BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

«Атеросклеротический» фенотип ревматоидного артрита. Что мы знаем о нем?

Гордеев А.В.[1,2], Матьянова Е.В.[1], Пожидаев Е.В.[1], Зоткин Е.Г.[1], Лила А.М.[1,3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; [3]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

В ряде исследований установлено, что системное ревматоидное воспаление может вызывать индукцию и ускоренное прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, что, в свою очередь, способно приводить к более частому развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ревматоидным артритом (РА) по сравнению с общей популяцией.

***Цель** исследования – оценить наличие, характер и роль традиционных и специфических для РА факторов риска развития ССЗ у больных активным РА в реальной клинической практике.*

***Материал и методы.** Проанализированы данные 967 больных достоверным активным РА, у которых в связи с неэффективностью предыдущей терапии проведено назначение/смена генно-инженерных биологических препаратов или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов. Больные были разделены на две группы: с наличием и отсутствием ССЗ. Помимо этого, в каждой группе выделены сопоставимые возрастные подгруппы пациентов пожилого (60–74 года) и среднего (45–59 лет) возраста. У всех больных оценивали клинические и лабораторные показатели активности РА, наличие внесуставных проявлений, тяжесть и прогрессирование РА, а также особенности его фармакотерапии. Кроме того, у всех больных РА изучались сопутствующая патология и ряд традиционных факторов риска развития ССЗ.*

***Результаты и обсуждение.** У пациентов со сходной активностью и длительностью РА по мере накопления ССЗ, связанных с возрастом, происходит параллельное статистически значимое накопление традиционных факторов риска развития ССЗ. Частота артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, патологии щитовидной железы, анемического синдрома, дислипидемии, гиперурикемии и ожирения в группе больных РА с ССЗ пожилого возраста была значимо выше, чем в группе больных среднего возраста.*

***Заключение.** Представляется целесообразным выделение особого варианта РА, тесно ассоциированного с атеросклерозом.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; факторы риска; мультиморбидность.*

Контакты:** Андрей Викторович Гордеев; **avg1305@yandex.ru

***Для ссылки:** Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Пожидаев ЕВ, Зоткин ЕГ, Лила АМ. «Атеросклеротический» фенотип ревматоидного артрита. Что мы знаем о нем? Современная ревматология. 2024;18(5):44–53. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-4-44-53*

"Atherosclerotic" phenotype of rheumatoid arthritis. What do we know about it?

Gordeev A.V.[1,2], Matyanova E.V.[1], Pozhidaev E.V.[1], Zotkin E.G.[1], Lila A.M.[1,3]

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

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

Several studies have shown that systemic rheumatoid inflammation may cause induction and accelerated progression of atherosclerotic vascular lesions, which in turn may lead to more frequent development of cardiovascular diseases (CVD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) compared to the general population.

***Objective.** To evaluate the presence, nature and role of conventional and RA-specific risk factors for the development of CVD in patients with active RA in real-life clinical practice.*

***Material and methods.** Data from 967 patients with confirmed active RA were analyzed. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or targeted DMARDs were prescribed/switched due to the ineffectiveness of previous therapy. Patients were divided into two groups: with and without CVD. In addition, comparable age subgroups of elderly (60–74 years) and middle-aged (45–59 years) patients were formed in each group.*

In all patients, clinical and laboratory parameters of RA activity, presence of extra-articular manifestations, the severity and progression of RA and characteristics of pharmacotherapy were analyzed. In addition, concomitant diseases and several traditional risk factors for the development

of CVD were analyzed in all RA patients.

Results and discussion. *In patients with similar RA activity and duration, there is a parallel, statistically significant accumulation of traditional CVD risk factors with increasing age-related CVD. The incidence of arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, thyroid pathology, anemic syndrome, dyslipidemia, hyperuricemia and obesity was significantly higher in the group of elderly RA patients with CVD than in the group of middle-aged patients.*

Conclusion. *It seems appropriate to identify a specific variant of RA that is closely associated with atherosclerosis.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; cardiovascular disease; risk factors; multimorbidity.*

Contact: *Andrey Viktorovich Gordeev;* ***avg1305@yandex.ru***

For reference: *Gordeev AV, Matyanova EV, Pozhidaev EV, Zotkin EG, Lila AM. "Atherosclerotic" phenotype of rheumatoid arthritis. What do we know about it? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):44–53.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-4-44-53*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом [1–4]. В рекомендациях Ассоциации ревматологов России и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) указано, что у пациентов с РА риск развития ССЗ повышен в 1,5 раза, особенно при продолжительности РА более 10 лет, наличии ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также внесуставных проявлений РА [3].

Основой большинства ССЗ является атеросклероз сосудов, развитие которого, согласно современным представлениям, вызвано системным воспалением, обусловленным патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета [4–6]. Отмечается некоторая схожесть определенных компонентов патогенеза атеросклероза и аутоиммунного воспаления, лежащего в основе РА. По данным ряда исследований, активное системное ревматоидное воспаление способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов и может провоцировать развитие тяжелых осложнений ССЗ.

Считается, что сложное взаимодействие воспалительных механизмов РА проявляется в повышении уровня различных провоспалительных цитокинов и маркеров, включая фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин (ИЛ) 1 и 6, пути JAK-STAT и CD80-CD86, СРБ и СОЭ. Эти показатели отражают более высокую активность РА и связаны с увеличением риска развития ССЗ [7, 8]. Таким образом, регресс воспалительного статуса у больных РА в результате применения фармакологических средств, подавляющих выработку провоспалительных цитокинов, может снижать не только активность РА, но и риск развития ССЗ. В исследованиях, в которых сообщалось об уменьшении смертности от ССЗ на фоне применения противовоспалительных препаратов, подтверждена эта возможность [9, 10]. В то же время терапия РА с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и ингибиторов Янус-киназ (иJAK) может пагубно воздействовать на сердечно-сосудистую систему, при этом даже длительная стойкая ремиссия не избавляет эту категорию больных РА от высокой смертности, вызванной ССЗ [11].

Вероятность развития ССЗ как в общей популяции, так и, несомненно, у больных РА определяется такими традиционными факторами кардиоваскулярного риска, как образ жизни, курение, ожирение, степень физической активности и диета с высоким содержанием жиров и/или сахара, а также артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет (СД) и др. Увеличение возраста и мужской пол также ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ [12].

Проблема сопутствующей патологии при ревматических заболеваниях (феномен мультиморбидности) широко обсуждается в литературе. Особенно важна и интересна роль мультиморбидности при РА в связи с ее многофакторностью и вовлечением обширного спектра в некоторой степени схожих патогенетических механизмов, а также наличием корреляции выраженности аутоиммунных нарушений с развитием и осложненным течением ССЗ [13]. Хотя повышенный риск возникновения ССЗ и их осложнений у пациентов с РА давно известен, существует потребность во внедрении в ревматологическую практику стратегий выявления и регистрации факторов риска ССЗ у пациентов с РА [13–16]. Поэтому в повседневной клинической практике, обнаружение реально значимых факторов риска развития ССЗ у больных РА и, как следствие, попытка управления этими факторами имеет решающее значение для профилактики заболеваний.

Цель исследования – изучить наличие, характер и роль традиционных и специфических для РА факторов риска развития ССЗ у больных активным РА в реальной клинической практике.

Материал и методы. В анализ включено 967 пациентов с активным РА, госпитализированных (всего 1352 случаев госпитализации) в специализированный ревматологический стационар. Пациенты соответствовали критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR 2010 г., у них была неффективна терапия традиционными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), и они нуждались, по решению клинико-экспертной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических БПВП (тсБПВП).

Всем пациентам проводилось общепринятое клинико-инструментальное обследование [17]. Формирование исследуемых групп больных РА представлено на рис. 1. Поскольку больные РА с наличием ССЗ были значительно старше, чем пациенты группы контроля (без ССЗ, n=489, 50,6%; p<0,0001), было решено проводить сравнение изучаемых показателей в сопоставимых по возрасту подгруппах больных, имевших и не имевших ССЗ.

У всех пациентов подробно собирали лекарственный анамнез, регистрировали все документально подтвержден-

ные сопутствующие заболевания, включая ССЗ. В табл. 1 приведены выявленные у пациентов факторы риска развития ССЗ.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера (F). Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением (M±SD) и в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с ненормальным распределением признака применялся тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с определением коэффициента корреляции Rs). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

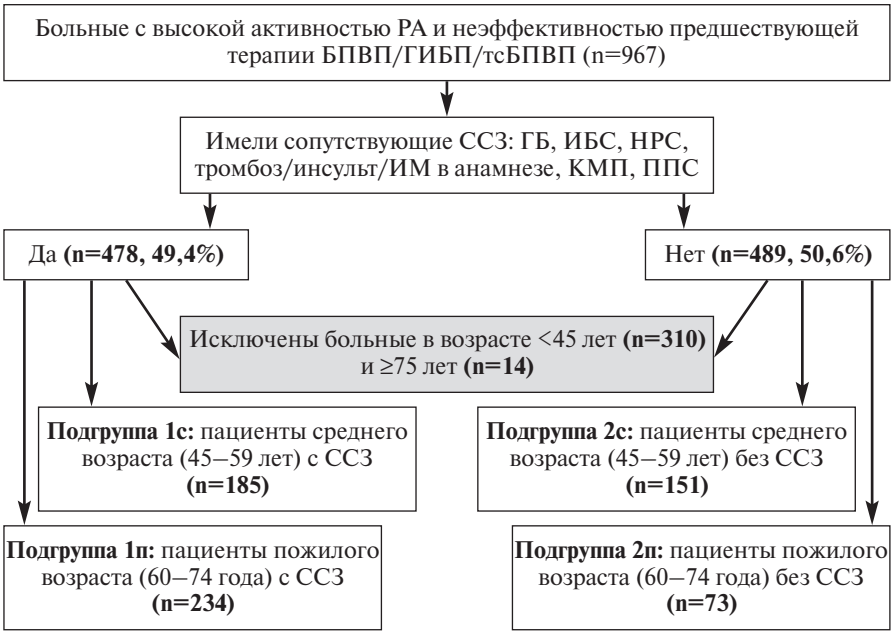

Рис. 1. *Схема формирования исследуемых групп. ИМ – инфаркт миокарда. Здесь и на рис. 2: ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НРС – нарушение ритма сердца; ППС – патология периферических сосудов; КМП – кардиомиопатия*

Fig. 1. *Scheme of study groups formation. ИМ – myocardial infarction. Here and in Fig. 2: АГ – essential hypertension; ИБС – ischemic heart disease; НРС – cardiac arrhythmia; ППС – peripheral vascular pathology; КМП – cardiomyopathy*

Результаты. В целом по группе (n=967) различные ССЗ были выявлены у 56,9% больных активным РА, а в подгруппе пожилых больных (подгруппа 1п) этот показатель оказался значимо выше ($p<0,05$) – 75,9%. Частота основных ССЗ в целом в группе больных активным РА представлена на рис. 2. Сравниваемые группы были сопоставимы по гендерному составу и длительности РА (табл. 2). У больных пожилого возраста длительность РА к моменту начала терапии/замены ГИБП была значимо больше как при наличии, так и при отсутствии ССЗ. Позитивность по АЦЦП у больных среднего возраста без ССЗ (подгруппа 2с) выявлялась значимо чаще (86,8%), чем у пациентов среднего возраста с наличием ССЗ (подгруппа 1с, 78,4%; $p=0,04$). У пожилых больных частота позитивности по АЦЦП при наличии (подгруппа 1п) и при отсутствии (подгруппа 2п) ССЗ была сопоставима и составляла соответственно 83,3 и 84,9% (отношение шансов, ОШ 0,6; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–5; $p=0,02$). Частота выявления РФ в подгруппах больных среднего возраста (1с и 2с) не зависела от наличия ССЗ. В подгруппе 1п РФ был обнаружен значимо чаще, чем в подгруппе 2п ($p=0,02$).

У пациентов среднего возраста с ССЗ (подгруппа 1с) чаще имелась II рентгенологическая стадия РА (51,4%), чем у пациентов из сопоставимой по возрасту подгруппы 2с (37,7%). Однако число пациентов с IV (поздней) рентгенологической стадией РА, наоборот, было значимо большим в подгруппе пациентов среднего возраста без ССЗ (2с), чем в сопоставимой подгруппе пациентов с наличием ССЗ (1с). У больных пожилого возраста без ССЗ (2п) значимо чаще встречалась III рентгенологическая стадия РА (37%; $p=0,002$), чем в сопоставимой подгруппе пожилых пациентов с наличием ССЗ (1п, 29,9%).

Более чем у половины больных РА, включенных в исследование, независимо от возраста были зафиксированы внесуставные проявления РА, которые, за исключением синдрома Шегрена, встречались практически с одинаковой частотой. Последний значимо чаще выявлялся у пожилых больных, но без ССЗ. Трудный для лечения (difficult-to-treat, D2T) вариант РА отмечался менее чем у 1/10 части больных во всех исследуемых группах как при наличии, так и при отсутствии ССЗ.

На момент включения в исследование практически все клинические и лабораторные показатели активности РА (табл. 3) в группах больных среднего и пожилого возраста с

Таблица 1. Факторы риска развития ССЗ у больных РА
Table 1. Risk factors for the development of CVD in patients with RA

Традиционные	Ассоциированные с РА
Возраст Пол Ожирение АГ ХБП Анемия Дислипидемия Гипергликемия Гиперурикемия СД Гиподинамия Частый стресс Курение	Длительность РА Активность РА Тяжесть РА Серопозитивность по РФ и АЦЦП Внесуставные проявления РА Терапия РА: НПВП, ГК, МТ, ЛЕФ, иИЛ6, иФНОα, иJAK

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; иИЛ6 – ингибиторы ИЛ6; иФНОα – ингибиторы ФНОα.

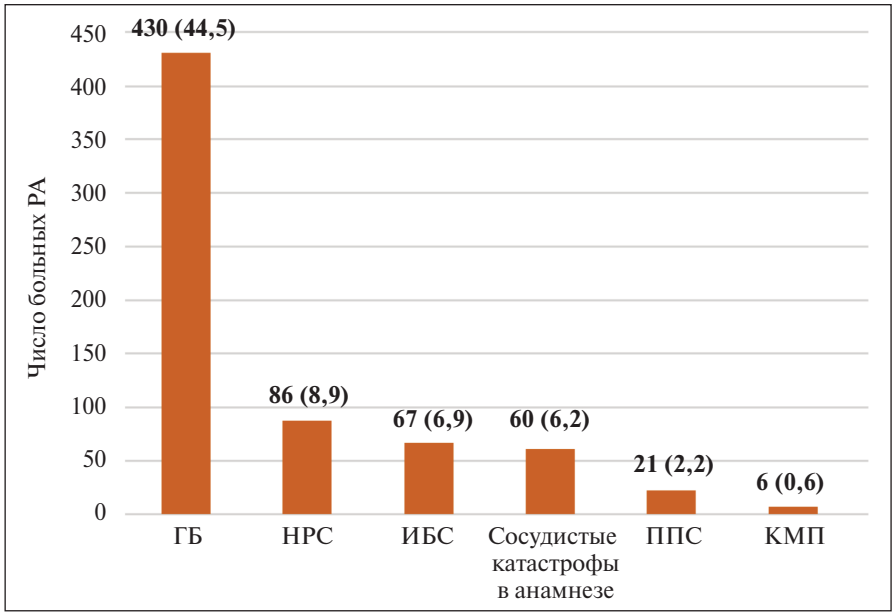

Рис. 2. *Частота основных ССЗ в общей группе пациентов с РА (n=967), n (%)*
Fig. 2. *Frequency of CVD in general group of patients with RA (n=967), n (%)*

ССЗ и без ССЗ были сопоставимы. Однако в подгруппе 1п отмечались меньшие число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) суставов (p=0,04) и CDAI (Clinical Disease Activity Index; p=0,047), чем в подгруппе 2п.

Частота и структура сопутствующей патологии, включая ССЗ, у больных РА разных возрастных групп представлены в табл. 4. Нами подтверждено закономерное и многократное увеличение частоты выявления различных нозологических форм ССЗ у пациентов с РА пожилого возраста (подгруппа 1п) по сравнению с аналогичными показателями у больных РА среднего возраста (подгруппа 1с), p<0,05.

Установлено, что у пациентов со сходной активностью и длительностью РА по мере связанного с возрастом накопления ССЗ (сравнение подгрупп 1с и 1п) происходит параллельное статистически значимое накопление традиционных факторов риска развития ССЗ. Доля больных с АГ (p=0,03), СД (p=0,03), ХБП (p<0,0001), хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ (p=0,0003), патологией щитовидной железы (p=0,03), анемическим синдромом (p=0,04), дислипидемией (p<0,05), гиперурикемией (p=0,03), остеопорозом (p<0,0001) и ожирением (p<0,0001) была значимо выше в подгруппе 1п. Число курящих больных РА во всех сравниваемых группах было практически одинаковым.

Анализ особенностей фармакотерапии РА, которая могла бы ослабить или усилить риск развития атеросклероза вообще и/или ССЗ в частности [18], у больных с наличием и отсутствием ССЗ представлен в табл. 5. Примечательно, что МТ не являлся лидером среди изначально назначаемых синтетических БПВП. Опыт применения МТ имелся у подавляющего большинства пациентов с РА (1с – 96,8%; 2с – 97,4%; 1п – 93,2%; 2п – 100%). При этом ни число пациентов, когда-либо прини-

Таблица 2. Характеристика больных РА в исследуемых группах (n=643)
Table 2. Characteristics of patients with RA in the study groups (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p
Возраст, годы, M±SD	53,4±4,3	51,8±4,3	0,001	67±4	64±3,2	<0,0001
Мужчины/женщины	39 (21,1)/146 (78,9)	20 (13,3)/131 (86,8)	Нд	50 (21,4)/184 (78,6)	16 (21,9)/57 (78,1)	Нд
Длительность РА, годы, M±SD	12,9±9,2	12,8±9,4	Нд	14,9±11,3	13,5±8,6	Нд
Позитивность по РФ	158 (85,4)	132 (87,4)	Нд	213 (91)	59 (80,8)	0,02
Позитивность по АЦЦП	145 (78,4)	131 (86,8)	0,046	195 (83,3)	62 (84,9)	Нд
Рентгенологическая стадия РА:						
I	2 (1,1)	2 (1,3)	Нд	3 (1,3)	0	Нд
II	95 (51,4)	57 (37,7)	0,01	114 (48,7)	29 (39,7)	Нд
III	43 (23,2)	38 (25,2)	Нд	70 (29,9)	27 (37)	0,002
IV	45 (24,3)	53 (35,1)	0,03	47 (20,1)	17 (23,3)	Нд
Внесуставные проявления:						
синдром Шегрена	56 (30,3)	55 (36,4)	Нд	74 (31,6)	34 (46)	0,02
ревматоидные узелки	46 (24,9)	34 (22,5)	Нд	88 (37,6)	25 (34,2)	Нд
ИЗЛ	10 (5,4)	7 (4,6)	Нд	30 (12,8)	8 (11)	Нд
Операции на суставах в анамнезе	23 (12,4)	25 (16,6)	Нд	60 (25,6)	16 (21,9)	Нд
D2T РА	15 (8,1)	10 (6,6)	Нд	14 (6)	6 (8,2)	Нд

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. Здесь и в табл. 3–6: Нд – различия недостоверны. ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Таблица 3. Показатели активности РА на момент включения в исследование (n=643)
Table 3. RA activity indicators at the time of enrolment in the study (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p
ЧБС, M±SD	9,9±5,6	9,4±5,3	Нд	9,6±5,5	10,8±5,4	0,04
ЧПС, M±SD	5,8±4,1	5,6±3,8	Нд	5,2±3,8	6,2±4,1	0,04
ОСЗП по ВАШ, мм, M±SD	63,4±14,2	64,1±13,3	Нд	62,5±14,7	65,3±13,8	Нд
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [13; 42]	20 [11; 44]	Нд	22 [13; 51]	22 [13; 56]	Нд
СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [3,5; 29,7]	10,6 [2,1; 27,2]	Нд	9,4 [3; 22,9]	12,3 [2,7; 27,2]	Нд
DAS28-СОЭ, M±SD	5,4±1,1	5,2±1,2	Нд	5,3±1,2	5,6±1,1	Нд
DAS28-СРБ, M±SD	5±1	5±1	Нд	4,9±1,1	5,2±0,9	Нд
CDAI, M±SD	28,3±10,3	27,5±9,3	Нд	27,2±10	29,8±9,3	0,047
SDAI, M±SD	30,3±11,5	29,8±10,5	Нд	29,4±11,3	31,9±10,3	Нд
Утренняя скованность, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	90 [40; 180]	70 [30; 180]	Нд	60 [30; 120]	90 [30; 240]	Нд

Примечание. ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; SDAI – Simplified Disease Activity Index; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score по уровню СОЭ; DAS28-СРБ – Disease Activity Score по уровню СРБ.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у больных РА (n=643)
Table 4. Concomitant diseases in patients with RA (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста			p
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p_{1-2}	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p_{1-2}	$p_{1п-1с}$
АГ	164 (88,6)	–	–	221 (94,4)	–	–	0,03
ИБС	13 (7)	–	–	48 (20,5)	–	–	0,0001
Сосудистые катастрофы (тромбоз, инсульт, ИМ) в анамнезе	16 (8,6)	–	–	36 (15,4)	–	–	0,02
ИМ в анамнезе	7 (3,8)	–	–	12 (5,1)	–	–	Нд
Тромбоз в анамнезе	7 (3,8)	–	–	11 (4,7)	–	–	Нд
Инсульт в анамнезе	5 (2,7)	–	–	13 (5,6)	–	–	Нд
Анемия (уровень Hb для женщин <120 г/л, для мужчин <130 г/л)	75 (40,5)	53 (35,1)	Нд	64 (27,4)	15 (20,5)	Нд	0,004
ЦВБ/дисциркуляторная энцефалопатия	29 (15,7)	6 (4)	0,0005	49 (20,9)	9 (12,3)	Нд	Нд
Полиневропатия	21 (11,4)	15 (9,9)	Нд	36 (15,4)	8 (11)	Нд	Нд
Язвенная болезнь желудка/ДПК	17 (9,2)	16 (10,6)	Нд	21 (9)	7 (9,6)	Нд	Нд
Вирусный гепатит	10 (5,4)	4 (2,6)	Нд	13 (5,6)	1 (1,4)	Нд	Нд
Бронхиальная астма	9 (4,9)	7 (4,6)	Нд	14 (6)	2 (2,7)	Нд	Нд
ИЗЛ/ХОБЛ	14 (7,6)	11 (7,3)	Нд	47 (20,1)	11 (15,1)	Нд	0,0003
Туберкулез в анамнезе	14 (7,6)	13 (8,6)	Нд	25 (10,7)	6 (8,2)	Нд	Нд
Амилоидоз почек (подтвержденный биопсией)	3 (1,6)	1 (0,7)	Нд	16 (6,8)	3 (4,1)	Нд	0,01

Продолжение табл. 4

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста			p
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p_{1-2}	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p_{1-2}	$p_{1п-1с}$
Стадии ХБП по СКФ при поступлении в стационар:							
СКФ, мл/мин/1,73 м², M±SD	108±30,4	103,1±26,3	Нд	86±26,8	88,6±21,2	Нд	
нет ХБП	126 (68,1)	97 (64,2)	Нд	97 (41,5)	32 (43,8)	Нд	<0,0001
II стадия (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²)	52 (28,1)	48 (31,8)	Нд	100 (42,7)	36 (49,3)	Нд	0,002
IIIА стадия (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²)	5 (2,7)	5 (3,3)	Нд	24 (10,3)	5 (6,8)	Нд	0,002
IIIБ стадия (СКФ <45 мл/мин/1,73 м²)	1 (0,5)	0	Нд	11 (4,7)	0	Нд	–
МКБ	17 (9,2)	7 (4,6)	Нд	30 (12,8)	3 (4,1)	0,04	Нд
СД	11 (5,9)	5 (3,3)	Нд	29 (12,4)	3 (4,1)	0,04	0,03
Патология щитовидной железы	36 (19,5)	25 (16,6)	Нд	63 (26,9)	7 (9,6)	0,002	Нд
Остеопороз	32 (17,3)	22 (14,6)	Нд	84 (35,9)	24 (32,9)	Нд	<0,0001
ИМТ, M±SD	27,6±5	24,5±4,3	<0,0001	28,2±5,4	25,5±3,5	<0,0001	Нд
Курение	18 (9,7)	14 (9,3)	Нд	29 (12,4)	7 (9,6)	Нд	

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ДПК – двенадцатиперстная кишка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МКБ – мочекаменная болезнь; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 5. Лекарственная терапия у пациентов с РА: синтетические БПВП, НПВП и ГК (n=643)
Table 5. Drug therapy in patients with RA: synthetic DMARDs, NSAIDs and GCs (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p
Число синтетических БПВП в анамнезе, M±SD	2,7±1,1	2,6±1	Нд	2,7±1,1	2,5±0,7	Нд
МТ:						
принимали ранее, n (%)	179 (96,8)	147 (97,4)	Нд	218 (93,2)	73 (100)	Нд
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	33 [8; 102]	34 [13; 101]	Нд	41 [9; 96]	40 [151; 101]	Нд
ЛЕФ:						
принимали ранее, n (%)	138 (74,6)	106 (70,2)	Нд	162 (69,2)	52 (71,2)	Нд
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	11 [4; 30]	12 [4; 29]	Нд	10 [3; 36]	12 [4; 32]	Нд
ГК:						
принимали ранее, n (%)	123 (66,8)	85 (56,7)*	Нд	127 (54,4)	45 (61,4)	Нд
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	38 [13; 120]	30 [14; 88]	Нд	31 [9; 99]	52 [12; 126]	Нд
доза в пересчете на преднизолон *per os*, M±SD, мг/сут	7±4,3	7,3±4,0	Нд	6,4±3,8	5,9±3,0	Нд
ГКХ:						
принимали ранее, n (%)	67 (36,2)	55 (36,4)	Нд	91 (38,9)	17 (23,3)	p=0,01
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [2; 17]	10 [3; 25]	Нд	9 [3; 21]	9,5 [3; 21]	Нд
НПВП, n (%):						
не принимали	63 (33,2)	37 (24,5)	Нд	74 (31,8)	20 (27,2)	Нд
ЦОГ2-неселективные	32 (17,2)	35 (23,2)	Нд	45 (19,5)	10 (13,8)	Нд
ЦОГ2- селективные	94 (50,7)	84 (53,8)	Нд	124 (53,1)	46 (63,4)	Нд

Примечание. * – процент рассчитан от числа больных, имевших опыт применения данного препарата. ЦОГ – циклооксигеназа.

мавших МТ, ни суммарная длительность его применения в сравниваемых подгруппах существенно не различались.

Практически аналогичные тенденции прослеживались при использовании пациентами с РА всех групп и других синтетических БПВП – ЛЕФ и гидроксихлорохина (ГКХ). Отметим, что пациенты всех групп, имевшие опыт применения указанных БПВП, суммарно получали терапию каждым из этих препаратов не более 1 года (!).

При изучении использования НПВП и ГК в сравниваемых группах выявлено, что ни число больных, ни длительность приема, ни средняя суточная доза ГК, ни селективность НПВП не зависели от возраста больных РА и от наличия ССЗ.

Таблица 6. Лекарственная терапия у пациентов с РА: ГИБП (n=643)
Table 6. Drug treatment in patients with RA: biologic DMARDs (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p
Число ГИБП/тсБПВП в анамнезе, включая препарат, назначенный при настоящей госпитализации, M±SD	1,7±1,2	1,4±0,9	0,04	1,4±0,7	1,5±0,9	Нд
Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, M±SD	50,7±5,7	49,4±5,7	0,03	63,3±5,3	61±4,8	0,0009
Время от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, M±SD	10,2±8,7	10,4±9,2	Нд	12,3±10,9	10,8±8,6	Нд
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3]	1 [0; 3]	Нд	1 [0; 4]	1 [0; 4]	Нд
ГИБП/тсБПВП (по данным анамнеза), n (%):						
иФНОα	69 (37,3)	53 (35,1)	Нд	55 (23,5)	22 (30,1)	Нд
иИЛ6	17 (9,2)	8 (5,3)	Нд	23 (9,8)	8 (11)	Нд
анти-В- клеточные препараты	79 (42,7)	67 (44,4)	Нд	125 (53,4)	36 (49,3)	Нд
блокаторы костимуляции	13 (7)	10 (6,6)	Нд	23 (9,8)	4 (5,5)	Нд
иJAK	7 (3,7)	13 (8,6)	Нд	7 (3)	2 (2,7)	Нд

Возраст пациентов к началу терапии ГИБП/тсБПВП был статистически значимо выше при наличии ССЗ в обеих возрастных группах ($p<0,05$) при сопоставимом (в среднем около 10 лет; $p>0,05$) времени от момента дебюта РА до назначения указанных препаратов, а также длительности их использования (табл. 6). Структура назначаемых при активном РА ГИБП/тсБПВП была схожей и не зависела от возраста пациентов или от наличия ССЗ. Чаще других классов ГИБП использовались анти-В-клеточные препараты (42,7–53,4%), на втором месте стояли иФНОα (23,5–37,3%) и лишь на третьем месте – иИЛ6 (5,3–11%), но без значимых различий между сравниваемыми группами.

Обсуждение. В изученной нами популяции больных активным РА, госпитализированных в специализированный ревматологический стационар, практически из всех регионов Российской Федерации, частота ССЗ составляла около 57% с очевидным и закономерным ее увеличением (до 76%) у больных пожилого возраста. Аналогичная тенденция выявлена и в других исследованиях [1, 13, 18, 19].

Демографические характеристики больных РА могут влиять на риск возникновения ССЗ. Хотя среди наших пациентов значительно преобладали женщины, значимыми факторами риска развития атеросклеротических ССЗ являлись мужской пол и пожилой возраст. Число лиц мужского пола с наличием и отсутствием ССЗ в группах среднего и пожилого возраста было сопоставимым, но возраст больных РА с ССЗ был значимо выше в каждой из возрастных групп.

Бо́льшая часть ССЗ связана с атеросклеротическим поражением сосудов и сердца. Известно, что отчасти развитие атеросклероза обусловлено хроническим системным воспалением, а его патогенез, как неоднократно отмечалось [1, 6, 12, 13, 18–21], зачастую перекликается с патогенезом ряда ревматических заболеваний (в частности, РА), в основе которых лежит аутоиммунное воспаление [18, 22]. Однако само по себе наличие хронического аутоиммунного воспаления не является достаточным условием для развития и прогрессирования атеросклероза [13, 18, 22]. Помимо хронического воспалительного процесса и наследственной предрасположенности, вероятность возникновения кардиоваскулярной патологии при РА в значительной мере зависит от наличия традиционных факторов риска развития ССЗ [14–16, 23] и сопутствующих РА заболеваний [12, 13, 24, 25], которые имеют очевидную тенденцию к накоплению с возрастом. Поэтому, предположив, что у больных РА среднего возраста в развитии ССЗ будут доминировать преимущественно воспалительные (РА-специфические) факторы риска (см. табл. 1), а у лиц пожилого возраста эти факторы будут действовать совместно с накопившимися традиционными факторами риска ССЗ, мы разделили пациентов с активным РА на группы в зависимости не только от наличия или отсутствия ССЗ, но и от возраста (группы среднего и пожилого возраста).

Поскольку аутоиммунное воспаление – важнейший фактор риска возникновения клинических и субклинических проявлений атеросклероза, некоторые авторы считают, что его ускоренное развитие и прогрессирование можно рассматривать как своеобразный системный признак РА [20], при этом у таких пациентов отмечается изначально более высокая активность (по CDAI), которая коррелирует с более высоким риском развития ССЗ [26, 27]. Однако такая линейная трактовка взаимосвязи ревматоидного воспаления и атеросклероза, и на наш взгляд, и по мнению других авторов [28], является слишком упрощенной. В настоящем исследовании ни в одной из возрастных групп не выявлено различий в наличии и выраженности параметров, которые можно было бы с уверенностью отнести к РА-специфическим факторам риска развития ССЗ.

Показатели, всесторонне характеризующие ревматоидное воспаление, такие как активность и длительность РА, серопозитивность по АЦЦП и РФ, тяжесть (рентгенологическая стадия) и наличие внесуставных проявлений, не имели значимых различий при наличии и отсутствии ССЗ. И, что особенно важно, – это сходство перечисленных выше показателей в группах больных РА среднего возраста, у которых, с одной стороны, в силу возраста еще не успели в полной мере накопиться традиционные факторы риска развития

ССЗ, а с другой – могли монопольно доминировать РА-специфические факторы риска развития кардиоваскулярной патологии. Нам также не удалось выявить значимых различий в характеристиках ревматоидного воспаления у больных РА пожилого возраста, имевших и не имевших ССЗ, т. е. в той возрастной группе, в которой ССЗ встречаются максимально часто [13–16].

Не отрицая некоторой патогенетической близости этих двух заболеваний [6, 18] и возможного благоприятного влияния противоревматической терапии РА на кардиоваскулярный риск [20, 22], хотелось бы еще раз [13] подчеркнуть, что речь идет о двух разных нозологиях (атеросклероз и РА), которые могут развиваться автономно и параллельно, а нередко и опережая [26] друг друга.

Помимо характеристик собственно ревматоидного воспаления, к РА-специфическим факторам риска развития ССЗ можно отнести и особенности фармакотерапии суставного заболевания. Так, некоторые ее компоненты могут увеличивать этот риск (НПВП, ГК, ЛЕФ, иJAK), не влиять на него (МТ, ГКХ, различные ГИБП) и, возможно, снижать его – иИЛ6 [5, 9, 10, 15–18, 20, 22, 29–33]. Как оказалось, выбор стратегии терапии РА, в том числе даже самой лучшей (Treat-to-Target, T2T), не оказывает значимого влияния на смертность от ССЗ [11] – она по-прежнему остается крайне высокой. В нашем исследовании не выявлено существенной разницы в количественном распределении и структуре лекарственных препаратов, применяемых в терапии РА при наличии и отсутствии ССЗ в разных возрастных группах. Возможно, своеобразным вкладом фармакотерапии РА в повышение риска развития ССЗ у наших пациентов явилось значимо более позднее назначение ГИБП, что особенно заметно у больных пожилого возраста. Известно, что риск развития ССЗ может быть напрямую связан с более частым применением различных ГИБП [34, 35]. В настоящем исследовании не удалось показать, что D2T РА у больных с ССЗ встречается значимо чаще.

Курение – серьезный фактор риска развития не только атеросклероза и его осложнений, но и собственно РА и ассоциируется с более тяжелым течением обоих заболеваний [6, 12, 16]. Среди наших пациентов число курильщиков во всех сравниваемых группах было практически одинаковым.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов со сходной активностью и длительностью РА по мере связанного с возрастом накопления ССЗ (сравнение подгрупп 1с и 1п) происходит параллельное статистически значимое накопление традиционных факторов риска развития ССЗ. Доля пациентов с АГ, СД, ХБП, ХОБЛ, патологией щитовидной железы, анемическим синдромом, дислипидемией, гиперурикемией и ожирением в группе пожилых больных РА с ССЗ была значимо выше, чем в аналогичной группе больных среднего возраста. Столь рельефные различия частоты выявления именно традиционных факторов риска ССЗ и сопутствующих заболеваний в разных возрастных группах на фоне схожей активности ревматоидного воспаления (РА-специфические факторы риска) приводили к закономерному и многократному увеличению частоты выявления различных ССЗ у пациентов с РА пожилого возраста по сравнению с пациентами РА среднего возраста. Другими словами, нам, как и другим авторам [35, 36], не удалось обнаружить связь между наличием и выраженностью специфических для РА факторов и риском развития ССЗ.

Наличие АГ и СД коррелирует примерно с двукратным увеличением риска ССЗ у пациентов с РА, а у больных с гиперлипидемией этот риск выше на 73% [22]. Эти факторы риска широко распространены у больных РА [14, 22–24], и, что еще крайне важно, это может отражать не только высокую фоновую заболеваемость, но и, весьма возможно, также общие пути развития, казалось бы, просто волею случая сосуществующих заболеваний.

Заключение. Все сказанное позволяет сделать вывод, что сочетание РА и атеросклероза целесообразно рассматривать в рамках концепции «биологической мультиморбидности», согласно которой имеющиеся у пациента болезни не разделяются на «индексную» и сопутствующие (подчиненные), а считаются равноценными с допущением [14], что они имеют схожие механизмы развития и прогрессирования [18, 26]. Такой подход к ведению пациентов с сочетанием РА и атеросклероза представляется оптимальным, поскольку эти заболевания сопоставимы не только по клинической значимости, но и по некоторым механизмам патогенеза [18, 20, 21]. С практической же точки зрения, представляется целесообразным выделение особого варианта РА, тесно ассоциированного с атеросклерозом [13], а следовательно, и с его многочисленными мультиморбидными клиническими проявлениями.

Близость некоторых путей, вовлеченных в патогенез РА и ССЗ, привела к смене парадигмы лечения подобных пациентов как ревматологами, так и кардиологами. Принимая во внимание конечный результат, очевидно, что указанные специалисты еще не прошли свою «половину пути». Учитывая наличие множества таргетных методов терапии РА и ограниченность убедительных данных о том, какое лечение наиболее эффективно у конкретного пациента, решение о лечении собственно РА в настоящее время должно в большей степени определяться сопутствующими заболеваниями, традиционными факторами риска ССЗ и профилем безопасности используемых лекарств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;(5):4-12.
[Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;(5):4-12. (In Russ.)].
2. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *F1000Res.* 2022 Apr 27:11:466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2. eCollection 2022.
3. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):119-129. doi: 10.1136/ard-2022-222259. Epub 2022 Sep 22.
4. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine*

(Baltimore). 2022 Jan 7;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.0000000000028501.
5. Pincus T, Gibson KA, Block JA. Premature mortality: a neglected outcome in rheumatic diseases? *Arthritis Care Res.* 2015;67:1043-1046
6. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS. et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003 May 20;138(10):807-11. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008.
7. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2): 115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
8. Almeida-Santiago C, Quevedo-Abeledo JC, Hernandez-Hernandez V, et al. Interleukin 1 receptor antagonist relation to cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2022 Aug 11;12(1):13698. doi: 10.1038/s41598-022-18128-5.
9. Dessie G. Association of atherogenic indices with C-reactive protein and risk factors to assess cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patient at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa. *PLoS One*. 2022 Jun 3;17(6):e0269431. doi: 10.1371/journal.pone.0269431. eCollection 2022.
10. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. ORAL surveillance investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
11. Cordova Sanchez A, Khokhar F, Olonoff DA, Carhart RL. Hydroxychloroquine and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024 Apr;38(2):297-304. doi: 10.1007/s10557-022-07387-z. Epub 2022 Oct 5.
12. Heckert SL, Maassen JM, le Cessie S, et al. Long-term mortality in treated-to-target RA and UA: results of the BeSt and IMPROVED cohort. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 11;83(2):161-168. doi: 10.1136/ard-2023-224814.
13. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013 Oct;166(4):622-628. e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.010. Epub 2013 Aug 29.
14. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16-22.
[Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22
15. 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.)].
16. Semb AG, Rollefstad S, van Riel P, et al. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1284-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204792. Epub 2014 Mar 7.
17. Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, et al. EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed Res Int*. 2015:2015: 515280. doi: 10.1155/2015/515280. Epub 2015 Mar 1.
18. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71.
[Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(5):557-71. (In Russ.)].
19. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jul;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7. Epub 2023 May 25.
20. Semb AG, Ikdahl E, Kerola AM, et al. SURFR collaborators. A clinical audit of cardiovascular risk factors and disease in patients with rheumatoid arthritis — SURF-RA. *Mediterr J Rheumatol*. 2022 Jun 30;33(2): 201-217. doi: 10.31138/mjr.33.2.201. eCollection 2022 Jun.
21. 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.)].
22. 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.)].
23. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jul;16(7):361-379. doi: 10.1038/s41584-020-0428-y. Epub 2020 Jun 3.
24. Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Герасимова ЕВ и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(3):23-27.
[Kondrat'eva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):23-27. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-23-27
25. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ. Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа и традиционные факторы риска нарушений углеводного обмена у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):17-21.
[Kondrat'eva LV, Popkova TV. The incidence of type 2 diabetes mellitus and the traditional risk factors of carbohydrate metabolic disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):17-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-17-21
26. Мутовина 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. Cardiorenal 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
27. Duruöz MT, Ataman S, Bodur H, Cay HF. Prevalence of cardiovascular diseases and traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a real life evidence from BioSTAR nationwide registry. *Rheumatol Int*. 2024 Feb;44(2):291-301. doi: 10.1007/s00296-023-05515-y. Epub 2023 Dec 29.
28. Langenberg C, Hingorani AD, Whitty CJM. Biological and functional multimorbidity – from mechanisms to management. *Nat Med*. 2023 Jul;29(7):1649-1657. doi: 10.1038/s41591-023-02420-6. Epub 2023 Jul 18.
29. Yoshida K, Harrold LR, Middaugh N, et al. Time-varying association of rheumatoid arthritis disease activity to subsequent cardiovascular risk. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Jul; 4(7):587-595. doi: 10.1002/acr2.11432. Epub 2022 Apr 10.
30. Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Галушко ЕА. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». Терапевтический архив 2023;95(5);380-385.
[Gordeev AV, Mat'yanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: a therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii arkhiv 2023*; 95(5);380-385. (In Russ.)].
31. Le Bras A. No benefit of methotrexate on the risk of cardiovascular events. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jan;16(1):2-3. doi: 10.1038/s41569-018-0133-6.

32. Murdaca G, Span F, Puppo F. Use of leflunomide plus TNF- inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Nov; 12(6):801-4. doi: 10.1517/14740338.2013.823947. Epub 2013 Jul 29.
33. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3): 480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624. Epub 2015 Jan 5.
34. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and metaanalysis: anti-tumor necrosis factor therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Apr;63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371.
35. Vicente GNS, Pereira IA, de Castro GRW, et al. Cardiovascular risk comorbidities in rheumatoid arthritis patients and the use of antirheumatic drugs: a cross-sectional real-life study. *Adv Rheumatol.* 2021 Jun 25;61(1):38. doi: 10.1186/s42358-021-00186-4.
36. Radovits BJ, Popa-Diaconu DA, Popa C, et al. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Aug;68(8):1271-6. doi: 10.1136/ard.2008.089862. Epub 2008 Aug 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.02.2024/17.05.2024/23.05.2024

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 article was prepared within the framework of the government task, 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
Матьянова Е.В. https://orcid.org/0000-0003-2135-5524
Пожидаев Е.В. https://orcid.org/0000-0001-7063-1834
Зоткин Е.Г. https://orcid.org/0000-0002-4579-2836
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080