективной симптоматики со стороны ССС, поскольку лишь 12 (38,6%) больных активно предъявляли жалобы, характерные для ИБС и её

осложнений. В то же время при тщательном и целенаправленном расспросе пациентов, сборе анамнестических данных и объективной оценке состояния КВС у подавляющего большинства обследованных лиц - 19 (61,2%) был выявлен ряд характерных и достаточно информативных в диагностическом плане типичных (типичные приступы были выявлены у 6 (19,3%) обследованных лиц) и/или атипичных субъективных и объективных симптомов, наличие которых свидетельствует о присутствии ИБС, ХСН и других патологий КВС.

На фоне достаточной малочисленности и/или скудности типичных субъективных симптомов ИБС и её осложнений у значительной части больных РА с ИБС – 41,9% наблюдались так называемые "атипичные" субъективные симптомы, наличие которых лишь косвенно свидетельствует о развитии ИБС, а, возможно, эти симптомы отчасти являлись "эквивалентами" стенокардии.

В процессе тщательного расспроса больных, сбора анамнестических данных и всестороннего анализа и оценки характера выявленных "атипичных" симптомов ИБС было установлено: а) тесная ассоциативная взаимосвязь указанных симптомов с физической и эмоциональной перегрузкой больного; б) положительный эффект от сублингвального приема нитроглицерина, что согласуется с данными других исследователей [34,37,75,170,171]. С другой стороны, все эти симптомы нами были расценены в качестве показания для проведения ХМ ЭКГ. В результате ХМ ЭКГ у подавляющего большинства пациентов с "атипичными" субъективными симптомами (75,2%) было верифицировано наличие БИМ, ряда характерных для ИБС признаков, нарушение ритма и проводимости сердца. Аналогичные данные ранее были получены в работах других исследователей [13,34,75,107,170].

В процессе анализа и оценки состояния клинико-лабораторных показателей активности воспалительного процесса было установлено статистически достоверное увеличение ($p < 0,01-0,001$) исходных уровней как клинических показателей (ВАШ, УС, ЧПС), так и лабораторных (СОЭ, СРБ, серомукоид) показателей активности РА у обследованных пациентов основной группы (РА без и с ИБС). Полученные нами результаты согласуются с данными,

представленными в литературе последних лет [34,75,82,170,171] и свидетельствуют о том, что наиболее значимые патологические сдвиги изучаемых клинико-лабораторных параметров активности РА действительно наблюдаются у больных РА с ИБС. У больных РА с ИБС также были выявлены более высокие титры РФ/АЦЦП и значение индексов НАQ (отражает характер и степень функциональных нарушений при РА) и тяжести РА: $1,54+0,22$ и $9,2+1,3$ соответственно.

В процессе изучения и поиска возможных ФР и патогенетических аспектов раннего и ускоренного развития АС и его осложнений (ИБС, ХСН) при РА нам с учетом данных, представленных в литературе последних лет [82,116,128,136,236,275] особенно важным представлялось изучение и оценка исходного состояния уровней таких важных провоспалительных цитокинов, как ФНО-а и ИЛ-6, а также параметров как клеточного, так и гуморального иммунитета у пациентов РА без и с ИБС.

Результаты дифференцированного внутригруппового анализа исходных уровней ФНО-а, ИЛ-6 и содержания показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета ($CD4+$, $CD8+$, $CD4+/CD8+$, $CD20+$, IgA, IgM, IgG) у больных РА без и с ИБС показывает, что патологические результаты всех изучаемых параметров наиболее ярко были представлены у больных РА с ИБС. Полученные результаты и данные литературы [34,75,170,245,275] позволяют сделать вывод о наличии определенной связи изменений иммунологических показателей, играющих ключевую роль в патогенезе РА и ИБС.

На начальном этапе исследования, согласно современным клиническим рекомендациям [31,34,48,64,96], у всех обследованных больных как основной группы, так и группы сравнения, были проанализированы и оценены: спектр и распространенность традиционных (в рамках шкалы SCORE) и "РА-обусловленных" ФР (у пациентов основной группы в рамках шкалы SCORE/EULAR, 2010 г.) развития коронарогенных ССО (ИБС, ХСН). При этом нами так же, как и другими исследователями, стратификация КВР с целью определения суммарного риска развития фатальных ССО проводилась: а) по

традиционной шкале SCORE; б) по шкале SCORE/EULAR, 2010 г. - в случаях присутствия следующих прогностически неблагоприятных характеристик РА: продолжительность заболевания >10 лет, наличие серопозитивности по РФ и/или АЦЦП и висцеральных проявлений РА - так называемых "РА-обусловленных" ФР развития АС и ИБС [31,82,92,93,96,154,271].

Полученные нами результаты согласуются с данными других современных исследователей [33,48,64,71,92,107] и показывают, что у больных РА с ИБС и ИБС без РА (группа сравнения), традиционные факторы КВР были не только многочисленными, но и имели высокую распространенность. При этом среди пациентов данной категории наиболее распространенными традиционными факторами КВР являлись: АГ - у 69,7 и 49,9% обследованных больных соответственно, дислипидемии - у 66,6% и 47,04% соответственно, ожирение (ИМТ>30 кг/м² и/или абдоминальное ожирение) - у 36,4% и 29,4% соответственно и отягощенная наследственность по ранним КВП - у 27,3% и 38,2% соответственно. Выявленная нами высокая распространенность АГ среди больных РА без ИБС соответствует данным, представленным в литературе последних лет, и подтверждает гипотезу о том, что РА, по всей вероятности, является независимым ФР развития и прогрессирования АГ [29,227,248,262].

Согласно полученным нами результатам и данным, представленными в работах других исследователей [34,75,93,96,129], подавляющее большинство больных РА без ИБС (74,06%) имело лишь 1-2 традиционных ФР развития ССО, а у больных РА с ИБС и ИБС без РА наблюдалась противоположная картина - подавляющее большинство больных (90,9 и 58,8% соответственно) имело три и более факторов КВР.

С целью определения реального вклада традиционных факторов КВР в атерогенез и развитие ИБС и её осложнений, у больных РА с ИБС и ИБС без РА, нами так же, как и другими авторами [8,75,93,96] была проведена количественная оценка встречаемости традиционных факторов КВР у каждого пациента отдельно. В этом плане все пациенты как в группе РА с ИБС (n=31), так и в группе ИБС без РА (n=34) в зависимости от количества выявленных

традиционных факторов КВР были распределены на две группы: в I группу вошли пациенты, которые имели <3 ФР и во II группу, - пациенты, которые имели >3 традиционных факторов КВР.

В этом аспекте было установлено, что пациенты с наиболее тяжелыми формами ИБС (стенокардия 3-4 ФК, ИМ, ОКС в анамнезе, ХСН) как в группе РА с ИБС, так и в группе сравнения (ИБС без РА) имели 3 и более традиционных факторов КВР. У обследованных больных как основной группы, так и группы сравнения, также было выявлено нарастание степени суммарного риска развития фатальных кардиоваскулярных событий в ближайшие 10 лет (по SCORE) по мере увеличения количества традиционных факторов КВР. Было установлено, что все пациенты (как РА с ИБС, так и ИБС без РА), которые имели высокий ($>5\%$) или очень высокий уровень ($>10\%$) ожидаемого КВР по шкале SCORE, одновременно имели 3 и более традиционных факторов КВР. В целом представленные результаты дополняют и расширяют данные, полученные в работах других исследователей, и свидетельствуют о существенном вкладе традиционных факторов КВР как в атерогенезе, так и в развитие и прогрессирование ИБС, особенно на фоне РА [34,75,93,170].

В современной научной ревматологии РА и его терапия признаны независимыми факторами КВР и многие исследователи весьма обосновано предполагают, что факторы, обусловленные самим заболеванием (так называемые "РА-обусловленные" факторы КВР), вносят свой самостоятельный и весьма весомый вклад в раннее и ускоренное развитие АС и его осложнений [92,82,93,96,154,245].

В связи с этим нами, после всестороннего анализа и оценки распространённости традиционных факторов КВР у пациентов основной группы (РА без и с ИБС), была проведена работа по активному поиску и идентификации так называемых "РА-обусловленных" факторов риска развития коронарогенных ССО. Полученные в этом плане нами результаты соответствуют данным, представленным в работах других исследователей [27,36,63,71,87,107] и свидетельствуют о том, что у больных с активным и развернутым РА наиболее

распространенными и прогностически значимыми "РА-обусловленными" факторами КВР являлись: активность (DAS28), давность (>10 лет) и серопозитивность (особенно с высокими титрами РФ и АЦЦП) РА, наличие висцеральных проявлений заболевания, аутоиммунная анемия и длительный прием НПВП и ГК.

После определения суммарного КВР у больных РА с ИБС, с целью более реалистической оценки ожидаемого суммарного КВР был осуществлён пересчет уровня КВР с использованием модели (или шкалы) SCORE/EULAR, 2010 г. (умножитель 1,5), который учитывает участие ряда прогностически неблагоприятных характеристик РА в определении уровня КВР [92]. В целом при пересчёте уровня ожидаемого суммарного КВР с помощью шкалы SCORE/EULAR, 2010 г. у больных РА с ИБС была установлена заметная перестройка структуры КВР, особенно у тех категорий больных, которые имели высокий или очень высокий уровень КВР (рисунок 3.6), что в определенной степени подтверждает участие так называемых "РА-обусловленных" факторов КВР в развитии коронарогенных ССО [82,122,144,154,205].

На первом этапе исследования у всех обследованных больных I, II и III групп объектами всестороннего анализа и оценки также стал поиск возможных и наиболее характерных изменений со стороны липидного обмена крови и коагуляционного гемостаза.

Итоговые результаты, полученные нами при анализе и оценке исходного состояния общепринятых параметров липидного спектра крови - ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у обследованных больных I (РА без ИБС), II (РА с ИБС) и III (ИБС без РА) групп в целом согласуются с литературными данными [36,48,56,63,67,71], демонстрируя наличие весьма характерных и статистически достоверных ($p < 0,05-0,001$) патологических сдвигов со стороны изучаемых параметров с формированием (у пациентов II и III групп) или склонностью к формированию (у больных I группы) дислипидемии атерогенного профиля. В то же время нами так же, как и другими исследователями [34,82,128,170], было установлено, что патологические сдвиги общепринятых параметров,

отражающих состояние липидного обмена крови, а также изменение значений липидного спектра атерогенной направленности, наиболее ярко были представлены у больных РА с ИБС, особенно по сравнению с пациентами с РА без сопутствующей ИБС.

У пациентов с РА, особенно в сочетании с ИБС, наряду с необходимостью дальнейшего изучения характера проатерогенных нарушений липидного обмена, другой немаловажной задачей остаётся поиск возможных причинно-патогенетических механизмов данных нарушений [48,56,71,128,170].

В процессе всестороннего анализа и оценки состояния липидного обмена у пациентов II группы - РА в сочетании с ИБС нами был проведён целенаправленный поиск возможных причинно-патогенетических факторов проатерогенных нарушений липидного обмена у пациентов с данной коморбидностью. Полученные в этом плане результаты свидетельствуют о том, что активность РА играет важную роль в формировании проатерогенного профиля липидного обмена, поскольку нами были выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем ФНО-а и ОХС ($r=0,34$; $p<0,01$) и уровнем СРБ и КА ($r=0,36$; $p<0,01$). Аналогичные результаты ранее были верифицированы в работах других современных исследователей [34,56,205,243,268].

В современной кардиологии ФНО-а и СРБ считаются независимыми ФР развития ССО [54,128,223,247,275]. Более того, в последние годы установлено, что при РА риск развития атеросклеротического поражения сонных артерий и клинических проявлений АС (ИБС, ХСН) имеет тесные ассоциативные взаимосвязи с увеличением концентрации СРБ и провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО-а и ИЛ-6) [82,122,128,135,157].

В связи со сказанным с целью выявления возможных связей между активностью РА и нарушениями со стороны показателей липидного спектра крови, пациенты с РА в сочетании с ИБС были разделены на две группы: в I группу вошли пациенты с уровнями СРБ и ФНО-а менее 16 мг/л и 4,2 пг/мл

соответственно, а во II - пациенты с уровнями СРБ и ФНО-а больше 16 мг/л и 4,2 пг/мл соответственно.

Из полученных нами результатов и данных, представленных в работах других исследователей [36,48,56,63,82,93], следует, что характер и степень выраженности выявленных нарушений со стороны параметров липидного спектра крови у больных активным развернутым РА с ИБС имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с нарастанием уровней как СРБ, так и ФНО-а. При этом выявленные различия между группами оказались статистически достоверными ($p < 0,01$), что свидетельствует об активной роли хронического иммуновоспалительного процесса в формировании проатерогенного профиля липидного обмена у больных активным РА в сочетании с ИБС.

В развитии атерогенной направленности нарушений липидного обмена у больных высокоактивным РА, другим немаловажным фактором является характер фармакотерапии заболевания, особенно длительный приём ГК без препаратов базисного ряда [82,93,154].

Полученные нами результаты при распределении больных активным РА в сочетании с ИБС на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ГК в терапии РА, соответствуют данным литературы [92,93,123,154] и демонстрируют присутствие статистически значимых различий по всем исследуемым параметрам ($p < 0,01$), характеризующих состояние липидного спектра крови у пациентов данной категории. Данное обстоятельство, на наш взгляд и согласно сведениям других авторов [34,35,56,63,154], является весьма важным аргументом в подтверждении того факта, что наряду с активностью РА, длительный и бесконтрольный приём ГК (особенно в больших кумулятивных дозах) вносит существенный вклад в развитие нарушения липидного обмена атерогенной направленности у больных активными и тяжелыми формами РА.

Если состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза подробно изучено у пациентов с ИБС и другой КВП, то сведения о состоянии свертывающей системы крови у больных РА, особенно в сочетании с ИБС, являются не только малочисленными, но и достаточно противоречивыми

[82,161,171,247,255]. В этом аспекте приобретает несомненный интерес анализ и сравнительная оценка состояния коагуляционного гемостаза у больных высокоактивными формами РА в зависимости от наличия ИБС.

Результаты исследования параметров, характеризующих состояния коагуляционного гемостаза, показали наличие умеренной и выраженной гиперкоагуляции как у пациентов РА без и в сочетании с ИБС, так и у больных ИБС без РА. Однако наиболее статистически значимые патологические сдвиги коагуляционных показателей, направленность которых совершенно определённо свидетельствует о наличии выраженной гиперкоагуляции как в нашей работе, так в исследованиях других авторов [34,82,170,286], имели место у больных II группы (РА в сочетании с ИБС).

В процессе выполнения настоящего исследования нами с целью поиска наиболее характерных симптомов, обладающих высоким диагностическим рейтингом и верификации различных форм ИБС, всем обследованным пациентам I, II и III групп были зарегистрированы ЭКГ по общепринятой методике в 12 ЭКГ-х отведениях на аппарате ЭКГ – «ЭКЗТ-01- «Р-Д» /1». При этом объектом всестороннего анализа и оценки являлось состояние интервалов P-Q, R-R, Q-T, комплексов QRS и QRS-T и фазы реполяризации миокарда.

Общий анализ и оценка результатов идентифицированных ЭКГ-х изменений у обследованных пациентов I, II и III групп свидетельствуют о том, что у больных I и II, так же, как и у пациентов III группы (ИБС без РА), ЭКГ-е изменения, с одной стороны, многочисленны в спектральном аспекте, а с другой, - отличаются высокой распространённостью, особенно у пациентов II группы (РА с ИБС).

В то же время из данных, полученных нами и представленных в литературе [34,75,82,154,170], следует, что ЭКГ-е изменения, которые имеют высокую диагностическую и прогностическую значимость, такие как: ЭКГ признаки ОИМ, постинфарктного кардиосклероза и транзиторные эпизоды SV тахикардии и мерцательной аритмии, имели менее распространенный характер и преимущественно регистрировались у больных РА с ИБС (II группа).

Эпизоды транзиторной кратковременной ишемии миокарда, объективно выявляемые с помощью ХМ ЭКГ или других инструментальных методов исследования, но не сопровождающиеся типичными приступами стенокардии или её эквивалентами в современной кардиологии, именуется как БИМ [14,15,31].

Всем пациентам II и III групп с целью своевременной диагностики БИМ и ряда характерных нарушений ритма и проводимости сердца, было зарегистрировано 24-часовое ХМ ЭКГ с помощью портативного кардиорегистратора «Регистратор ИН-33». При этом основным диагностическим критерием БИМ считали горизонтальные или косонисходящие депрессии сегмента ST на 1,5-2 мм и более, через 0,08 от точки j продолжительностью не менее 1 минуты.

Согласно данным, которые были получены при анализе и оценке результатов ХМ ЭКГ II и III групп, ишемическая депрессия сегмента ST была выявлена у 24 (72,7%) больных РА с ИБС (против 54,5% при ЭКГ в покое) и у 18 (54,5%) пациентов с ИБС без РА (против 32,3% при ЭКГ в покое). У обследованных больных II и III групп эпизоды ишемической депрессии сегмента ST были зарегистрированы при обычной физической нагрузке (ходьбе) и, как правило, не сопровождались субъективными симптомами (типичный приступ стенокардии и/или её эквивалентов). В связи с этим указанные ишемические изменения ЭКГ нами так же, как и другими исследователями [50,75,88,126,170], были классифицированы как БИМ.

Наряду с эпизодами БИМ с помощью ХМ ЭКГ как у пациентов РА с ИБС, так и у пациентов ИБС без РА по сравнению с ЭКГ в покое достоверно чаще были зарегистрированы суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, эпизоды пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, пароксизмов мерцательной аритмии и транзиторных АВ блокад I и II степени.

С учётом результатов настоящего исследования и данных других авторов [75,170] можно констатировать, что в условиях малосимптомного и атипичного

характера течения ИБС на фоне РА ХМ ЭКГ играет ключевую роль в верификации отдельных форм ИБС у пациентов с РА.

В последние годы в изучении сложных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и других системных иммуновоспалительных заболеваний с КВП коронарогенного генеза, большое значение уделяется изучению структурно-функциональных изменений сосудистой стенки (прежде всего сонных и КА), в рамках раннего развития и быстрого прогрессирования АС и ремоделирования ЛОС [7,25,147,154,254]. Однако полученные результаты подобных исследований неоднозначны и зачастую имеют противоречивый характер, что определяет актуальность дальнейших исследований.

В современной кардиологии при исследовании возможности ранней диагностики атеросклероза и изучении этиопатогенетических факторов нарушения структуры крупных артерий большое внимание уделяется определению толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [125,136,148,171,254,255]. Согласно литературным данным, утолщение КИМ сонных артерий свидетельствует о возможном развитии ССО [31,122,148,171]. Наряду с изучением и оценкой толщины КИМ в качестве субклинического симптома АС, в последние годы объектами интенсивного исследования стали и другие субклинические сосудистые маркеры ССО (интегральные показатели КВР), как: а) повышение жёсткости артериальных сосудов; б) индекс аугментации центрального АД; в) уменьшение показателя лодыжечно-плечевого индекса; г) накопление кальция в стенках венечных артерий [122,136,148,254,255].

В связи с вышеизложенным у всех пациентов основной группы (РА без и с ИБС) с целью поиска субклинических симптомов АС (увеличение толщины КИМ, наличие АТБ и повышение показателей индекса жёсткости (stiffness index β), характеризующей состояние местной ригидности стенки сосудов) проводилось УЗДГ сонных артерий согласно общепринятым стандартным протоколам [11,31].

В ходе анализа и оценки структурно-функциональных свойств сонных артерий у обследованных пациентов с РА в зависимости от наличия ИБС, изучаемые параметры оценивались на нескольких уровнях для получения полной картины. При этом нами в соответствии со стандартным Протоколом [11,27,31] в качестве нормальной величины толщины КИМ было выбрано значение показателя $<0,9$ мм. Присутствие субклинического АС верифицировали при увеличении толщины КИМ от 0,9 до 1,2 мм и наличие АТБ - когда локальное увеличение толщины КИМ превышало - 1,2 мм.

Результаты проведённых исследований показали увеличение толщины КИМ у значительной части больных как РА без ИБС (I группа), так и у больных РА в сочетании с ИБС (II группа) по отношению к таковым показателям у пациентов контрольной группы. При этом было установлено, что число больных ревматоидным артритом в сочетании с ИБС (II группа), у которых показатель толщины КИМ находился выше уровня 75 перцентиль (свидетельствующего о высоком риске ССО), составило 89,2% (n=30), тогда как в контрольной группе таких пациентов было 12,5% (n=5), а в первой группе – 41,9% (n=13).

В целом результаты, полученные в нашей работе и данные, которые были получены в работах других современных исследователей [125,136,148,171] у пациентов I и II групп, демонстрируют следующее: а) у 58,2% больных РА без ИБС средний показатель толщины КИМ не отличался от данных контрольной группы (КИМ $< 0,9$ мм), 41,8% (n=13) пациентов данной категории имели утолщение КИМ ($>0,9$ мм), у 19,3% (n=6) было верифицировано наличие АТБ в сочетании с утолщением КИМ, а у 9,6% (n=3) обследованных больных I группы было обнаружено присутствие АТБ без характерного утолщения КИМ; б) всего у 9,1% (n=3) пациентов II группы (РА с ИБС) средний показатель толщины КИМ соответствовал нормальным значениям (толщина КИМ менее 0,9 мм), у остальных 90,9% (n=30) больных наблюдалось увеличение толщины показателя КИМ (более 0,9 мм), наличие атеросклеротических бляшек наряду с увеличением толщины КИМ обнаружено у 69,9% (n=23) пациентов второй группы.

С учётом активной роли хронического иммуновоспалительного процесса в развитии кардиоваскулярного континуума при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях ревматического профиля [96,205,247,262,275], нами было изучено состояние толщины КИМ у больных РА в зависимости от активности заболевания. В связи с этим нами у пациентов с РА был осуществлён активный поиск, направленный на выявление возможных ассоциативных взаимосвязей между уровнями таких общепринятых маркёров воспаления, как СРБ и ФНО-а и увеличением толщины КИМ.

В этом аспекте при оценке предполагаемого влияния лабораторных маркеров активности РА (СОЭ, СРБ, ФНО-а) на толщину КИМ было выявлено наличие прямой связи между показателями толщины КИМ и уровнем СОЭ ($r=0,3$; $p<0,01$), СРБ ($r=0,4$; $p<0,01$) и ФНО-а ($r=0,5$; $p<0,01$), что свидетельствует об активном участии иммуновоспалительного процесса в атерогенезе [136,148,205,247,254].

Наряду с изучением состояния толщины КИМ, структурно-функционального состояния ОСА у больных активной формой РА, исследовали показатели индекса жёсткости В (stiffness index β). Данный индекс, по современным представлениям, отражает локальную ригидность сосудистого русла, в настоящее время рассматривается в качестве независимого фактора развития серьёзных коронарных событий [25,66,125,136,148].

У обследованных больных активным РА показатели индекса жёсткости β определяли по следующей формуле:

$$\beta = \frac{\log(\text{САД}/\text{ДАД})}{(\Delta\text{Д}/\text{Д})} \text{ (усл. ед.),}$$

где Д - диаметр общей сонной артерии в момент систолы; $\Delta\text{Д}$ - разница между диаметрами общей сонной артерии в момент систолы и в момент диастолы; САД – систолический уровень артериального давления; ДАД - диастолический уровень артериального давления [11.25,66].

В процессе анализа и оценки индекса жёсткости β ОСА было выявлено их достоверное увеличение у больных I и II групп ($3,8\pm 0,4$ и $6,3\pm 0,6$ соответственно;

$p < 0,05-0,01$). При этом у пациентов II группы наблюдались более высокие показатели индекса ригидности, которые оказались в 1,8 раза выше таковых значений в первой группе пациентов, а также показатели, отражающие диаметр ОСА ($6,2 \pm 0,4$ и $6,9 \pm 0,5$ мм соответственно).

Таким образом, у больных активным РА - без и в сочетании с ИБС имеет место патологическое ремоделирование общей сонной артерии, которое характеризуется утолщением КИМ и повышением показателей индекса жёсткости β ОСА. Кроме того, было определено, что у пациентов с серопозитивным РА по РФ/АЦЦП наблюдались более выраженные изменения в показателях, характеризующих уровень ригидности ОСА. Об этом свидетельствуют данные корреляционного анализа, который показал наличие прямой связи между показателями толщины КИМ общей сонной артерии и показателями РФ/АЦЦП (коэффициент корреляции составил соответственно 0,44; $p < 0,01$ и 0,53; $p < 0,001$), а также между показателями DAS28 и показателями индекса ригидности β ОСА (коэффициент корреляции составил 0,46; $p < 0,001$).

Коронароангиография, которая в современной практической кардиологии считается "золотым стандартом" в диагностике ИБС, действительно предоставляет большие возможности для определения характера, локализации и степени атеросклеротического сужения КА [31,72,76,109,131].

Однако данные о применении вышеперечисленных инновационных методов диагностики у больных РА с ИБС малочисленны, носят весьма фрагментарный характер, а также не лишены субъективизма и гипотетичности [147,148,245,275].

На первом этапе исследования, с целью сравнительной характеристики функционального состояния и выявления особенностей атеросклеротического повреждения сонных артерий, у 12 пациентов из второй группы (РА с сопутствующей ИБС) и у 10 пациентов из третьей группы (с наличием ИБС и отсутствием РА) выполнялась коронарография в соответствии с рекомендациями Европейской кардиологической ассоциации (2005) [31,76]. При

обнаружении стенозов определяли их выраженность в соответствии с международной классификацией Mehran (1999 г.). Наиболее значимыми в плане гемодинамики являлись следующие варианты стенозов: а) стеноз более 75% диаметра коронарной артерии; б) сужение 50% диаметра левой коронарной артерии. Стеноз сосудов считался менее значимым в плане гемодинамики при сужении менее 20% диаметра коронарной артерии [50,147,148].

В ходе проведения данного исследования у пациентов II и III групп окклюзии ЛКА были обнаружены в 4 (18,2%) случаях, окклюзии ПМЖВ обнаружены в 10 (45,4%) случаях, окклюзионные поражения ПКА были отмечены в 5 (22,7%) случаях, а окклюзионные поражения диагональной артерии были установлены в 3 (13,6%) случаях. Схожие данные приводятся и в работах других исследователей [147,148,275].

Также было выявлено, что: а) многососудистое поражение КА (2 и более) чаще всего наблюдается у пациентов II группы (РА с ИБС); б) гемодинамически наиболее значимые окклюзии КА (>80-90%) преимущественно регистрировались у пациентов III группы (ИБС без РА).

В свете существующих на сегодняшний день представлений, ремоделирование ЛОС - это структурно-геометрические изменения ЛЖ и ЛП, включающие гипертрофию сердечной мышцы и дилатацию левых отделов сердца, чем и обусловлено изменение геометрии сердца и расстройство систолической и диастолической функции [1,5,20,31,54,65]. Если вопросы, связанные со структурно-функциональным ремоделированием ЛОС при ИБС и других нозологиях кардиологического профиля в течение многих лет, являются объектами интенсивного изучения, то отличительные особенности и возможные этиопатогенетические аспекты ремоделирования ЛОС у больных РА без и в сочетании с ИБС до настоящего времени изучены недостаточно и фрагментарно.

Всем пациентам, которые были включены в исследование, проводилось ЭхоКГ-е исследование по стандартной методике [5,20,31]. При этом были изучены и оценены структурно-геометрические, систолические и

диастолические параметры ЛОС, а также показатели, отражающие состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики.

Полученные результаты и данные литературы [46,82,93,127,154] свидетельствуют о том, что у обследованных пациентов I, II и III групп наиболее распространёнными субклиническими ЭхоКГ-изменениями, которые в отдельности являются самостоятельными детерминантами, характеризующими структурно-геометрическое состояние ЛОС, а в совокупности, - формируют отличительные особенности ремоделирования ЛОС [1,21,31,54], являются: ГЛЖ (преимущественно по концентрическому типу), ДДЛЖ, фиброз структуры аортального и митрального клапанов, утолщение и расширение аорты, гемодинамически незначимые клапанные пороки сердца, ФМР. При этом было установлено, что наиболее высокая частота встречаемости вышеперечисленных ЭхоКГ-изменений субклинического характера имела место у больных РА в сочетании с ИБС (II группа).

Среди клинически манифестных ЭхоКГ-х симптомов отдельно нами так же, как и другими исследователями [54,82,93,127,154] были выделены экссудативный перикардит и гемодинамически значимые пороки митрального и аортального клапанов сердца, которые были идентифицированы у пациентов I группы - у 7 (22,5%) и 2 (6,4%), во II группе - у 16 (48,6%) и 5 (15,2%) в III группе - у 2 (5,9%) и 2 (5,9%) обследованных соответственно. Сходные результаты ранее были верифицированы в работах других современных исследователей [82,93,127]

По данным современных исследователей постепенное формирование сферической модели ЛОС является предиктором или ранним субклиническим признаком поражения миокарда и прогностически неблагоприятным фоном и/или пусковым звеном для развития фатальных ССО как коронарогенного, так и некоронарогенного характера [54,127,154,235]. В этом аспекте нами у обследованных больных II и III групп было установлено, что патологические сдвиги структурно-геометрических параметров ЛОС характеризуются в первую очередь постепенным изменением формы левых отделов сердца в сферическую.

Данное положение подтверждается статистически значимым ростом при сопоставлении с контролем таких показателей, как ИСЛЖ и ИСЛП. Кроме того, у пациентов II и III групп нами так же, как и другими исследователями [46,82,93,154] была выявлена тесная положительная корреляционная взаимосвязь между ИСЛЖ и титром АЦЦП ($r=0,48$; $p < 0,01$ и $r=0,52$; $p < 0,01$ соответственно) и концентрацией СРБ ($r=0,38$; $p < 0,05$ и $r=0,42$; $p < 0,01$ соответственно). Это позволяет предположить, что высокий титр АЦЦП и уровень СРБ являются факторами прогрессирования сферизации ЛОС.

Всесторонний сравнительный анализ и оценка структурно-функциональных параметров ЛОС у больных активным РА с ИБС (II группа) свидетельствует о том, что пациенты, страдающие одновременно РА и ИБС, по линейным и объемным характеристикам ЛОС, по ЭхоКГ-признакам ГЛЖ, и в целом по структурной особенности ремоделирования ЛОС, имеют большое сходство с пациентами, имеющими изолированную ИБС. Однако, несмотря на это, наиболее ярко выраженные патологические сдвиги изучаемых параметров, отражающих структурно-геометрическое состояние ЛОС нами так же, как и другими авторами [34,82,93,154,170], были верифицированы у больных РА с ИБС, что является подтверждением того, что хроническое воспаление и "РА-обусловленные" ФР в значительной степени усугубляют тяжесть патогенетических механизмов, прежде всего некоронарогенного характера, участвующих в структурно-функциональном ремоделировании ЛОС.

Согласно многочисленными данным, представленным в литературе последних лет, ГЛЖ рассматривается как мощный самостоятельный ФР, который во многом определяет характер прогрессирования сердечно-сосудистого континуума и, что не менее важно, многократно увеличивает вероятность развития как фатальных, так и нефатальных ССО [38,40,45,65,179,235]. В целом в исследованиях и литературных обзорах, опубликованных в последние годы, формировалось отчетливое понимание о неоднородности ГЛЖ как в этиопатогенетических механизмах, так и в

прогностической значимости последнего в оценке суммарного КВР [38,45,65,179].

В этой связи качественная оценка структурно-функционального состояния ЛОС, независимо от заболевания, которое формирует ремоделирование ЛОС, согласно современным рекомендациям, помимо верификации наличия ГЛЖ диктует необходимость, с одной стороны, определения различных вариантов ГЛЖ (концентрическая или эксцентрическая), а с другой, - идентификации отдельных типов ремоделирования ЛОС.

В нашем исследовании нормальная геометрия ЛОС в I группе больных наблюдалась в 50,9% случаев, во II группе больных – в 3,04% случаев, а в III группе больных – в 8,8% случаев. У больных I и III групп наиболее часто наблюдались изменения со стороны геометрии левых отделов сердца с формированием ГЛЖ по концентрическому варианту (в 28,9% и 47,1% случаев соответственно), тогда как у пациентов II группы ремоделирование ЛОС носило эксцентрический характер (у 51,5% обследованных пациентов) – то есть наблюдался прогностически более неблагоприятный тип ремоделирования ЛОС [40,54,65,127,179].

Далее у обследованных больных I, II и III групп проводился сравнительный анализ и оценка состояния систолодиастолической функции левого желудочка. Полученные в этом плане результаты показали, что в первой группе больных расстройства систолической функции ЛЖ - СДЛЖ наблюдались реже (лишь у 6,4% больных), а во второй и третьей группах они наблюдались значительно чаще – соответственно в 38,6% и 29,4% случаев. У больных II и III групп с наличием СДЛЖ, наряду с присутствием характерных клинических симптомов (сердцебиение, инспираторная одышка, эпизоды сердечной астмы по ночам, периферические отёки, застойные хрипы) ФВ ЛЖ не превышала 45%.

Высокая частота встречаемости субклинических КВН у больных активным РА предопределяет необходимость поиска ФР этих нарушений с целью их ранней диагностики и профилактики ССО. По нашим данным и по результатам, представленным в литературе последних лет, у пациентов с высокоактивными

формами РА, особенно в сочетании с АГ и ИБС наблюдается высокая распространенность бессимптомной ДДЛЖ (у %? обследованных больных) [46,93,127,144,154].

В связи с вышеизложенным нами в заключительной части анализа и оценки структурно-функциональных особенностей ЛОС у больных I, II и III групп с целью выявления отличительных особенностей нарушения диастолического спектра ЛЖ были всесторонне проанализированы и оценены параметры, характеризующие состояние ТМДП.

Результаты, полученные при анализе и оценке общепринятых параметров, отражающих состояние трансмитрального диастолического спектра ЛЖ у пациентов I группы согласуются с данными других исследователей [46,93,127,154] и свидетельствуют о наличии расстройств со стороны активного расслабления сердечной мышцы левого желудочка - показатели ВИР оказались достоверно выше таковых значений в группе контроля ($P < 0.001$), а показатели скорости E оказались ниже ($P < 0.05$). Выявленные изменения основных показателей ТМДП у пациентов с РА без сопутствующей ИБС (I группа) и их статистически значимые различия от таковых в контрольной группе, свидетельствуют о наличии у них диастолической дисфункции левого желудочка по I типу - "замедленного расслабления". Полученные нами результаты согласуются с литературными данными.

Все больные II группы в зависимости от типа нарушения трансмитрального диастолического спектра ЛЖ – типа ДДЛЖ были распределены на три подгруппы: II-а (n=13) с аномальной релаксацией («замедленной релаксацией») ЛЖ, II-б (n=12) – с псевдонормальным типом ДДЛЖ, II-в (n=8) – с рестриктивным типом ДДЛЖ.

Полученные нами результаты при анализе и оценке параметров, характеризующих состояние ТМДП у больных II группы (РА с ИБС) и данные литературы [34,82,93,170], свидетельствуют о том, что все эти параметры претерпевают сложные и взаимосвязанные изменения. Эти изменения, с одной стороны, отражают степень углубления диастолических нарушений, а с другой,

- характер гемодинамических компенсаторных реакций, прежде всего дальнейшего роста давления в ЛП и КДД ЛЖ. В итоге указанные изменения приводят к формированию различных типов ДДЛЖ: «замедленной релаксации», псевдонормального и рестриктивного типов.

Согласно литературным данным, при сочетании ревматоидного артрита с ИБС в несколько раз возрастает тяжесть факторов, которые влияют на ремоделирование левых отделов сердца [34,82,93,154,170]. Согласно полученным нами результатам исследования, у пациентов с РА в сочетании с ИБС (I группа больных), изменения со стороны основных показателей ТМДП были более выраженными, чем во II группе больных, и способствовали формированию различных типов ДДЛЖ: «замедленной релаксации» (у 39,4%), "псевдонормального" (у 36,3%) и «рестриктивного» (у 24,2% обследованных). Наши результаты подтверждают данные других исследователей [12,17,25], указывающих на тот факт, что ДДЛЖ у пациентов с РА и сопутствующей ИБС является одним из ключевых факторов в развитии ХСН, о чем свидетельствует высокая зависимость частоты выявления ХСН от типа ДДЛЖ – увеличение частоты встречаемости клинических симптомов ХСН параллельно с нарастанием тяжести ДДЛЖ.

При исследовании морфофункциональных параметров левых отделов сердца у пациентов I и II групп, мы установили наличие прямой корреляционной связи между некоторыми показателями наличия воспалительного процесса (ИЛ-6, С-реактивный белок) и основными параметрами функциональной деятельности левых отделов сердца, такими как относительная толщина стенок ЛЖ ($r=0.48$; $P<0,01$ и $r=0.36$; $P<0,05$ соответственно), толщина задней стенки ЛЖ ($r=0.54$; $P<0,01$ и $r=0.44$; $P<0,01$), время изоволюмического расслабления ЛЖ ($r=0.42$; $P<0,01$ и $r=0.38$; $P<0,01$), что согласуется с результатами других авторов [54,82,93,127]. Эти данные могут свидетельствовать о влиянии хронического воспалительного процесса на ремоделирование левых отделов сердца у больных с активным РА в сочетании и без ИБС. Полученные нами результаты и данные литературы показывают, что на изменение геометрии левых отделов сердца и

развитие диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ревматоидным артритом и сопутствующей ИБС может оказывать влияние постоянное применение нестероидных противовоспалительных и кортикостероидных препаратов, наличие аутоиммунной анемии, функциональной митральной регургитации и адгезивного перикардита. Установлено, что вышеперечисленные факторы оказывают неблагоприятное влияние на состояние внутрисердечной гемодинамики (в виде повышения пред- и постнагрузки), а также на саму сердечную мышцу [28,44,46,62,93,154].

В целом полученные нами результаты, как и у других исследователей [82,93,154,205,275], показали, что кумулятивный эффект и сложное взаимовлияние как традиционных, так и РА-обусловленных факторов риска развития коронарогенных ССО, хронического иммуновоспалительного процесса и постоянное присутствие негативного влияния противовоспалительной терапии на состояние КВС, определяют мультифакторный генез как ДДЛЖ, так и других детерминантов структурно-функциональной перестройки сонных и коронарных артерий (в рамках раннего развития и быстрого прогрессирования АС), а также ЛОС у пациентов с активным развернутым РА в сочетании с ИБС.

Таким образом, у больных РА в сочетании с ИБС наиболее ранним и чувствительным маркером функциональной недостаточности миокарда левого желудочка и одной из причин развития ХСН является диастолическая дисфункция левого желудочка. Можно предположить, что при сочетании РА и ИБС формируется так называемый порочный круг, в котором взаимоусугубляющее влияние друг на друга оказывают процессы аутоиммунного воспаления и процессы ремоделирования левых отделов сердца, что приводит к прогрессированию ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее отличительными чертами патологической активации иммунного ответа у больных активным РА в сочетании с ИБС является наличие статистически достоверного ($p < 0,05-0,01$) увеличения концентрации как ФНО-а и ИЛ-6, так и содержания в периферической крови субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+) со значительным ростом иммунорегуляторного индекса супрессии (CD4+/CD8+), процентного содержания В-лимфоцитов (CD20+), а также повышение содержания основных классов иммуноглобулинов - IgA, IgM, IgG) по сравнению с данными контрольной группы [2-А, 22-А, 20-А].

2. Наличие висцеральных проявлений РА, постоянное присутствие хронического болевого синдрома и гиподинамии, связанные с активным суставным синдромом, а также приемом НПВП (практически в постоянном режиме) и других анальгетиков, являются факторами, которые, по всей вероятности, объясняют латентное и атипичное течение ИБС у больных с активными формами РА. Высокая распространенность (34,2%) атипичных симптомов ИБС (стенокардии), эпизодов безболевой ишемии миокарда (72,7%) и транзиторных нарушений ритма и проводимости сердца (37,8%) по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с активным РА и их тесной ассоциативной взаимосвязи, приобретает высокую рейтинговую значимость в ранней диагностике ИБС у пациентов с активным развернутым РА [2-А, 3-А, 7-А, 22-А,].

3. В раннем и ускоренном прогрессировании атеросклероза и коронарогенных ССО у пациентов с активным РА ключевую роль играет кумулятивный эффект и взаимоусиливающее влияние как традиционных, так и "РА-ассоциированных" ФР. При этом идентифицированные "РА-ассоциированные" ФР, такие как активность и наличие висцеральных проявлений заболевания, а также постоянное присутствие кардиоваскулярной токсичности противовоспалительных препаратов (прежде всего НПВП и

глюкокортикоидов) в значительной степени отрицательно модифицируют состояние традиционных ФР, что с одной стороны, подтверждает существенный вклад "РА-ассоциированных" ФР в реализации «атерогенных эффектов» традиционных ФР, а с другой, - способствуют формированию ряда общих – «коморбидных» патогенетических механизмов [4-А, 8-А, 9-А, 12-А, 20-А, 21-А].

4. Пациенты с высокоактивными формами РА, особенно в сочетании с ИБС демонстрируют формирование дислипидемии атерогенной направленности и активации коагуляционного гемостаза. При этом выявленные прямые корреляционные взаимосвязи, с одной стороны, между уровнем ФНО-а и ОХС ($r=0,34$; $p<0,01$) и уровнем СРБ и КА ($r=0,36$; $p<0,01$), а с другой, - между СРБ, фибриногеном и РФМК (соответственно: $r=0,074$; $r=0,036$); СОЭ и РФМК ($r=0,23$) и отрицательной корреляции между СРБ и значением АЧТВ ($r= - 0,26$) свидетельствуют о том, что активность иммунновоспалительного процесса при РА играет важную роль в формировании проатерогенного профиля липидного обмена и активации коагуляционного гемостаза, что в свою очередь еще больше актуализирует проблему коморбидности РА и ИБС. Другим самостоятельным фактором, который вносит существенный вклад в нарушении липидного обмена атерогенной направленности у больных активными и тяжелыми формами РА является длительный и бесконтрольный прием ГК (особенно в больших кумулятивных дозах) [2-А, 4-А, 6-А, 9-А, 20-А].

5. Идентифицированные у пациентов с активным РА, особенно в сочетании с ИБС, многочисленные субклинические и клинические симптомы, такие как: увеличение толщины комплекса интима-медиа и индекса жёсткости В сонных артерий, наличие АТБ, многососудистый характер поражения коронарных артерий, наличие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, сферизация ЛОС, гемодинамически незначимые клапанные пороки сердца. свидетельствуют о системном характере структурно-функциональной перестройки кардиоваскулярной системы. У больных активным РА в сочетании с ИБС формируется своеобразный порочный круг – «коморбидный патогенез» в котором, с одной стороны, четко прослеживается постоянное присутствие

иммуновоспалительных реакций и присоединение ИБС, а с другой, - в значительной степени усугубляется тяжесть патогенетических механизмов ремоделирования ЛОС, что в итоге определяет характер течения кардиоваскулярного континуума у больных данной коморбидности [1-А, 5-А, 8-А, 10-А, 13-А, 15-А, 18-А, 19-А].

6. Присутствие статистически значимых корреляционных взаимосвязей ($P < 0.05-0,01$) между маркерами воспаления (ФНО-а, ИЛ-6, СОЭ, СРБ) и отдельных морфофункциональных параметров сонных артерий и ЛОС свидетельствует о том, что у пациентов с активными формами РА хронический иммуновоспалительный процесс имеет постоянное и активное участие в негативной модификации традиционных ФР и структурно-функционального ремоделирования кардиоваскулярной системы в целом [1-А, 5-А, 13-А, 15-А, 17-А, 20-А].

.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

- 1) Латентность, скудность и атипичность клинических симптомов ИБС у больных РА диктует необходимость, с одной стороны, активного и целенаправленного их поиска, а с другой, - широкое применение таких инструментальных методов диагностики как велоэргометрии, Холтеровского мониторирования ЭКГ и коронароангиографии, которые имеют высокую рейтинговую значимость в ранней диагностике ИБС.
- 2) Адекватная оценка и реалистическая стратификация уровня суммарного кардиоваскулярного риска, направленная на идентификацию пациентов высокого риска среди больных активным и развернутым РА, наряду со спектральным анализом и оценкой распространенности традиционных ФР (в рамках шкалы SCOR) требует активного поиска, спектрального анализа и мониторинга, так называемых «РА-обусловленных факторов риска» (в рамках шкалы SCOR/EULAR, 2010 г.).
- 3) Широкий спектр и высокая распространенность субклинических и клинически манифестных симптомов, наличие которых свидетельствуют о патологическом структурно-функциональном ремоделировании сердечно-сосудистой системы у больных высокоактивными формами РА, особенно в сочетании с ИБС требует постоянного мониторинга состояния кардиоваскулярной системы с применением современных методов диагностики: дуплексного сканирования сонных артерий, ЭхоКГ и коронароангиографии.
- 4) Мониторинг параметров липидного спектра крови и коагуляционного гемостаза, а также содержания СРБ и отдельных провоспалительных цитокинов (ФНО-а и ИЛ-6) у больных активным РА в сочетании с ИБС позволяет, с одной стороны, улучшить возможности ранней диагностики коронарогенных ССО, а с другой, - осуществить целенаправленную коррекцию лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение кардиоваскулярного риска у пациентов данной коморбидности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список использованных источников

1. Абрамова О.Б. Особенности ремоделирования левого желудочка при инфаркте миокарда после первичной коронарной ангиопластики [Текст] / О.Б. Абрамова // Медицинский оппонент. – 2018. - № 1 (1). – С. 64-69.
2. Авдеева А.С. Европейский конгресс ревматологов (Рим, 10–13 июня 2015 г.) – проблемы ревматоидного артрита [Текст] / А.С. Авдеева, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53 (6). – С. 661-670.
3. Анализ иммуно-биохимических маркеров в развитии рестеноза после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией [Текст]/А.А. Семенихина [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI Веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 626-635.
4. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения [Текст] / М.А. Борисова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №90 (5). – С. 44-49.
5. Алехин М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса [Текст] / М. Н. Алехин, А. М. Гришин, О. А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 40-45.
6. Аршинов А.В. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции [Текст] / А.В. Аршинов, Н.Ю. Левшин, И.Г. Маслова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С. 304-310.
7. Аршин Е.В. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертонией с ревматоидным артритом [Текст] / Е.В. Аршин, В.В. Щёктова // Российский кардиологический журнал. - 2009. - №3 (53). - С. 32-37.
8. Афанасьев И.А. Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом: безопасность лечения [Текст] / И.А. Афанасьев, Н.М. Никитина, А.П. Ребров // Практическая медицина. – 2015. – № 3-2 (88). – С. 135-138.

9. Афолина А.Ю. Десквамационный апоптоз (ANOIKIS) эндотелиальных клеток и распространенность атеросклероза артерий у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / А.Ю. Афолина, А.М. Литвияков // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 39-41.
10. Балабанова Р.М. Ревматологической службы России 90 лет: от кабинетов борьбе с ревматизмом до центров генно-инженерной терапии [Текст] / Р.М. Балабанова // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.21-25.
11. Балахонова Т.В. Ультразвуковые методы исследования сосудов [Текст] / Т.В. Балахонова, О.Ю. Атьков // В кн. Андриященко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 139-147.
12. Баринов Э. Ф. Возможности управления ранним этапом воспаления и тромбообразования при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / Э. Ф. Баринов // Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 56-61.
13. Безболева ишемия миокарда у больных ревматоидным артритом [Текст] / Р.И. Стрюк [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. - №5. - С. 16-20.
14. Безболева ишемия миокарда (патогенез, диагностика, лечение, прогноз) [Текст] / А.И. Абдурахманова [и др.] // Практическая медицина. – 2011. - № 52. – С. 9-13.
15. Безболева ишемия миокарда как вариант клинического течения ишемической болезни сердца [Текст] / Р.А. Галяви [и др.] // Вестник современной клинической медицины – 2011. – Т.4, № 2. – С.8-10.
16. Безболева ишемия миокарда при неблагоприятной кластеризации факторов риска: состояние коронарного кровотока и некоторые особенности структурно-функционального состояния миокарда [Текст] / И.В. Патеюк [и др.] // Медицинский журнал – 2012 - №4. – С. 76-78.
17. Биомаркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий / Т.Э. Владимирская [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2017. - №12. – С. 28-32.
18. Бокерия Л. А. Внезапная сердечная смерть [Текст] / Л.А. Бокерия [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЕОТАР–Медиа, 2013 – 272 с.

19. Борисенко В.Г. Реакции миокарда на ишемию [Текст] / В.Г. Борисенко, Е.А. Губарева, А.Х. Каде // Терапевтический архив. – 2010. - № 3. – С. 64-67.
20. Васюк Ю.А. Эхокардиография [Текст] / Ю.А. Васюк, П.В. Крикунов, Е.Л. Школьник // В кн. Андриющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 106-139.
21. Взаимосвязь клинических и структурно-функциональных характеристик миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, перенесших стентирование коронарных артерий [Текст] / Д.В. Дедов [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2017. - №5 – С. 59 – 66.
22. Взаимосвязь уровня и фенотипа FOXP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем острофазовых показателей у пациентов с ранним ревматоидным артритом [Текст] / А.С. Авдеева [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 8-11.
23. Владимирская Т.Э. Роль апоптоза кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда при ишемической болезни сердца [Текст] / Т.Э. Владимирская, И.А. Швед // Здоровоохранение (Республика Белоруссии). – 2015. - № 10 (20). С. 32-35.
24. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные [Текст] / Е.В. Супоницкая [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №1. – С.78-83.
25. 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.
26. Влияние сахарного диабета 2–го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / И.Н. Ворожцова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, №1. – С. 14-20.
27. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом [Текст] /

- Л.А. Князева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.286-292.
28. Влияние противоревматической терапии на уровень N – терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом [Текст] / И.Г. Кириллова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.328-332.
29. Влияние терапии лизиноприлом на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / О.Л. Саркисова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2017. - № 1. С. 24-28.
30. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом [Текст] / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.173-183.
31. Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система [Текст] / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский // М.: Изд-во «МЕДпресс-информ», 2011. – 895 с.
32. Волкова М.В. Ассоциация клинического фенотипа и профиля аутоантител при ревматоидном артрите [Текст] / М.В. Волкова, Е.В. Кундер // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.26-27.
33. Выраженность тревоги и депрессии у женщин с ревматоидным артритом в зависимости наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска и характера болевого синдрома [Текст] / Е.В. Егорова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.36-37.
34. Ганиева Ж.А. Цитокиновый профиль и уровень сывороточного эндотелина у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук [Текст] / Ж.А. Ганиева // Махачкала. – 2014. – 137 с.
35. Герасимова Е.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе [Текст] / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.486-493.

36. 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.
37. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита [Текст] / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. –552 с.
38. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса [Текст] / О.Д. Остроумова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №9. - С.77-88.
39. 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.
40. Григорян С.В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий [Текст] / С.В. Григорян, Л.Г. Азарпетян, К.Г. Адамян // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №9. - С. 71-76.
41. 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.
42. Гуревич М.А. Отдельные сложно диагностируемые формы ишемической болезни сердца (безболевая ишемия миокарда, синдром х, гибернирующий и оглушенный миокард, острый коронарный синдром) [Текст] / М.А. Гуревич, Л.В. Архипова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 28 (291). – С. 6-13.
43. Давыдова А.В. Толщина эпикардиальной жировой ткани как предиктор кардиоваскулярного риска [Текст] / А.В. Давыдова, В.С. Никифорова, Ю.Ш. Халимов // CONSILUM MEDICUM. – 2018. – Том 20, №. 10. – С. 91-95.
44. Дворецкий Л.И. Кардиологический больной с анемией [Текст] / С.Л. Дворецкий, Н.В. Дятлов // Фарматека. – 2013. - № 6 (259). – С. 22-31.
45. Дземешкевич С.Л. Синдром левожелудочковой гипертрофии [Текст] / С.Л. Дземешкевич, Ю.В. Фролова // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №9. - С. 6-10.

46. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии [Текст] / И.Г. Кириллова [и др.] // Терапевтический архив. - 2015. - № 5. - С. 17-22.
47. Динамика эффективности терапии ритуксимабом по критериям EULAR у мужчин с ревматоидным артритом по результатам четырехлетнего наблюдения / [Текст] / М.В. Королева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.47-48.
48. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» [Текст] / Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (2). – С.164-170.
49. Долгосрочная безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML 28124) [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.280-285.
50. Джураев Ш.М. Оценка эффективности коронарного стентирования у больных с постинфарктным кардиосклерозом с безболевогой формой ишемии миокарда: автореф. дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / Ш.М. Джураев // Душанбе. -2005. - с. 23.
51. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Российский кардиологический журнал. – 2017. - №6. С. 84-86.
52. Европейский конгресс ревматологов (Париж, 11–14 июня 2014 г.) – проблемы ревматоидного артрита [Текст] / А.С. Авдеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №6(52). – С.689-696.
53. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. [Текст] / Р.М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.15-21.

54. Закирова Н.Э. Роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца [Текст] / Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. №10 (5). - С. 488-494.
55. Зинчук И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита [Текст] / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №3(52). – С.331-335.
56. Значимость терапии статинами пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Д.А. Герасимова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 97-99.
57. Иванова Е. А. Эффективность применения тредмила у больных с ОИМ и стентированием коронарных артерий в период реабилитации [Текст] / Е.А. Иванова, И.В. Гриднева // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5, № 1 – С. 603-605.
58. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (ацеллбия. «биокад») у больных ревматоидным артритом [Текст] / А.С. Авдеёва [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56(5). – С.556-563.
59. Каратеёв А.Е. Дестабилизации артериальной гипертензии как осложнении терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [Текст] / А.Е. Каратеёв // Современная ревматология. – 2018. - № 12 (2). – С. 64-72.
60. Каратеёв А.Е. Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? [Текст] / А.Е. Каратеёв, Д.С. Зубков // Современная ревматология. – 2018. - №12 (1). – С. 85-92.
61. Каратеёв Д.Е. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеёв, Е.Л. Лучихина // Медицинский совет. - 2017. - №17. - С. 92-101.
62. Каратеёв А.Е. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы

- 2 устарело [Текст] / А.Е. Каратеёв, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – 55(2). – С. 218-223.
63. Кардиоваскулярный риск и динамика липидного профиля у пациентов ревматоидным артритом, получающих терапию тоцилизумабом [Текст] / Е.В. Герасимова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 99-101.
64. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) [Текст] / Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №4. – С. 381-386.
65. Клинико-функциональная оценка электрической нестабильности сердца при диастолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС [Текст] / И.П. Татарченко [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – №5. – С. 34-38.
66. Князева Л.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией [Текст] / Л.А. Князева, Е.Б. Комарова, Н.Г. Блудова // Современная ревматология. – 2017. – №4. – С. 25-29.
67. Кондратьева Л.В. Метаболический синдром при ревматоидном артрите [Текст] / Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №3. – С. 302-312.
68. Костарева А.А. Современные методики и подходы в молекулярно-генетической диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / А.А. Костарева // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. – М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. – С. 48-56.
69. Костюкевич М.В. Роль аутоантител к α_1 – адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. – 2016. – Том 56, № 12. – С. 82-91.
70. Котовская М.А. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии [Текст] / М.А. Котовская, Н.Ю. Никишина, Ю.А. Олюнин // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56(1). – С. 99-106

71. Коморбидность при ревматоидном артрите [Текст] / Т.А. Панафидина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №3(52). – С.283-289.
72. Кулешова Е.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца [Текст] / Е.В. Кулешова, А.В. Панов // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 408-423.
73. Лиля А.М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации [Текст] / А.М. Лиля, Р.О. Древаль, В.В. Шапицын //// Современная ревматология. - 2018. - №12 (3). - С. 112-123.
74. Лиля А.М. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительными заболеваниями: актуальные вопросы и пути их решения – что может предложить современная медицина? [Текст] / А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2018. – № 1. – С. 93-100.
75. Леонова Е.А. Особенности развития и течения безболевого ишемии миокарда у больных ревматоидным артритом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / Е.А. Леонова. - М.: -2005. - 24 с.
76. Лупанов В.П. Современная инструментальная диагностика ишемической болезни сердца у женщин и её прогностическое значение [Текст] / В.П. Лупанов // CONSILIUM MEDICUM. - 2018. – Том 20, №1. – С. 27-32.
77. Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита [Текст] / Ю.Н. Майорова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – №1. Публикация 2-100.
78. Мамедов М. Н. Оценка взаимосвязи риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [Текст] / М.Н. Мамедов, М. Н. Корнева, О. Ш. Ойноктинова// Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 46-51.
79. Мамедов М. Н. Новости Европейского конгресса кардиологов 2016 года [Текст] /М.Н. Мамедов, С.Г. Канорский // Кардиология. – 2016. – Том 56, № 12. – С. 80-81.

80. Маркеры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана [Текст] / О.И. Афанасьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. -2018. - №8. - С.17-23.
81. Махмудов Х.Р. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита [Текст] / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны. – 2015. – № 4 (65). –С. 126-132.
82. 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.
83. Мацкеплишвили С.Т. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии [Текст] / С.Т. Мацкеплишвили // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 95-106.
84. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита [Текст] / В.И. Мазуров // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56(1). - С. 152-156.
85. Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против [Текст] / Е.В. Юрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –№56 (5). – С.655-660.
86. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита [Текст] / Е.В. Юрова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. - №12 (3). – С. 98-102.
87. Митьковская Н.П. Воспаление и кардиоваскулярный риск у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Т.В. Ильина // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 224-226.
88. Митьковская Н.П. Безболевая ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение [Текст] / Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк // Медицинский журнал. – 2007. №4. С. 12-15.

89. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА) [Текст] / И.А. Гусева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.5-9.
90. Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита [Текст] / Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. - № 56(3). – С. 356-362.
91. Муравьев Ю.В. Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом [Текст] / Ю.В. Муравьев, Л.А. Муравьева // Современная ревматология. – 2018. – №12 (3). – С.120-123.
92. Мясоедова Е.Е. Роль традиционных факторов риска, хронического аутоиммунного воспаления и фармакотерапии в развитии кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите [Текст] / Е.Е. Мясоедова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2013. - № 1. С. 57-64.
93. Мясоедова Е.Е. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом: ранняя диагностика нарушений и их прогностическое значение: автореф. дисс. ... канд. доктр. наук [Текст] / Е.Е. Мясоедова - М.: -2011. - 42 с.
94. 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.
95. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - № 55 (3). – С. 277-294.
96. Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях [Текст] / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 3-10.

97. Насонов Е.Л. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии [Текст] / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Терапевтический архив. – 2017. - №5. – С. 4-12.
98. 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.
99. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(2). – С. 138-150.
100. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии [Текст] / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55 (5). – С. 465-473.
101. Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.5-9.
102. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №4. – С.421-433.
103. Насонов Е.Л. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований [Текст] / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №3. – С.230-237.
104. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность [Текст] / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеёв, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С.4-9.
105. Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56 (5). – С. 539-555.
106. Незнанов Н.Г. Психологические и психиатрические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Н.Г. Незнанов, С.Н. Козлова, А.В.

Андрющенко // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 748-776.

107. Никитина Н.М. Коморбидность у больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №2. – С.149-154.

108. Никишина И.П. генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита: от клинических исследований к клинической практике [Текст] / И.П. Никишина // // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.47-54.

109. Нифонтов Е.М. Неинвазивные методы исследования в кардиологии [Текст] / Е.М. Нифонтов // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 57-89.

110. Новикова Д.С. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные) [Текст] / Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №1. – С. 24-31.

111. Ногаева М.Г. Влияние обучения навыкам самоконтроля на эффективность лечения больных ревматоидным артритом [Текст] / М.Г. Ногаева // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56 (5). – С. 581-585.

112. Олюнин Ю.А. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2018. – №1. – С.66-72.

113. 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.

114. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / С.В. Недогода [и др.] // Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 5-11.

115. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом получающих глюкокортикоиды [Текст] / И.С. Дыдыкина [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С.50-57.
116. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения [Текст] / Н.М. Никитина [и др.] // Современная ревматология. – 2015. – №1. – С.39-43.
117. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита [Текст] / А.С. Авдеёва [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.423-428.
118. Осмак Г.Ж. Совместное влияние генетических факторов, возраста и курения на риск развития инфаркта миокарда [Текст] / Г.Ж. Осмак // Кардиология. – 2016. – Том 56, № 12. – С. 5-10.
119. Особенности гомеостаза FOXP3 регуляторных Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ранним ревматоидным артритом [Текст] / А.С. Авдеёва [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.5-6.
120. Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Демидова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.316-320.
121. Пальгужева А.Ю. Состояние магистральных артерий при ревматоидном артрите [Текст] / А.Ю. Пальгужева, А.М. Литвяков // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 272-274.
122. 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.
123. Патогенетические аспекты нарушений липидного обмена при ювенильном ревматоидном артрите [Текст] / Л.И. Омельченко [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 251-257.
124. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение

- 12 месяцев [Текст] / Д.Е. Каратеёв [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52(6). – С. 607–614.
125. Петров А.В. Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином [Текст] / А.В. Петров, А.А. Звяева, Н.В. Матвеёва // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (3). – С.299-303.
126. Показатели суточного мониторирования электрокардиограммы у пациентов с безболевым ишемией миокарда и метаболическим синдромом [Текст] / И.В. Патеюк [и др.] // «Кардиологические чтения - 2016». Материалы 1-ой научно – практической очно – заочной конференции студентов и молодых ученых. – 2016 – С. 138-143.
127. Полякова С.А. Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом [Текст] / С.А. Полякова, Т.А. Раскина // Современная ревматология. - 2013. - № 1. - С. 41-46.
128. 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.
129. Попкова Т.В. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы [Текст] / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(3). – С. 272-279.
130. Предикторы перехода доклинической диастолической дисфункции левого желудочка в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / К.Г. Адамян [и др.] // Кардиология. – 2017. – Том 57, № 2. – С. 34-39.
131. Предикторы рестеноза коронарных артерий после их стентирования у женщин с ожирением [Текст] / Н.Г. Веселовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №9. - С. 37-42.

132. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) [Текст] / Д.Е. Каратеёв [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.1-13.
133. Прогностическое значение безболевого ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Н.В. Дроботя [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. - №2 (56). – С 177-178.
134. Прогрессия атеросклероза как причина рецидива стенокардии у пациента с ишемической болезнью сердца в первый год после ангиопластики и стентирования коронарных артерий [Текст] / Е.Б. Молохоев [и др.] // Cardio Соматика. -2018– Т. 9, № 3. С. 30-33.
135. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» [Текст] / Е.В. Удачкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.449-455
136. Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите [Текст] / Л.И. Князева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 2. – С.63-67.
137. Ревматоидный артрит: вопросы распространенности, классификации, диагностики и ведения больных [Текст] / А.В. Гордеёв [и др.] // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.72-77.
138. Ревматология: российские клинические рекомендации [Текст] / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова // Издательская группа «Геотар – Медиа». – 2019. – 461 с.
139. Ревматология: национальное руководство [Текст] / Е.Л. Насонов [и др.]: под ред. Е.Л. Насонова, – М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2010. – 714с.
140. Ревматология: стандарты медицинской помощи [Текст] / А.С. Дементьев [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2018. – 512с.
141. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное)

- эпидемиологическое исследование (RAISER) [Текст] / О.М.Фоломеёва [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №1. – С.50-60.
142. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования «РЕМАРКА» [Текст] / Т.В. Коротаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №5. – С. 22-29.
143. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия» [Текст] / И.В. Никитинская [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С.310-315.
144. Связь показателей реактивности плечевой артерии с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.Е. Мясоедова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2012. - № 53 (4). - С. 24-27.
145. Сердечно-сосудистые факторы риска у больных ревматоидным артритом [Текст] / Т.В. Кропотина [и др.] // Современные проблемы ревматологии. - 2013. - Т.5. - № 5. - С. 69-78.
146. Сердечно – сосудистая система у женщин с безболевым ишемией миокарда в постменопаузальном периоде [Текст] / И.В. Патеюк [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 112-116.
147. Синеглазова А.В. Состояние коронарных артерий и детерминанты коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите [Текст] / А.В. Синеглазова // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2012. - № 4. - С. 10-14.
148. Синеглазова А.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи атеросклероза коронарных, брахицефальных артерий, снижения минеральной плотности костной ткани и их факторов риска у женщин больных ревматоидным артритом: дисс. ... доктора медицинских наук [Текст] / Южно-Уральский государственный медицинский университет. - Челябинск, 2013. – 234 с.
149. Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность [Текст] / М.Ю. Ситникова // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 691-711.

150. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и подтвержденными сердечно - сосудистыми заболеваниями [Текст] / Е.В. Шляхто [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №9. - С. 58-64.
151. Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита [Текст] / Е.В. Федоренко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №2. – С.162-168.
152. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями [Текст] / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. -№ 90 (5). С. 30-37.
153. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) [Текст] / Т.В. Коротаяева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.34-38.
154. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом: связь с клинико-иммунологическими особенностями заболевания и артериальной гипертензией) [Текст] / Д.А. Халилова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 51 (1). - С. 21-27.
155. Струтынский А.В. Клинические и лабораторные методы диагностики в кардиологии [Текст] / А.В. Струтынский // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 25-47.
156. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом [Текст] / Е.В. Герасимова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 5 . – С. 26-31.
157. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и влияние на них ингибитора рецепторов интерлейкина-6 [Текст] / Е.В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2).. – С.28-29.
158. Тяжелый вариант течения ревматоидного артрита [Текст] / Н.В. Чичасова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. - №7. – С.488-490.

159. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии [Текст] / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С.439-448.
160. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.В. Герасимова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2017. - № 56 (6). - С. 628-633.
161. Факторы риска и прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом [Текст] / Т.В. Кропотина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - №3. - С. 72-76.
162. Факторы риска субклинического атеросклероза у женщин с ожирением [Текст] / Н.Н. Шенкова [и др.] // Cardio Соматика. – 2017. - № 2. С. 44-50. (МС+Восп)
163. Федосеев В.Ф. Исследование когнитивных функций у пациентов, страдающих ревматоидным артритом [Текст] / В.Ф. Федосеев, Е.А. Грунина // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 352-353.
164. 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.
165. Функциональное состояние левого желудочка у пациентов с безболевым ишемией миокарда и метаболическим синдромом [Текст] / И.В. Патеюк [и др.] // Кардиология в Беларуси – 2012. № 6. С. 58-66.
166. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при системной склеродермии и их связь со структурными изменениями сердца [Текст] / Е.О. Саад [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 6 (54). - С. 687-692.

167. Трешкур Т.В. Холтеровское мониторирование в клинической практике [Текст] / Т.В. Трешкур, В.М. Тихоненко // В кн. Андриющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 89-95.
168. Труфанов Г.Е. Мультиспиральная и компьютерная и магнитно-резонансная томография сердца [Текст] / Г.Е. Труфанов // В кн. Андриющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 156-169.
169. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А.С. Ансельрод [и др.]: под ред. А.Л. Сыркина. - М. Изд. "МИА", 2016. - 202 с.
170. Храмов Н.А. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца при ревматоидном артрите [Текст] / Н.А. Храмов, Е.В. Трухина // Современная ревматология. - 2012. - №2. - С. 84-88.
171. Царёва Е.В. Комплексная оценка кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением и больных ревматоидным артритом: дис. ... канд.мед.наук [Текст] / РНИМУ им. Н.И.Пирогова. – Москва, 2015. – 119 с.
172. Цуманец И.О. Безболевая ишемия миокарда при разных формах ишемической болезни сердца [Текст] / И.О. Цуманец, О.С. Полянская // «Кардиологические чтения -2016». Материалы 1 – ой научно-практической очно-заочной конференции студентов и молодых ученых – 2016. С. 201-206.
173. Якушин С.С. Экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний в рязанском регионе [Текст] / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №9. - С. 31-36.
174. Чернявский М.А. Инвазивные методы диагностики / М.А. Чернявский // В кн. Андриющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 170-178.
175. Чичасова Н.В. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. [Текст] / Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология - 2018. - № 56(4). – С. 466-473.

176. Чичасова Н.В. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность к сероконверсии: фокус на абатацепт [Текст] / Н.В. Чичасова // Научно - практическая ревматология. – 2017. – №21 – С.79-86.
177. Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром [Текст] / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 373-391.
178. Шилкина Н.П. Факторы формирования суточного профиля артериального давления у больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, Э.В. Михайлов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.88-89.
179. Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Н.Э Звартау // В кн. Андрющенко А.В. [и др.]: под ред. Е.В. Шляхто. - М.: Изд. группа "ГЕОТАР-Медиа" 2019. - С. 373-391.
180. Экспрессия генов Dicer и Drosha в лейкоцитах периферической крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом [Текст] / И.Е. Малышева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №90 (5). – С. 72-75.
181. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования) [Текст] / Р.М. Балабанова [и др.] // Современная ревматология. – 2014. - №2. – С. 63-65.
182. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease [Text] / M.M. Kayumova [et al.] // Russ. J. Cardiol. – 2014. – V. 8. – P. 68-72. (in Russ.).
183. 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.
184. Ajeganova S. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations [Text] / S. Ajeganova, T. Huizinga // *The Adv Musculoskelet Dis.* - 2017. - V. 9 (10). - P. 249-262.

185. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review [Text] / E. Martin-Mola [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2016. - V. 36(8). - P. 1043-1063.
186. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [Text] / D.T. Felson [et al.] // *Arthr Rheum.* - 1995. - №38. - P.727-35.
187. Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs [Text] / C.P. Figueiredo [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V. 76. - P. 399-407.
188. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities Arthritis / A. Arida [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2017, Jun 1. - V. 56 (6). - P. 934-939.
189. Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation [Text] / S. Prabhu [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2015. - V. 58. - P. 152-167.
190. Baseline autoantibody profile in rheumatoid arthritis is associated with early treatment response but not long-term outcomes [Text] / E.C. De Moel [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2018. - V. 20 (1). - P. 33.
191. Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis [Text] / M.H. Buch // *Ann Rheum Dis.* - 2018, Mar 27.
192. Burmester G.R, Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017; 389(10086):2338-48.
193. Gender activity and social gradient in an open urban population: Gender differences [Text] / E.V. Akimova [et al.] // *Profilakticheskaya meditsina.* - 2017. - V. 4. - P. 31-37. (in Russ.).
194. Change in positive affect during outpatient cardiac rehabilitation predicts vital exhaustion in patients with coronary heart disease [Text] / S. Stauber [et al.] // *Behav Med.* - 2013. - V. 39 (4). - P. 122-128.

195. Cantagrel A. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified self-protein [Text] / A. Cantagrel, Y. Degboe // *Joint Bone Spain*. - 2016. - V. 83. - P. 11-17.
196. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis [Text] / T.V. Popkova [et al.] // *Curr Med Chem*. - 2015. - V. 22. - P. 1903-1910.
197. Carina A.I. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis [Text] [Text] / A.I. Carina [et al.] // *Nat. Rev. Immunol*. - 2017. - № 13 (2). - P. 79-86.
198. Characterizing deviation from treat-to-target strategies for early rheumatoid arthritis: the first three years. [Text] / Wabe N [et al.] // *Arthritis Res Ther*. - 2015. – V.17. – P.48-54.
199. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2016. - V.75 (7). - P. 1268-1271.
200. Clinic indications and proper use of visceral adiposity index. Nutrition [Text] / M.C. Amato [et al.] // *Metabolism and Cardiovascular disease*. - 2013. – V. 23. – P. 31-32.
201. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study [Text] / G. Akdemir [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2018. - V. 77 (1). - P. 111-118.
202. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis [Text] / G.L. Erre [et al.] // *Rheumatol Int*. - 2018. - May 7.
203. 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.
204. Determinants of mortality among postmenopausal women in the Women's health initiative who report rheumatoid arthritis [Text] [Text] / L.H. Kuller [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2014. - V. 66. - P. 497-507.
205. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events / D.H. Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2015, Jun. - V.67 (6). - P. 1449-55.

206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [Text] / J.L. Nam [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2017. - V.76 (6). - P. 1113-1136.
210. 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.
211. Evidence for treating 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)
212. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study [Text] / C. Feldthusen [et al.] // *J Rehabil Med.* - 2016. - V.48 (5). - P. 469-476.
213. Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis & its relation with Treatment Outcome: a tertiary care hospital experience [Text] / N. Akter et al.] // *KYAMC J.* - 2015. - V. 6(1). - P. 570-573.
214. 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.

215. 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.
216. Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission [Text] / B. Fautrel // *Joint Bone Spine*. - 2018.
217. 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.
218. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm [Text] / A.J. Camm [et al.] // *Association Eur. Heart J*. - 2012. - V. 33. - P. 2719-2747.
219. 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.
220. Galligan C.L. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis [Text] / C.L. Galligan, E.C. Keystone, T.N. Fish E.N // *Autoimmun*. - 2016. - № 69. - P. 38-50.
221. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care / M. George, J.F. Baker // *Curr Rheumatol Rep*. - 2016. - V. 18. - P. 6.
222. 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.
223. Greenberg J.D. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis [Text] / J.D. Greenberg, J.M. Kremer, J.R. Curtis // *Ann Rheum Dis*. - 2011. - № 70. - P. 576-82.
224. 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.

225. 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. **CD**
226. Hoekstra T. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study [Text] / T. Hoekstra, C. Barbosa-leiker, J.W. Twisk // *Stress Health*. – 2013. – V. 29(5). – P. 392-400.
227. Hypertension in rheumatoid arthritis [Text] / V.F. Panoulas (etc.) // *Rheumatology (Oxford)*, 2008. – V.47. – P.1286-1298.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches [Text] / D. Tousoulis [et al.] // *Eur Heart J*. - 2016. - V. 37. - P. 1723-1732.
232. Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor- α differentially regulate lincRNA transcripts in cells of the innate immune system in vivo in human subjects with rheumatoid arthritis [Text] / N. Muller [et al.] // *Cytokine*. – 2014. – V.68-1. – P.65-68.
233. Jilani A.A. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systemic literature review and meta-analysis / A.A. Jilani, C.G. Mackworth-Young // *Int J Rheumatol*. - 2015. - Article ID 728610.
234. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity [Text] / M. Leandro // *Int J Rheum Dis*. - 2015. - V. 18. - P. 379-381.

235. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM trial [Text] / S. Apostolakis [et al.] // *Int J. Cardiol.* – 2014 – V. 170. – P. 303-308.
236. Malmstrom V. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting [Text] / V. Malmstrom, A.I. Catrina, L. Klareskog // *Nat Rev Rheumatol.* - 2017. - V. 13 (2). - P. 79-86.
237. Mankia K. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention Text / K. Mankia, P. Emery // *Arthritis Rheum.* - 2016. - V. 68. - P. 779-788.
238. McInnes IB, Schett G. [Text] / Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017; 389(10086):2328-37.
239. 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.
240. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis / M.A. Lopez-Olivo [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10; 6:
241. 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.
242. 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.
243. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis [Text] / A.A. Jenny [et al.] // *Immunologic Research.* – 2016. – V.56 (2). – P.267-286.
244. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study [Text] / J. Lindhardsen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2014. – V.73 (8). – P.1515-1521.
245. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion [Text] / M.A. Martin-Martinez [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* – 2014. – V. 44 (1). – P.1-8.

246. Rheumatoid arthritis classification criteria (2010): An American College of Rheumatology [Text] /European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.]// *Arthritis Rheum.* - 2010. - V.62 (9). - P. 2569-2581.
247. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease [Text] / P.W. Meyer [et al.]// *Cardiovasc J Afr.* - 2018. - Mar 27. - V. 29. - P. 1-5.
248. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts [Text] / J. Humphreys [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2014. - V. 16. - P. 483.
249. 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.
250. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? [Text] / V. C. Romao [et al.]// *Arthritis Res Ther.* - 2017. - V.19 (1). - P. 232-239
251. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study [Text] / A.Ogdie [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2015. – V. 74 (2). – P.326-332.
252. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review [Text] / H. Radner [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2014. – V. 73 (1). – P.114-123.
253. Predictors of biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid arthritis who achieved clinical remission with biologic treatment: a multicenter observational cohort study [Text] / S. Asai [et al.]// *Mod Rheumatol.* - March 4. - 2017. - P. 1-6
254. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis / E. Ikdahl [et al.]// *J Rheumatol.* - 2016 Sep. - V.43(9). - P. 1622-1630.
255. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis [Text] / I. Hollan [et al.]// *Autoimmun Rev.* - 2015. - V. 14(10):952-69.

256. 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.
257. Schiff M.H. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration [Text] [Text] / M.H. Schiff, J.S. Jaffe, B. Freundlich // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2014. - V. 73-8. - P. 1549-1551.
258. Selected parameters of chronic social stress in open population – association with the prevalence of ischemic heart disease [Text] / E.V. Akimova [et al.] // *Cardiovascular therapy and prevention*. - 2014. - V. 13(6). - P. 28-31 (in Russ.).
259. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever-cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis [Text] / C. Turresson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2007. - V. 66. - P. 70-75.
260. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. [Text] / Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388(10055):2023-38.
- Social participation in early and established rheumatoid arthritis patient [Text] / J. Benka [et al.] // *s Disabil Rehabil.* - 2016. - V. 38(12). - P. 1172-1179.
261. Social participation in early and established rheumatoid arthritis patients [Text] / J. Benka [et al.] // *Disabil Rehabil.* - 2015. - №19. - P. 1-8.
262. Soubrier M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis [Text] / M. Soubrier // *Joint Bone Spine*. - 2014. - V. 81-4. - P. 298-302.
263. Strike P.C. Behavioral and emotional triggers of acute coronary syndromes: A Systematic review and critique [Text] / P.C. Strike, A. Step toe // *Psychosomatic Med*. 2005. - V. 67. - P. 179-86.
264. Studenic P. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions / P. Studenic, J.S. Smolen, D. Aletaha // *Ann Rheum Dis*. - 2012. - V. 71. - P. 1702-1705.

265. 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.
266. Sustained Remission Improves Physical Function in Patients with Established Rheumatoid Arthritis, and Should Be a Treatment Goal: A Prospective Observational Cohort Study from Southern / Sweden [Text] / J.T. Einarsson [et al.] // *J Rheumatol.* - 2016. - V. 43(6). - P. 1017-1023.
267. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial [Text] / F. Matcham [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2015. - V. 55(2). - P. 269-278.
268. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis [Text] / I. del Rincon [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* - 2015. - V. 74(6). - P. 1118-1123.
269. The WHO program "MONICA-psychosocial": vital exhaustion and the risk of arterial hypertension in the population during 16 years in Russia/Siberia [Text] / Gafarov V.V. [et al.] // *Profilakticheskaya meditsina.* - 2016. - V. 4. - P. 39-46. (In Russ.).
270. 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.
271. The Word Atlas of prevention and control of cardiovascular disease. Ed. by Mendis S, Puska P, Norving B., WHO, Geneva. - 2013. - 163 p. Russian.
272. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms [Text] / J. Andrade [et al.] // *Circ. Res.* - 2014. - V. 114. - P. 1453-1461.
273. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis [Text] / D.S. Novikova [et al.] // *J Korean Med Sci.* - 2016. - V. 31. - P. 202-207.

274. The impact of comorbidities on the physical function in patients with rheumatoid arthritis [Text] / W.V. Marques [et al.] // *Revista Brasileira de Reumatologia*. – 2016. – V.56. – P.14-21.
275. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease [Text] / E. Myasoedova [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2016. - V. 75. - P. 560-565.
276. The role of posttranslational protein modifications in rheumatological diseases: focus on rheumatoid arthritis [Text] / A. Mastrangelo [et al.] // *J Immunol Res*. - 2015. - V. 2015: Article ID 712490, 10 p.
277. The good, the bad and the ugly – refractory reumatoid arthritis in 2016 [Text] / M. Unger [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2016. - V. 68 (Suppl 10): Abstract No. 3015. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/the-good-the-bad-and-the-uglyrefractory-rheumatoid-arthritis-in-2016>.
278. 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.
279. Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis / D.H.Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum*. 2014. – №.66 (4). – P. 775-782.
280. 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. Raczkiwicz [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. - 2016. - V.1. - P. e36-e43.
281. Treat-to-target: notas simple as it appear [Text] / T. Pincus [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2012. – №30 (Suppl 73). – P.10-20.
282. Treating rheumatoid arthritis to target 2014 update of the recommendations of an international task force [Text] / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2016. - V.75. - P. 3-15.
283. Trouw L.A. Beyond citrullination: other post-translation protein modifications in rheumatoid arthritis / L.A. Trouw, T. Rispens, R.E.M. Toes // *Nat Rev Rheumatol*. - 2017. - Published online: 09 March 2017.

284. Two year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF [Text] / J.P. Bassand [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – V. 37(38). – P. 2882-2889.
285. 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.
286. 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.
287. Woodworth T.G. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars [Text] / T.G. Woodworth, AA. Den Broeder // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2015. – №29 (4-5). – P.543-549.
288. Yu M. B. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients [Text] / M.B, Yu, A. Firek, W.H.R. Langridge // *Inflammopharmacology*. - March 12. - V. 2018. - P. 1-10.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

- [1-А]. Хасанзода С.М. Особенности нарушения трансмитрального диастолического потока у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца / Ё.У.Саидов, К.О. Шарифов, А. Абдулатиф // Доклады АН РТ. – 2019. - №9-10. – С. 598-606.
- [2-А]. Хасанзода С.М. Комплексная оценка состояния КВС у больных РА до начала активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target» / Ё.У. Саидов, О.Д. Охонова // *Авчи Зухал*. – 2020. - №3. – С. 46-54.
- [3-А]. Хасанзода С.М. Изучение и оценка приверженности больных развёрнутой формой РА и РА с сопутствующими заболеваниями к лечению БПВП / Ф.М. Хомидов, Ё.У. Саидов, О.Д. Охонова // *Авчи Зухал*. – 2021. - №2. – С. 148-157.

[4-А]. Хасанзода С.М. Распространенность традиционных факторов риска развития ССО у пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом / Ё.У. Саидов, О.Д. Охонова, И.Ё. Одилзода // Научно-практическая ревматология». - 2020. - №58(2). – С.165-170.

[5-А]. 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.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

[6-А]. Хасанзода С.М. Оценка приверженности больных активным ревматоидным артритом в сочетании с ИБС к лечению БПВП [Текст] / Ё.У.Саидов, С.Б. Бекмуродзода // Вестник АМН РТ (прилож). – 2018. – С.90-92.

[7-А]. Хасанзода С.М. Оценка кардиоваскулярного риска у пациентов с активным развернутым РА до начала активной контролируемой противовоспалительной терапии [Текст] / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Д.А. Халилова // Научно-практическая ревматология (приложен). - 2017. - №55(2). – С.112.

[8-А]. Хасанзода С.М. Динамика традиционных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с развернутым РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии [Текст] / Ё.У. Саидов, Ф.М. Хомидов, Х.Р.Махмудов // Научно-практическая ревматология (приложен). - 2017. - №55(2). – С.132.

[9-А]. Хасанзода С.М. Анализ и оценка распространенности традиционных факторов риска развития ССО и состояния липидного спектра крови у пациентов с РА и псориатическим артритом / Ё.У. Саидов, О.Д. Охонова, И.Ё. Одилзода // Научно-практическая ревматология (приложен). - 2020. - №58(5). – С.614-615.

[10-А]. Хасанзода С.М. Сравнительный анализ и оценка результатов селективной коронароангиографии у больных ишемической болезнью сердца в

зависимости от наличия РА [Текст] / Ё.У. Саидов, С.Н. Боев, Х.Р. Махмудов // Научно-практическая ревматология (приложен). -2020. - №58(5). – С.622.

[11-А]. Хасанзода С.М. Комплексная оценка состояния КВС у больных развернутым РА после достижения состояния низкой активности заболевания/ремиссии на фоне активной противовоспалительной терапии, в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» [Текст] / А. Абдулатиф, О.Р. Ризоева // Материалы международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2017. - С.26-28.

[12-А]. Хасанзода С.М. Комплексная оценка состояния КВС у больных развернутым РА до начала активной противовоспалительной терапии, в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» [Текст] / Х.Р. Махмудов, Р.Н. Зубайдов // Материалы международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2017. - С.204-206.

[13-А]. Хасанзода С.М. Изучение и оценка особенностей структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с ИБС [Текст] / М.М. Маджонова, К.О. Шарифов // Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2018.- С.105.

[14-А]. Хасанзода С.М. Оценка приверженности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами [Текст] / К.О. Шарифов, Х.Р. Махмудов // Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе». – 2018.- С.118.

[15-А]. Хасанзода С.М. Диагностика, отличительные особенности и клиническое значение диастолической дисфункции ЛЖ у больных РА в зависимости от наличия ИБС [Текст] / К.О. Шарифов // Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2019.- С.110.

- [16-А]. Хасанзода С.М. Оценка эффективности применения классификационных критериев ревматоидного артрита – ACR/EULAR, 2010г. и индекса SDAI в реальной клинической практике [Текст] / М.М. Маджонова, О.Д. Охонова // Материалы международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2019.- С.219-220.
- [17-А]. Хасанзода С.М. Анализ и оценка особенностей структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий у больных активным ревматоидным артритом в зависимости от наличия ИБС [Текст] / О.Д. Охонова, С.Н. Боев // Материалы международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2020.-С.252-254.
- [18-А]. Хасанзода С.М. Анализ и оценка результатов селективной коронароангиографии у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия РА [Текст] / О.Д. Охонова // Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2021.- С. 480-481.
- [19-А]. Хасанзода С.М. Анализ и оценка приверженности больных ревматоидным артритом к лечению БПВП [Текст] / Г.С. Турдалиева, Х.Р. Махмудов // Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе. – 2017. - С.91.
- [20-А]. Хасанзода С.М. Оценка кардиоваскулярного риска у больных РА до начала активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target» - «Лечение до достижения цели» [Текст] / М.М. Маджонова, К.О. Шарифов // Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино. - Душанбе». – 2017.- С.91.
- [21-А]. Хасанзода С.М. Диагностика и спектр системных проявлений ревматоидного артрита [Текст] / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Б.Д. Назаров // Научно-практическая ревматология (приложен). -2017. - №55(2). – С.132.

[22-А]. Хасанзода С.М. Изучение и оценка приверженности больных РА в сочетании с ИБС к лечению БПВП [Текст] / Ё.У. Саидов, М.М. Маджонова // Научно-практическая ревматология (приложен). -2021. - №59(4). – С.510.