

Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА)

Горбунова Ю.Н.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Маркелова Е.И.¹, Корсакова Ю.О.¹, Фомичева О.А.², Колмакова Д.С.², Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Смирнов А.В.¹, Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия; 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552

Контакты: Юлия Николаевна Горбунова; yulia0205@yandex.ru

Contact: Yulia Gorbunova; yulia0205@yandex.ru

Поступила: 24.02.14

Цель исследования — определить уровень кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом (РА) до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Материал и методы. Обследовано 73 пациента с ранним РА, не принимавших ранее БПВП и глюкокортикоиды. Активность заболевания оценивали по индексам DAS28, SDAI и CDAI. Все пациенты осмотрены кардиологом, проведена оценка традиционных факторов риска (ФР) с определением суммарного коронарного риска по шкале SCORE в модификации, оценка степени риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий, определение кальциноза коронарных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии, по показаниям выполнены стресс-ЭхоКГ и коронароангиография. **Результаты.** Диагноз ишемической болезни сердца установлен у 13 пациентов. Хроническая сердечная недостаточность I или II функционального класса по NYHA диагностирована в 8, систолическая сердечная недостаточность (СН) в 2, СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — в 6 случаях. Гипертрофия миокарда левого желудочка обнаружена у 22 (30,1%) больных, атеросклеротические бляшки в сонных артериях — у 26 (35,6%), кальциноз коронарных артерий — у 30 (41,1%), артериальная гипертензия — у 38 (52,1%); абдоминальное ожирение — у 34 (46,6%); дислипидемия — у 40 (54,8%); гиперхолестеринемия — у 37 (50,7%); гипоальфапопротеинемия — у 21 (28,8%); гипертриглицеридемия — у 12 (16,4%); гиподинамия — у 30 (41,1%) и курение — у 13 (17,8%). У 33 из 53 женщин была менопауза. Гипергликемия натощак выявлена у 11 (15,1%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 4 (5,5%). У 31 (42,5%) больного было не менее трех ФР. Согласно современной классификации степени кардиоваскулярного риска очень высокий риск ССО наблюдался у 58% больных РА, высокий — у 8%, умеренный — у 8%, низкий — у 26%.

Заключение. Большинство позитивных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллин-нированному пептиду больных ранним РА с высокой активностью заболевания имеют высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; кардиоваскулярный риск; традиционные факторы риска; SCORE. **Для ссылки:** Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381–386.

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS BEFORE DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC THERAPY (PRELIMINARY DATA OF THE REMARCA STUDY)
Gorbunova Yu.N.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Markelova E.I.¹, Korsakova Yu.O.¹, Fomicheva O.A.², Kolmakova D.S.², Luchikhina E.L.¹, Karateev D.E.¹, Smirnov A.V.¹, Nasonov E.L.¹

Objective: to estimate the level of cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis (RA) before therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Subjects and methods: Seventy-three patients with early RA who had not previously taken DMARDs or glucocorticoids were examined. Disease activity was assessed by the DAS28, SDAI, and CDAI. All the patients were examined by a cardiologist. The investigators assessed traditional risk factors (RF), by determining the overall coronary risk according to the modified SCORE scale, the degree of a risk for cardiovascular events (CVE), carried out 24-hour ECG and blood pressure monitoring, echocardiography (EchoCG), and carotid duplex scanning, identified coronary artery calcification by multislice spiral computed tomography, and, if indicated, performed stress EchoCG and coronary angiography.

Results. The diagnosis of coronary heart disease was established in 13 patients. NYHA functional class I or II chronic heart failure (HF) was diagnosed in 8 patients, systolic HF in 2, HF with preserved left ventricular ejection fraction in 6 cases. There was left ventricular hypertrophy in 22 (30.1%) patients, carotid atherosclerotic plaques in 26 (35.6%), coronary artery calcification in 30 (41.1%), hypertension in 38 (52.1%), abdominal obesity in 34 (46.6%), dyslipidemia in 40 (54.8%), hypercholesterolemia in 37 (50.7%), hypoalphalipoproteinemia in 21 (28.8%), hypertriglyceridemia in 12 (16.4%), low physical activity in 30 (41.1%), and smoking in 13 (17.8%). Thirty-three of 53 women were menopausal. Fasting hyperglycemia was found in 11 (15.1%) patients; type 2 diabetes mellitus in 4 (5.5%). Thirty-one (42.5%) patients had at least three RFs. In accordance with the current classification of the degree of cardiovascular risk, very high, high, moderate, and low risks for CVE were observed in 58, 8, 8, and 26% of the RA patients, respectively. **Conclusion.** Most rheumatoid factor- and anticyclic citrullinated peptide-positive patients with early RA and high disease activity have high and very high cardiovascular risks.

Key words: rheumatoid arthritis; cardiovascular risk; traditional risk factors; SCORE.

Reference: Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):381–386.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-381-386>

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. При РА отмечается повышение уровня сердечно-сосудистой летальности на 60% по сравнению с общей популяцией [2]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО), связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, такие как инфаркт миокарда (ИМ), застойная сердечная недостаточность, внезапная смерть, являются ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РА [3, 4]. Увеличение кардиоваскулярного риска и летальности отмечено не только у пациентов, длительно страдающих РА, но и в первые годы заболевания, особенно у женщин, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) [5].

В настоящее время выделено несколько взаимосвязанных причин, приводящих к увеличению риска ССО при РА. К ним относятся: накопление классических кардиоваскулярных факторов риска (ФР), хроническое воспаление (единые воспалительные/аутоиммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза РА и атеросклероза), неблагоприятные реакции лекарственной терапии РА; нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), некоторых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), – а также недостаточное внимание к профилактике ССО со стороны врачей-ревматологов и пациентов. В связи с этим разработка эффективных мер по снижению кардиоваскулярного риска у больных РА является важнейшей задачей современной медицины.

2010 г. ознаменован стартом международной программы Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели», которая предполагает применение общих принципов и рекомендации по оптимальному ведению больных РА с целью полного подавления активности заболевания и предотвращения его прогрессирования. Можно предположить, что достижение ремиссии РА, начиная с первых лет болезни, может стать ключевым моментом для предотвращения ССО у данной категории больных.

Таблица 1 Общая характеристика больных РА (n=73)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	56 [46; 61]
Пол, мужчины/женщины, n (%)	20 (27,8)/ 53(72,2)
Длительность заболевания, мес*	7 [4; 8]
Рентгенологическая стадия, I/II/III/IV, n (%)	14 (19,2)/54 (74,9)/5 (6,8)/0
Функциональный класс, I/II/III, n (%)	13 (17,8)/57 (78,1)/3 (4,1)
DAS28*	5,6 [5,0 ;6,3]
Активность по DAS28, n (%):	
умеренная(3,2–5,1)	21 (28,8)
высокая (>5,1)	52 (71,2)
IgM РФ, МЕ/мл*	101 [27,8; 237]
АЦЦП, Ед/мл*	199,4 [88,1; 210,4]

Примечание. * – указаны медиана [25-й; 75-й перцентили].

Однако на каком этапе происходит увеличение кардиоваскулярного риска у больных РА и какие меры необходимо принимать для его снижения, до сих пор остается неизвестным.

Цель – определить уровень кардиоваскулярного риска у больных ранним РА до начала терапии БПВП.

Материал и методы

Обследованы 73 больных РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), наблюдавшихся в рамках первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА) за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. Среди них было 53 женщины и 20 мужчин (табл. 1), медиана возраста 56 [46; 61] лет, медиана длительности заболевания 7 [4; 8] мес. 87,1% больных были серопозитивны по IgM РФ, у всех были выявлены антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Отмечалась высокая активность воспалительного процесса: медиана DAS28 составила 5,6 [5,0; 6,3]. До включения в исследование больные не получали БПВП и ГК (перорально и локально), 46 (63%) из них принимали НПВП. Все пациенты осмотрены кардиологом, проведена оценка традиционных кардиоваскулярных ФР (табл. 2) с определением

Таблица 2 Традиционные ФР сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с РА

ФР	Определение
АГ	Уровень САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при двух и более последовательных измерениях или прием антигипертензивных препаратов
СД	Уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,1$ ммоль/л или прием противодиабетических препаратов
Курение	В анамнезе или на момент обследования ≥ 1 сигареты в день
Избыточная масса тела	ИМТ [масса тела, кг/(рост, м) ²] ≥ 25 кг/м ²
Отягощенная наследственность по ССЗ	ИМ или внезапная смерть у близких родственников (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет)
Дислипидемия (отклонение от нормы уровней одного или нескольких классов липидов и липопротеидов):	
– повышение уровня ХС	>5,0 ммоль/л
– повышение уровня ХС ЛПНП	>3,0 ммоль/л
– повышение уровня ТГ	>1,7 ммоль/л
– снижение уровня ХС ЛПВП	<1,0 ммоль/л (муж.), <1,2 ммоль/л (жен.)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

суммарного коронарного риска по шкале SCORE в модификации [6], оценка степени риска ССО (табл. 3), выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД), эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий, определение кальция в коронарных артериях по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), по показаниям выполнены стресс-ЭхоКГ и коронароангиография.

Таблица 3 Степени кардиоваскулярного риска

Очень высокий риск	Доказанный атеросклероз любой локализации (коронарография, МСКТ и др., перенесенные ИМ, ТЛБА, АКШ, МИ, периферический атеросклероз), СД 2-го и 1-го типа с поражением органов-мишеней (микроальбуминурией), ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²), SCORE >10%
Высокий риск	Значительно повышенные уровни отдельных ФР (гипертензия высокой степени тяжести, семейная дислипидемия) 5% < SCORE < 10%
Умеренный риск	1% < SCORE < 5%
Низкий риск	SCORE < 1%

Примечание. ТЛБА – транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МИ – мозговой инсульт; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

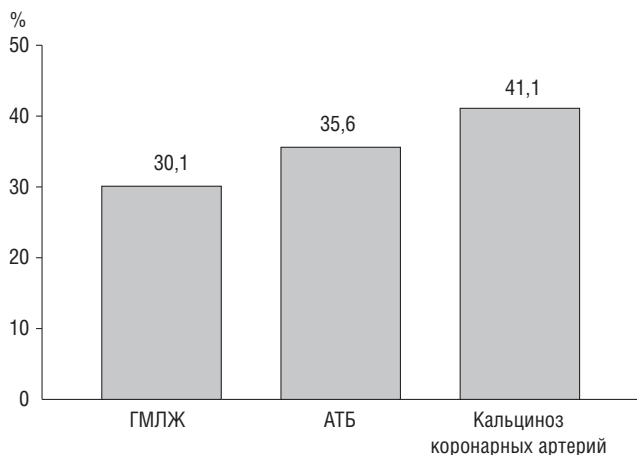


Рис. 1. Структурные изменения сердца и сосудов у больных ранним РА

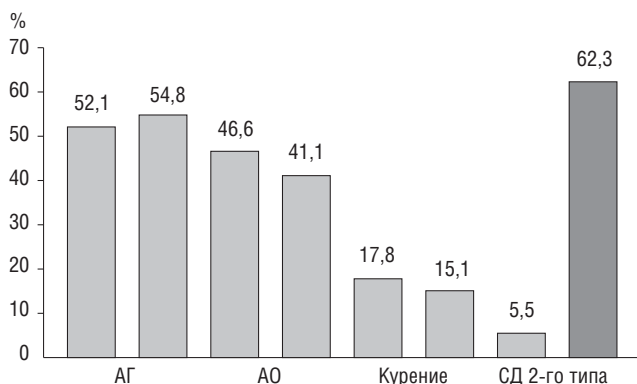


Рис. 2. Частота традиционных ФР у больных ранним РА до назначения БПВП (n=73) в процентах от общего числа пациентов

Результаты

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) установлен у 13 пациентов: 6 из них подтвержден диагноз ИБС, установленный ранее (до дебюта РА), у 7 ИБС верифицирована впервые, два пациента с ИБС перенесли инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, у 6 регистрировалась типичная стенокардия напряжения, у 9 эквивалентом стенокардии была одышка. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I или II функционального класса (ФК) по NYHA диагностирована в 8 систолическая сердечная недостаточность (СН) – в 2, СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) – в 6 случаях. У 5 больных причиной ХСН была ИБС, у 3 – АГ.

При проведении инструментального обследования у больных ранним РА выявлены структурные изменения сердца и сосудов: гипертрофия миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) у 22 (30,1%), атеросклеротические бляшки (АТБ) в сонных артериях – у 26 (35,6%), кальциноз коронарных артерий – у 30 (41,1%; рис. 1).

АГ отмечалась у 38 (52,1%); абдоминальное ожирение (АО) – у 34 (46,6%); дислипидемия (ДЛП) – у 40 (54,8%): гиперхолестеринемия – у 37 (50,7%), гипоальфа-липопротеинемия – у 21 (28,7%), гипертриглицеридемия – у 12 (16,4%); гиподинамия – у 30 (41,1%) и курение – у 13 (17,8%). У 33 женщин из 53 была менопауза. Гипергликемия натощак выявлена у 11 (15,1%), СД 2-го типа – у 4 (5,5%). У 31 (42,5 %) больного было не менее трех ФР (рис. 2).

Оценка суммарного риска развития ССО по шкале SCORE проведена у 57 больных РА без ИБС и СД 2-го типа. Умеренный риск выявлен у 21 (37%), низкий – у 36 (63%) из них. Использование поправки (x1,5), рекомендованной Европейской антиревматической лигой (EULAR), не привело к увеличению доли лиц с высоким и умеренным кардиоваскулярным риском.

Согласно современной классификации очень высокий риск развития ССО наблюдался у 42 (58%) больных РА с доказанным атеросклерозом коронарных артерий (ИБС, субклинический кальциноз коронарных артерий), субклиническим атеросклерозом внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХСН. К группе высокого кардиоваскулярного риска отнесено 6 (8%) пациентов (АГ с поражением органов-мишеней). Умеренный риск (1% ≤ SCORE < 5%) зарегистрирован у 6 (8%) больных, низкий риск (SCORE < 1%) – у 19 (26%; см. табл. 3).

По результатам обследования трем больным мужского пола проведена реваскуляризация миокарда (одному – АКШ, двоим – ТЛБА).

Обсуждение

РА является заболеванием с доказанно высоким кардиоваскулярным риском [7, 8]. Н. Maradit-Kremers и соавт. [9] показали, что риск ССО нарастает еще до появления клинических признаков РА. М.Е. Holmqvist и соавт. [10] отметили резкое увеличение риска ССО уже в дебюте РА. В то же время, по данным С.Р. Chung и соавт. [11], риск ССО при раннем РА не повышен и нарастает только по мере увеличения длительности заболевания и на фоне неблагоприятных реакций, обусловленных противоревматической терапией.

У большинства (64,3%) наших пациентов с ранним РА отмечался высокий и очень высокий риск развития

ССО, связанный с высокой частотой традиционных ФР и их сочетанием, субклиническим поражением сердца и сосудов, а также высокой распространенностью ИБС и ХСН. Возможно, это обусловлено высокой активностью основного заболевания, а также позитивностью по РФ и АЦЦП. Как известно, развитие ССО при РА коррелирует с высоким суставным счетом, выраженностью функциональной недостаточности, наличием внесуставных проявлений, позитивностью по РФ и АЦЦП и высоким уровнем маркеров воспаления – СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6) [12–15].

Данные о связи ИБС с ранним РА немногочисленны и противоречивы. M.N. Maradit-Kremers и соавт. [16, 17] сообщили, что повышение риска ИБС и ИМ регистрировалось за 2 года до постановки диагноза РА. Напротив, по данным двух крупных когортных исследований, до развития РА риск ИБС не увеличен, при этом отмечено увеличение риска развития ИМ в течение первого года от момента постановки диагноза РА [18]. У 6 наших больных с ранним РА подтвержден диагноз ИБС, установленный ранее (до дебюта РА), у 7 ИБС верифицирована впервые.

В отношении ХСН у больных ранним РА также существуют немногочисленные данные. В работах зарубежных авторов показано, что риск развития ХСН присутствует еще до возникновения заболевания, повышен после дебюта РА и усугубляется наличием внесуставных проявлений РА, позитивности по РФ, повышения СОЭ; а продолжительная терапия метотрексатом снижает риск развития ХСН [19]. N. Udayakumar и соавт. [20–23] выявили связь диастолической дисфункции миокарда левого желудочка с длительностью и тяжестью РА. В нашей работе ХСН I или II ФК по NYHA диагностирована в 8 (10,9%), систолическая СН – в 2, СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ – в 6 случаях. У 5 больных причиной ХСН была ИБС, у трех ХСН развилась на фоне длительного течения АГ.

По нашим данным, структурные изменения сердца и сосудов (ГМЛЖ, АТБ в сонных артериях, кальциноз коронарных артерий) встречались примерно у 1/3 больных ранним РА (см. рис. 1). Данные по частоте субклинического поражения сердца у пациентов с ранним РА малочисленны и противоречивы. В пяти из восьми исследований (случай–контроль) толщины комплекса интима–медиа (КИМ) как маркера атеросклеротического поражения сонных артерий наблюдалось значительное увеличение этого показателя у пациентов с длительностью РА <1 года [24–28]. Интересно также, что одно из этих исследований показало дальнейший прирост АТБ с увеличением длительности РА. С другой стороны, С.Р. Chung и соавт. [29] отметили, что при длительности РА свыше 10 лет кальциноз коронарных артерий более выражен, чем в первые 5 лет от начала заболевания. A. Södergren и соавт. [30] также показали, что у пациентов с ранним РА значения толщины КИМ были сопоставимы с контролем. Тем не менее прирост АТБ был отмечен после 18 мес наблюдения, что подтверждает гипотезу об ускоренном развитии атеросклеротического поражения сосудов на ранних стадиях РА.

Среди традиционных ФР ССО у больных ранним РА преобладали АГ, ДЛП и АО. Сочетание трех и более ФР отмечалось в 43% случаев.

По данным литературы, АГ является доказанным традиционным ФР при РА, однако оценка частоты АГ

при раннем РА проведена лишь в немногочисленных исследованиях. По данным С.Р. Chung и соавт. [11], АГ наблюдалась у 38,6% больных ранним РА. В работе L. Innala и соавт. [31] у пациентов с впервые выявленным РА частота АГ возрастала с 24,5 до 37,4% в течение 5 лет наблюдения. Данный факт авторы объясняют терапией, применяемой при РА, включая ГК, некоторые БПВП (метотрексат, гидроксихлорохин), НПВП [32, 33]. Показано, что высокая активность РА связана с повышением уровня АД [34].

В исследуемой нами когорте больных ранним РА частота АГ была значительно выше и составила 52,1%. Данный факт можно объяснить высокой активностью РА (индекс DAS28 составлял в среднем 5,6). Кроме того, всем больным проводилось тщательное обследование, включающее суточное мониторирование АД, что также может объяснить высокую частоту выявления АГ.

В нашем исследовании нарушение липидного обмена выявлялось у большинства (54,8%) больных ранним РА. Эти результаты согласуются с данными A.N. Georgiadis и соавт. [35], продемонстрировавших проатерогенные изменения липидного профиля в начале РА. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, роль нарушений липидного обмена в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА изучена недостаточно. Результаты ряда одномоментных исследований свидетельствуют об увеличении частоты ДЛП при РА по сравнению с общей популяцией [36–41], а наличие гиперлипидемии статистически значимо повышало риск развития ИМ [42]. С другой стороны, результаты проспективных исследований указывают на наличие «липидного парадокса» при РА: при наличии высокой воспалительной активности «благоприятный» липидный профиль крови может быть ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

АО отмечалось нами в 46,6% случаев. Как известно, ожирение (ИМТ >28 кг/м²) и увеличение объема талии являются независимыми ФР развития РА, его тяжелого течения (высокой активности, короткой ремиссии заболевания), ускоренного развития ССО и СД [43]. По данным S. Ajeagapova и соавт. [44], ИМТ ≥28 кг/м² ассоциировался с более высокой активностью по DAS28 у больных ранним РА, редким достижением ремиссии, худшими оценками пациентами выраженности боли и состояния здоровья в целом по ВАШ.

У пациентов с ранним РА отмечались повышение уровня инсулина в плазме крови натощак и увеличение частоты инсулинорезистентности (ИР) [45]. В нашем исследовании гипергликемия натощак выявлена у 11, СД 2-го типа – у 4 пациентов. M.C. Wasko и соавт. [46] показали, что при РА частота развития ИР выше, а СД – примерно равна популяционной. Однако, по данным D.H. Solomon и соавт. [47], встречаемость СД в когорте пациентов с РА (n=48 718) и в группе сравнения без ревматических заболеваний (n=442 033) составила 8,6 и 5,8 случая на 1000 пациентов соответственно, при этом относительный риск развития СД при РА был повышен в 1,5 раза. По данным других исследований [48, 49], частота СД у пациентов с РА достигала 15–19%, что выше, чем в популяции среднего возраста (4–8%) [50]. С другой стороны, опрос 5302 граждан США старше 60 лет не выявил ассоциации между наличием РА и СД [49].

По нашим данным, частота курения (17,8%) была высокой. Но следует отметить, что курение не только ассоциируется с тяжелым течением РА, но и приводит к увеличению риска ИБС и ИМ в 3,5 раза [51, 52].

Заключение. Большинство позитивных по РФ и АЦП больных ранним РА с высокой активностью заболевания имеют высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск, что обусловлено высокой частотой традиционных ФР, субклинических и клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Снижение риска развития ССО у больных ранним РА возможно только в том случае, если лечение будет направлено на достижение двух целей. Помимо эффективного контроля активности РА требуется тщательный контроль коморбидных состояний. В то же время необходимо проведение дальнейших исследований, учитывающих влияние модификации

образа жизни, БПВП, генно-инженерных биологических препаратов, кардиопрепаратов (антигипертензивной терапии, статинов, антитромбоцитарной терапии, сахароснижающих препаратов и т. д.), хирургических методов лечения ИБС на риск развития ССО у больных РА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [[Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;4(12):1473–82. DOI: 10.1093/rheumatology/kei012. Epub 2005 Aug 2.
3. Van Dorum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra articular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):862–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10089>.
4. Kitas GD, Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(5):607–13. DOI: 10.1093/rheumatology/keg17.
5. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2010–9. DOI: 10.1002/art.10419.
6. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
7. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis at rheumatic diseases.. In: *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678–702.]
8. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
9. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2268–74. DOI: 10.1002/art.23650.
10. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010;268(6):578–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x.
11. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3045–53. DOI: 10.1002/art.21288.
12. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää ä-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2562–71.
13. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2010–9. DOI: 10.1002/art.10419.
14. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2293–9. DOI: 10.1002/art.21204.
15. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):419–24. DOI: 10.1002/art.24390.
16. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402–11. DOI: 10.1002/art.20853.
17. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):412–20. DOI: 10.1002/art.20855.
18. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):2861–9. DOI: 10.1002/art.24855.
19. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601–6. DOI: 10.3899/jrheum.100979. Epub 2011 May 15.
20. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J*. 2007;48(6):537–42.
21. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):294–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0014-3>. Epub 2005 Oct 13.
22. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:227–9. DOI: 10.1136/ard.59.3.227.

23. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. The increased risk of ventricular diastolic dysfunction and congestive heart failure in patients with rheumatoid arthritis is independent of the duration of the disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(2):132–3. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2005.05.003.
24. Chatterjee Adhikari M, Guin A, Chakraborty S, et al. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(5):669–75. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.003. Epub 2011 Oct 28.
25. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(7):834–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kep082. Epub 2009 May 22.
26. Ahmed HM, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1237–43. DOI: 10.1007/s10067-010-1436-0. Epub 2010 Mar 31.
27. Georgiadiis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(1):13–19. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.09.008. Epub 2008 Jan 14.
28. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R116. DOI: 10.1186/ar2323.
29. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3045–53. DOI: 10.1002/art.21288.
30. Södergren A, Karp K, Boman K, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R158. DOI: 10.1186/ar3116.
31. Innala L, Moller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R131. DOI: 10.1186/ar3442.
32. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(9):1286–98. DOI: 10.1093/rheumatology/ken159. Epub 2008 May 8.
33. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1477–82. DOI: 10.1093/rheumatology/kem169. Epub 2007 Aug 17.
34. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Huizinga TJ, et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1342–5. DOI: 10.1136/ard.2009.124180. Epub 2010 May 14.
35. Georgiadiis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R82. DOI: 10.1186/ar1952. Epub 2006 Apr 28.
36. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al.; f-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383. Epub 2008 Mar 6.
37. Rizzo M, Spinas GA, Cesur M, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naive patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):502–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.015. Epub 2009 Jul 8.
38. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):842–5. DOI: 10.1136/ard.62.9.842.
39. Semb AG et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):1996–2001. DOI: 10.1136/ard.2009.126128.
40. Попкова ТВ, Новикова ДС, Писарев ВВ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;(3):4–11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;(3):4–11. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1306>.
41. Попкова ТВ, Хелковская АН, Мач ЭС и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2007;79(5):9–15. [Popkova TV, Khelkovskaya AN, Mach ES, et al. Cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2007;79(5):9–15. (In Russ.)]
42. Aho K, Palosuo T, Raunio V, et al. When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum.* 1985;28(5):485–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780280503>.
43. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012. DOI: 10.1002/acr.21660.
44. Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res.* 2013;65(1):78–87. DOI: 10.1002/acr.21710.
45. Wasko MC M, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2007;298(2):187–93. DOI: 10.1001/jama.298.2.187.
46. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res.* 2011;83(4):512–21. DOI: 10.1002/acr.20414.
47. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2114–7. DOI: 10.1136/ard.2009.125476.
48. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722–32. DOI: 10.1002/art.20878.
49. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol.* 2007;34(3):469–73. Epub 2007 Dec 15.
50. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047–53. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047.
51. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):732–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390504>.
52. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):49–54. DOI: 10.1186/ar4218.