

# Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья?

Гордеев А.В.<sup>1,2</sup>, Олюнин Ю.А.<sup>1</sup>, Галушко Е.А.<sup>1</sup>, Зоткин Е.Г.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; <sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; <sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

*Проблема коморбидности широко обсуждается в современной медицинской литературе. Особенно интересна ее роль при ревматических заболеваниях в связи с их многофакторностью и вовлечением обширного спектра патогенетических механизмов. Многие годы исследователи по всему миру отмечают корреляции между наличием активных аутоиммунных нарушений и осложненным течением сердечно-сосудистых заболеваний. Более глубокое понимание патогенетических механизмов на современном этапе развития ревматологии позволяет по-новому взглянуть на связь между атеросклерозом и ревматоидным артритом. Разработанное в последние годы определение мультиморбидности и результаты недавних научных исследований могут способствовать более корректному выбору тактики ведения пациентов при сочетании этих двух заболеваний.*

**Ключевые слова:** коморбидность; мультиморбидность; ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; аутоиммунитет; аутовоспаление.

**Контакты:** Андрей Викторович Гордеев; [avg1305@yandex.ru](mailto:avg1305@yandex.ru)

**Для ссылки:** Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22

## *Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends?*

**Gordeev A.V.<sup>1,2</sup>, Olyunin Yu.A.<sup>1</sup>, Galushko E.A.<sup>1</sup>, Zotkin E.G.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; <sup>3</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>19, Marshala Timoshenko Street, Build. 1A, Moscow 121359, Russia; <sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

*The problem of comorbidity is widely discussed in modern medical literature. Its role in rheumatic diseases is of particular interest due to their multifactorial nature and the involvement of a wide range of pathogenetic mechanisms. For many years, researchers around the world have noted correlations between the presence of active autoimmune disorders and the complicated course of cardiovascular diseases. A deeper understanding of the pathogenetic mechanisms at the present stage of development of rheumatology allows us to take a fresh look at the relationship between atherosclerosis and rheumatoid arthritis. The definition of multimorbidity developed in recent years and the results of recent scientific studies may contribute to a more correct choice of tactics for managing patients with a combination of these two diseases.*

**Keywords:** comorbidity; multimorbidity; rheumatoid arthritis; cardiovascular diseases; atherosclerosis; autoimmunity; autoinflammation.

**Contact:** Andrey Viktorovich Gordeev; [avg1305@yandex.ru](mailto:avg1305@yandex.ru)

**For reference:** Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, Zotkin EG, Lila AM. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, обусловленное множеством разнообразных патофизиологических механизмов, охватывающих систему врожденного и приобретенного иммунитета. РА характеризуется выраженным системным воспалением, способствующим возникновению истинных коморбидных заболеваний (ятрогении и вторичный амилоидоз), а также, безусловно, более

тяжелому течению сопутствующей патологии. Распространенность РА существенно варьируется в разных географических зонах, причем наиболее высокие показатели отмечаются среди городского населения развитых стран [1]. Недавний метаанализ, в котором обобщены данные, полученные в 41 стране мира, показал, что общая распространенность РА в 1986–2014 г. составляла около 0,46% [2]. С 1990 по 2017 г. стандартизированная по возрасту распространенность РА возросла на 7,4%, а заболеваемость – на 8,2%, что привело

к увеличению числа лет, прожитых с инвалидностью, связанных с РА, с 0,24 до 0,31% от общего числа лет, прожитых с инвалидностью в мире [1]. При этом наблюдалось сокращение числа больных серопозитивным и увеличение числа больных серонегативным РА. Заболеваемость РА в России за 2015–2016 гг. достигала 27,2 случая на 100 тыс. [3].

Считается, что развитие РА связано с наличием наследственной предрасположенности, которая может проявиться при воздействии соответствующих факторов окружающей среды, индуцирующих активацию врожденного и приобретенного иммунитета, что, в свою очередь, приводит к развитию хронического аутоиммунного воспаления. Генетические факторы не только определяют предрасположенность к заболеванию, но и в значительной мере влияют на тяжесть и скорость прогрессирования РА. Наиболее значимые для РА аллели относятся ко II классу большого комплекса гистосовместимости. Общий эпитоп (ОЭ), связанный с риском развития РА, обнаружен в третьем гипервариабельном регионе DRβ-цепи. Наиболее значимыми факторами риска считаются DRB\*0401, DRB\*0404, DRB\*0101 и DRB\*1402. Свыше 90% больных РА являются носителями как минимум одного из этих вариантов [4]. Вероятно, данные аллели могут повышать риск развития РА вследствие взаимодействия с артритогенными антигенами, такими как цитруллинированные белки.

В эпидемиологических исследованиях показано, что патогенным стимулом, запускающим хронический аутоиммунный процесс при РА, может стать курение, причем степень риска напрямую связана с его продолжительностью и количеством выкуренных сигарет. Риск резко возрастает при сочетании курения и соответствующих генетических факторов. Носительство содержащих ОЭ HLA-аллелей увеличивает вероятность возникновения РА в 4–6 раз, а в сочетании с курением – в 20–40 раз [5]. По-видимому, у людей, имеющих такие аллели, презентация цитруллинированных пептидов может осуществляться более эффективно, что благоприятствует выработке антител к цитруллинированным белкам (АЦБ). Их появление может быть обусловлено уникальными свойствами связывающей зоны ассоциированных с РА HLA-DR-аллелей и дефектом клеточной регуляции, что способствует развитию аутоиммунного процесса. Возможно обнаружение АЦБ за несколько лет до появления клинических симптомов заболевания. Их уровень в сыворотке со временем нарастает и достигает максимума к дебюту РА. Одновременно в крови отмечается увеличение содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов, которое считается признаком развития системного воспалительного процесса [6].

После начала заболевания находящиеся в суставе аутоантитела могут связывать антиген, фиксировать комплемент и запускать каскад изменений, ведущих к активации резидентных клеток, увеличению миграции клеток врожденного и приобретенного иммунитета, активации стромальных клеток [6]. Это, в свою очередь, приводит к повышению выработки цитокинов и хемокинов с формированием *самоподдерживающегося аутоиммунного процесса*.

Поражение опорно-двигательного аппарата может вызывать серьезную функциональную недостаточность и ухудшение качества жизни больных. Развитие хронического воспаления при РА связано также со значительным сокращением продолжительности жизни. Существует несколько факторов, определяющих разрыв показателей смертности у пациентов с РА и в общей популяции. Так, РА сопровождается повы-

шением риска формирования/прогрессирования серьезной коморбидной патологии, способной существенно ухудшать прогноз основного заболевания, причем пациенты с РА зачастую не получают оптимальной профилактической терапии (как первичной, так и вторичной). Кроме того, ассоциированное с РА системное воспаление и дисфункция иммунной системы могут существенно усугублять прогрессирование коморбидных и сопутствующих состояний/нарушений и приводить к увеличению связанной с ними летальности [7].

В 1990–2017 гг. в странах Западной Европы, в ряде стран азиатско-тихоокеанского региона и юга Латинской Америки наблюдалось снижение стандартизированной по возрасту смертности от РА и других скелетно-мышечных заболеваний [8]. В то же время в странах Центральной Азии, Восточной Европы и тропической зоны Латинской Америки прослеживалась обратная тенденция. Однако, несмотря на значительное снижение смертности больных РА, такой важный индекс, как «*разрыв показателей*» общей и «кардиальной» смертности при РА и в популяции в целом, практически не изменился, поскольку оба показателя в обеих популяциях снижались *параллельно* и одинаковыми темпами [9–11].

Прогноз при РА определяется не столько хроническим артритом, сколько сопутствующими заболеваниями, особое место среди которых занимает почечная и сердечно-сосудистая патология, связанная с атеросклерозом. В метаанализе проспективных исследований было показано, что риск сердечно-сосудистой летальности у больных РА на 48% выше, чем в общей популяции [12].

Высокая смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА не в последнюю очередь вызвана с ускоренным прогрессированием атеросклероза, развитием хронической сердечно-сосудистой недостаточности и формированием так называемого ренокардиального континуума [13]. Ю.Н. Горбунова и соавт. [14], которые анализировали *кардиоваскулярный риск* у больных, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», сообщают, что кардиальная патология была основной причиной летальности у 40% больных РА.

Оценка смертности от болезней костно-мышечной системы (БКМС) в Тульской области по первоначальной и множественным причинам показала, что наиболее частой первоначальной причиной смерти от БКМС был остеопороз, второе место занимали воспалительные заболевания суставов (25 из 29 случаев – РА), третье – системные поражения соединительной ткани. Среди конкурирующих причин смерти на первом, втором и третьем местах по частоте стояли соответственно болезни органов дыхания, интоксикации и болезни системы кровообращения [15]. При анализе выявленных при аутопсии причин смерти (2008–2016 гг.), историй болезни (1995–1999 гг.), баз данных (2001–2016 гг.) больных РА установлено, что основной причиной смерти была хроническая почечная недостаточность, другими словами – хроническая болезнь почек (ХБП), не связанная с РА-специфическим или амилоидным поражением почек. Наиболее частой находкой оказалась ишемическая (атеросклеротическая) нефропатия [15].

Особенность атеросклероза, развивающегося при РА, – множественное поражение коронарных артерий, ранние рецидивы острого коронарного синдрома, повышенная летальность после первого инфаркта миокарда (ИМ), высокая частота бессимптомного ИМ [16, 17]. Для РА характерна

значительная частота выраженных признаков воспаления сосудистой стенки и нестабильных бляшек, которые могут служить субстратом субклинически протекающего синдрома множественной холестериновой атероземии. Распространенность субклинических атеросклеротических изменений сосудов (увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, кальциноз коронарных артерий) у больных РА достигает 25–45% [18, 19]. Еще до развития или на ранних стадиях РА в 35–50% случаев выявляются маркеры поражения сердечно-сосудистой системы: дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, диастолическая дисфункция миокарда, выраженность которых нарастает по мере увеличения длительности болезни [20–22]. При этом второй пик начала РА приходится на 64–65 лет, когда повышен риск возникновения кардиоваскулярной патологии.

Ускоренное прогрессирование атеросклероза у больных РА отчасти может быть обусловлено сходством патогенетических механизмов этих двух болезней. В какой-то мере атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток [23]. В патогенезе атеросклероза, как и РА, фундаментальную роль играет активация врожденного и приобретенного иммунитета. У трети больных она приводит к развитию хронического субклинического воспаления, которое является движущей силой прогрессирования атеросклеротического процесса на всех его стадиях: дисфункция эндотелия, модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), образование «пенистых» клеток, апоптоз эндотелиальных клеток, разрыв атеросклеротической бляшки, холестериновая атероземия, атеротромбоз и др. Воспалительный процесс при атеросклерозе сопровождается воспалительной клеточной (преимущественно макрофагальной) инфильтрацией атеросклеротической бляшки, причем ее выраженность соотносится с тяжестью атеросклероза.

Отмечается также увеличение выработки ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также сывороточной концентрации СРБ и интерлейкина (ИЛ) 6. Эти изменения коррелируют с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и развитием ССО, независимо от концентрации липидов в сыворотке крови [24]. Выделяют несколько факторов, которые могут способствовать увеличению частоты и тяжести ССО у больных РА [25]: повышение продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , усиление адгезии активированных нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию, дальнейшая активация тромбоцитов нейтрофилами и моноцитами, активация сосудистого эндотелия PAR1 адгезивными нейтрофилами и макрофагами, хроническое субклиническое воспаление, влияние нейтрофилов на активированные тромбоциты с внутрисосудистым формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), подерживающих воспаление.

**Однако само по себе наличие хронического аутоиммунного воспаления не является достаточным условием для развития атеросклероза.** В геномных исследованиях были получены доказательства генетической предрасположенности к возникновению ССО. Повышение кардиоваскулярного риска при РА может быть связано с генетическими полиморфизмами, такими как rs 1746048 вариант CXCL12 гена 10 хромосомы

10q 11.21, rs 662 вариант гена параоксоназы 1, rs1024611 полиморфизм 2518A/G промотора гена моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и др. [26–28]. Кроме того, описан полиморфизм гена ИЛ19 rs17581834(T), в 3 раза увеличивающий риск ССО [29].

Помимо хронического воспалительного процесса и наследственной предрасположенности, вероятность возникновения кардиоваскулярной патологии при РА в значительной мере зависит от наличия **традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)**. При обследовании 563 больных РА было отмечено, что при наличии ССЗ у них наблюдалось повышение частоты традиционных факторов риска: артериальной гипертензии, сахарного диабета и увеличение индекса массы тела [30]. Возрастное кардиоваскулярное при РА может быть связано также с дислипидемией, курением, малоподвижным образом жизни, отягощенной по ССЗ наследственностью, менопаузой [31]. Наряду с этими факторами в формировании предрасположенности к ССЗ заметную роль играет патология почек (даже скрытая), являющаяся одним из ключевых компонентов кардиоренального континуума, существование которого давно и убедительно доказано в ряде исследований [13].

Тесная связь между хроническим артритом и атеросклерозом проявляется не только в повышении частоты ССЗ у больных РА, но и в уменьшении их тяжести под влиянием противоревматической терапии. Активное лечение, направленное на достижение ремиссии РА, существенно замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса и снижает кардиоваскулярный риск [23]. В ряде клинических исследований было убедительно доказано, что метотрексат (MT), который является «золотым» стандартом базисной терапии РА, уменьшает не только воспалительную активность, но и риск возникновения ССО [32, 33]. Однако существует и прямо противоположная точка зрения.

Полученные в исследованиях доказательства участия воспаления в прогрессировании атеросклероза стали основанием для применения противовоспалительных препаратов в лечении этого заболевания. Их эффективность изучалась в двух крупных работах. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CANTOS были включены пациенты (n=10 061), которые перенесли ИМ и у которых уровень СРБ составлял  $\geq 2$  мг/л [34]. Целью исследования была проверка воспалительной гипотезы развития атеросклероза при ингибировании ИЛ1-зависимого воспаления. Первичной конечной точкой были нелетальный ИМ, нелетальный инсульт и кардиоваскулярная смерть. Четыре группы пациентов получали либо плацебо, либо канакинумаб в дозах 50, 150 и 300 мг каждые 3 мес. К концу исследования частота достижения первичной конечной точки в группе плацебо составила 4,50 случая на 100 человеко-лет; в группе канакинумаба 50 мг – 4,11 случая на 100 человеко-лет (относительный риск, ОР по сравнению с плацебо – 0,93;  $p=0,30$ ); в группе канакинумаба 150 мг – 3,86 случая на 100 человеко-лет (ОР по сравнению с плацебо – 0,85;  $p=0,02075$ ); в группе канакинумаба 300 мг – 3,90 случая на 100 человеко-лет (ОР по сравнению с плацебо был аналогичен таковому в группе канакинумаба 150 мг). Уровень холестерина (ХС) у испытуемых на фоне терапии значительных изменений не претерпел. Эти данные указывают на важную роль ИЛ1-зависимого воспаления в индукции и прогрессировании атеросклероза.

Известно, что кристаллы ХС, как и кристаллы моноурата натрия, могут активировать NLRP3-инфламмосому, стимулируя тем самым синтез ИЛ1 $\beta$  [35]. Они также запускают образование NETs, которые «готовят» макрофаги к синтезу провоспалительных цитокинов и активируют Th17-тип иммунного ответа. Активация NLRP3-инфламмосомы в области атеросклеротического поражения, вероятнее всего, происходит посредством воздействия кристаллов ХС, NETs, тканевой гипоксии и локально возникающих турбулентных токов крови [36–39] на LRR-домен NLR с последующей активацией каспазы 1 и нисходящей активацией ИЛ1 $\beta$ , усилением синтеза ИЛ6 в печени и накоплением СРБ. Наличие таких изменений может подтверждать аутовоспалительную природу атеросклеротического процесса [40].

Параллельно с CANTOS было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CIRT [41], в котором 4786 участников получали таблетированный МТ 15–20 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой 1 мг/сут или плацебо. Первичная конечная точка (повторный ИМ, шунтирование, инсульт или смерть) была такой же, как в исследовании CANTOS. Исследование было прекращено в связи с отсутствием влияния МТ на уровень ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 или СРБ в сравнении с плацебо, при этом первичная конечная точка зафиксирована у 170 больных из группы МТ и у 167 из группы плацебо.

Поскольку аутоиммунное воспаление является важнейшим фактором риска развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза, некоторые авторы считают, что его ускоренное прогрессирование можно рассматривать как своеобразное системное проявление РА [12]. Однако такая трактовка взаимосвязи ревматоидного воспаления и атеросклероза, на наш взгляд, является слишком упрощенной. Не отрицая патогенетической близости этих двух заболеваний и благоприятного влияния противоревматической терапии РА на кардиоваскулярный риск, хотелось бы все же подчеркнуть, что речь идет *о двух разных нозологиях, которые могут развиваться достаточно автономно и параллельно*. Результаты исследований CANTOS и CIRT позволяют говорить о существенных различиях воспалительного процесса при РА и при атеросклерозе, и эти различия оказывают заметное влияние на восприимчивость имеющихся патологических изменений к проводимой терапии. Так, МТ, с успехом применяемый при РА, не позволял контролировать развитие как самого атеросклероза, так и его кардиальных проявлений. По-видимому, МТ может устранять негативное влияние активности РА, которая ускоряет развитие атеросклероза, но при этом ССЗ способны развиваться независимо от РА. В то же время канакинумаб, который показал весьма скромные результаты при РА [42], обеспечивал существенное улучшение при атеросклерозе.

Большой практический интерес представляет работа Е.В. Удачкиной и соавт. [43], которые наблюдали больных ранним РА, не получавших ранее базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Всем больным назначалась стартовая монотерапия МТ. При недостаточном эффекте через 3 мес к лечению добавляли генно-инженерный биологический препарат. Исходно и после 18 мес терапии проводилось дуплексное сканирование сонных артерий. В исследование было включено 74 пациента с активным РА, у 31 из них через 18 мес достигнута ремиссия. При повторном обследовании у 8 пациентов, не имевших ранее признаков

атеросклероза, зафиксировано появление атеросклеротических бляшек. Кроме того, у 19 больных, у которых определялись признаки атеросклероза на момент включения, выявлено увеличение числа атеросклеротических бляшек. Развитие и прогрессирование атеросклероза происходило несмотря на активную современную противоревматическую терапию («Лечение до достижения цели»). Наступление ремиссии РА и вид терапии не оказывали существенного влияния на прогрессирование атеросклероза. Эта работа наглядно демонстрирует, что активное лечение РА, которое проводится в строгом соответствии с современными рекомендациями с применением самых эффективных препаратов, не позволяет в должной мере контролировать прогрессирование атеросклероза даже на ранней стадии болезни и даже в тех случаях, когда реализована поставленная цель – ремиссия или низкая активность РА.

О.А. Фомичева и соавт. [44] в течение 3 лет наблюдали 124 больных РА с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС). На момент включения в исследование атеросклеротические бляшки в сонных артериях были выявлены в 77% случаев, атеросклеротическое поражение коронарных артерий – в 7%. За время наблюдения прогрессирование атеросклероза коронарных и/или сонных артерий наблюдалось у 23% больных. При этом факторами риска были курение, отягощенная по ССЗ наследственность и длительность заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов у больных РА с прогрессированием атеросклероза оказались выше. В то же время противоревматическая терапия существенно не влияла на прогрессирование атеросклероза.

Е.В. Герасимова и соавт. [45] при обследовании 63 больных РА с подозрением на ИБС или верифицированной ИБС выявили гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий в 35% случаев. При проведении множественного регрессионного анализа авторы не обнаружили связи стеноза коронарных артерий с возрастом, полом, значением DAS28, СОЭ, уровнем СРБ, ХС, ХС ЛПНП и ХС липопротеинов высокой плотности, а также применением противоревматических препаратов.

Приведенные данные позволяют однозначно утверждать, что сегодня мы не можем расценивать атеросклероз как внесуставное проявление РА. Любая классификация должна в первую очередь отвечать потребностям клинической практики и помогать врачу при выборе тактики ведения больного. Если мы поставим атеросклероз в один ряд с другими проявлениями РА, это затормозит раннее выявление кардиоваскулярных нарушений и своевременное назначение адекватной терапии. Безусловно, снижение кардиоваскулярного риска под влиянием противоревматической терапии – важное достижение. Но какой практический вывод мы отсюда должны сделать? Что нужно лечить РА до достижения цели? А разве это кто-нибудь оспаривает? Это положение содержится во всех современных рекомендациях по лечению РА. Само по себе наличие РА уже служит показанием для проведения такой терапии, и наличие ССЗ не станет основанием для ее усиления. Но мы не вправе ожидать, что лечение, которое обеспечит ремиссию или низкую активность РА, будет столь же эффективным при кардиоваскулярных нарушениях.

Современная классификация РА рассматривает атеросклероз как его осложнение [46]. Такая трактовка, может быть, несколько точнее отражает характер связи между этими двумя заболеваниями, но ее тоже нельзя признать удачной. Осложнение – это признак поздней стадии бо-

лезни, а сердечно-сосудистые нарушения зачастую могут предшествовать развитию РА. Нужно учитывать, что второй пик заболеваемости РА приходится на 65 лет и подобная хронология развития этих нозологий по меньшей мере не является редкостью.

При определении тактики ведения больного РА врач обязан помнить, что это заболевание — серьезный фактор риска развития ССЗ. Их своевременное выявление имеет не меньшее значение, чем ранняя диагностика самого РА. Зачастую ССЗ протекают бессимптомно, и первым клиническим проявлением такой патологии при РА может быть летальный исход. Поэтому уже на ранней стадии РА необходимо проводить соответствующее обследование для активного выявления атеросклероза.

Кроме того, при выборе терапии следует исходить из того, что РА и атеросклероз, несмотря на, казалось бы, их тесную связь и сходство ряда патогенетических механизмов, все же являются автономными заболеваниями и целенаправленное лечение одного из них не позволяет эффективно контролировать другое. И более того, даже достижение стойкой лекарственной клинико-лабораторной ремиссии РА (включая редко достижимую иммунологическую) не избавляет пациента от постоянно сохраняющегося («теющего») ревматоидного воспаления. С практической точки зрения, сочетание РА и атеросклероза целесообразно рассматривать в рамках концепции *мультиморбидности*, согласно которой имеющиеся у пациента болезни не разделяются на «индексную» и сопутствующие, а считаются равноценными. Такой подход к ведению больных при сочетании РА и атеросклероза представляется оптимальным, поскольку эти нозологии сопоставимы по клинической значимости и недостаточное внимание к любой из них может привести к тяжелым последствиям для пациента.

Развитие РА связано с формированием сложного комплекса патологических изменений: поражение опорно-двигательного аппарата, внесуставные проявления, осложнения болезни, неблагоприятные реакции, обусловленные побочным действием медикаментозной терапии, а также повышение восприимчивости к другим заболеваниям, в том числе ССЗ, способствующее возникновению спектра коморбидных нарушений, характер которых может варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Связанная с атеросклерозом сердечно-сосудистая патология занимает в этом спектре особое место. Результаты исследований показывают, что развитие воспалительного атеросклероза у больных РА — не случайное совпадение. Активный воспалительный процесс вообще и ревматоидный в частности могут совместно благоприятствовать развитию атеросклероза при наличии соответствующего генетического фона.

Вместе с тем пока мы не знаем, влияют ли обуславливающие возникновение атеросклероза генетические факторы на особенности самого РА. Существует мнение, что РА представляет собой не единую нозологию, а синдром, при котором сходные клинические проявления могут быть опосредованы разными патогенетическими механизмами [47]. Исходя из потребностей рутинной клинической практики и данных научных исследований, представляется целесообразным выделить *особого варианта РА, тесно ассоциированного с атеросклерозом*, а следовательно, и с его многочисленными клиническими проявлениями (мультиморбидностью). Назрела необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению данной категории больных с описанием процедуры скрининга для выявления атеросклероза, коррекции имеющихся традиционных и «воспалительных» факторов риска, особенностей медикаментозной терапии ССЗ и РА. Кроме того, серьезный интерес может представлять изучение особенностей развития РА у таких пациентов, в частности эффективности ингибирования ИЛ1 при раннем и рефрактерном РА, ассоциированном с атеросклерозом.

Но уже сегодня рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [48, 49] являются важным шагом, способствующим оптимизации скрининга, оценки и управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с РА. В то же время требуют дальнейшего изучения подходы к стратификации риска, коррекции *модифицируемых* факторов риска и выбору оптимальной иммуномодулирующей терапии РА в контексте *реального контроля* над прогрессированием атеросклероза. Кроме того, необходимо расширение сотрудничества ревматологов с врачами первичного звена, кардиологами и, как становится очевидным, нефрологами. Основой для подобного сотрудничества является близость механизмов возникновения и прогрессирования РА, атеросклероза, ССЗ и ХБП: активация инфламмосомы NLRP3, ИЛ1 и ИЛ6, клональный гемопоэз и клеточное «старение» представляют собой значимую движущую силу системного воспаления и при ССЗ, и при ХБП.

Создание модели кардио-нефро-ревматологической помощи, в которой обязанности координируются между различными специалистами, позволит улучшить соблюдение текущих рекомендаций по лечению указанных состояний. Примером подобной успешной кооперации служит сотрудничество ревматологов и дерматологов при псориатическом артрите. Такое сотрудничество способно углубить знания в области отдельных специальностей и инициировать совместные исследования для разработки современных терапевтических стратегий.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1463–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920.
2. Almutairi K, Nossent J, Preen D, et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021 May;41(5):863–77. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0.
3. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(1):15–21. (In Russ.)].
4. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 15;117(10):801–6. doi: 10.7326/0003-4819-117-10-801.
5. Lundstrom E, Källberg H, Alfredsson L, et al. Gene–environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):

- 1597-603. doi: 10.1002/art.24572.
6. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010 Nov; 62(11):3161-72. doi: 10.1002/art.27638.
7. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec; 67 Suppl 3(Suppl 3):iii30-4. doi: 10.1136/ard.2008.098038.
8. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years Due to Musculoskeletal Disorders for 195 Countries and Territories 1990-2017. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr; 73(4):702-14. doi: 10.1002/art.41571.
9. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Trends in Excess Mortality Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Ontario, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Aug; 67(8):1047-53. doi: 10.1002/acr.22553.
10. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Rooda LD, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017 Apr; 37(4):487-93. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5.
11. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Mortality following new-onset Rheumatoid Arthritis: has modern Rheumatology had an impact? *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan; 77(1):85-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212131.
12. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(2):122-8. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 54(2):122-8. (In Russ.)].
13. Мутвина ЗЮ, Загребнева АИ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019; 13(3):82-6. [Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardioresnal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(3):82-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-82-86
14. 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):381-6. [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before the appointment of basic anti-inflammatory therapy (preliminary data of the REMARK study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014; 52(4):381-6. (In Russ.)].
15. Вайсман ДШ, Сороцкая ВН, Никитина ЕС. Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(6):616-20. [Vaisman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality from diseases of the musculoskeletal system for initial and multiple causes in residents of the Tula region. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 55(6):616-20. (In Russ.)].
16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crosson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar; 52(3):722-32. doi: 10.1002/art.20878.
17. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. Клиницист. 2013; (3-4):31-40. [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Painless myocardial ischemia and cardiac arrhythmias in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist.* 2013; (3-4):31-40. (In Russ.)].
18. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678-702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678-702].
19. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2009; 47(3):60-6. [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Determination of calcium in coronary arteries: new opportunities for stratification of the risk of cardiovascular complications in patients with autoimmune diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009; 47(3):60-6. (In Russ.)].
20. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T, Nieminen TV. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct; 71(10):1606-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201334. Epub 2012 Jun 26.
21. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимов АН и др. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(6):756-65. [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. The relationship of cardiovascular risk factors with arterial wall rigidity in women with high activity of rheumatoid arthritis. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2012; 8(6):756-65. (In Russ.)].
22. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2015; 87(5):16-23. [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis before the appointment of basic anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015; 87(5):16-23. (In Russ.)].
23. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):465-73. [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy of atherosclerosis – contribution and lessons of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 55(5):465-73. (In Russ.)].
24. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016 Jan 8; 118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
25. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(4):486-93. [Gerasimova EV, Popkova TV. Functional disorders of macrophages in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018; 56(4):486-93. (In Russ.)].
26. Lopez-Mejias R, Genre F, Corrales A, et al. Investigation of a PON1 gene polymorphism (rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep; 73(9):1749-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205543
27. Ibrahim I, Humphreys J, Mokhtar I, et al. Association of chemokine CXC ligand 12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov; 74(11):2099-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207851
28. Lee YH, Bae SC. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter -2518 polymorphism and susceptibility to vasculitis, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016 Mar 20; 62(3):65-71.
29. Leonard D, Svenungsson E, Dahlqvist J, et al. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212614
30. 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 for cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009; (3):4-11. (In Russ.)].
31. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(3):302-12. [Kondrat'eva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis.

## Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013; 51(3):302-12. (In Russ.).
32. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33.
- [Nasonov EL. Methotrexate for rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.).]
33. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1903-10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039.
34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
35. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77.
- [Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.).]
36. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
37. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2010 Jul 23;5(7):e11765. doi: 10.1371/journal.pone.0011765.
38. Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation*. 2013 Aug 6;128(6):632-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002714. Epub 2013 Jul 9.
39. Folco EJ, Sukhova GK, Quillard T, Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 production in activated human macrophages. *Circ Res*. 2014 Oct 24;115(10):875-83. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304437. Epub 2014 Sep 2.
40. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56:5-18. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Development of the doctrine of autoinflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56:5-18. (In Russ.).]
41. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-62. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.
42. Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1 monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Jul 7;12:153. doi: 10.1186/1471-2474-12-153.
43. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):449-55. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Progression of atherosclerosis of the carotid arteries in patients with early rheumatoid arthritis against the background of anti-rheumatic therapy conducted on the principle of "Treatment until the goal is achieved". *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):449-55. (In Russ.).]
44. Фомичева ОА, Попкова ТВ, Круглый ЛБ и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. Кардиология. 2021;61(1):12-21. [Fomicheva OA, Popkova TV, Krougly LB, et al. Factors of Progression and Occurrence of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):12-21. (In Russ.).]
45. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):628-33. [Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(6):628-33 (In Russ.).]
46. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. About the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(1):5-16. (In Russ.).]
47. Firestein GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):114. doi: 10.1186/ar4593.
48. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-79. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
49. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.12.2022/03.02.2023/05.02.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 1021051503137-7. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>