

Осипова И. В.¹, Стародубова Ю. Н.^{1, 2}¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Барнаул, Россия² Клинико-диагностический центр ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Цель	Создать прогностические модели артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза на основе изучения совокупности и значимости традиционных и болезнь-опосредованных факторов риска (ФР) у женщин с ревматоидным артритом (РА).
Материал и методы	На базе поликлиники КГБУЗ «ГБ №4 им. Н.П. Гулла» (г. Барнаул), «Центра здоровья», Городского ревматологического кабинета поликлиники и отделения стационара в 2016–2019 гг. проведено обследование 223 пациенток с РА, средний возраст которых составил 54,9±2,1 года. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакетов программ Excel Microsoft Office 2007, Statistica 6,0 и 10,0, SigmaPlot 12,5. Для анализа признаков, влияющих на развитие АГ и атеросклероза при РА, и построения моделей прогнозирования использовался метод многомерного регрессионного анализа. ROC-анализ применялся для определения качества полученных моделей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.
Результаты	Выявлено преобладание в дебюте заболевания ФР: традиционных (гипергликемия, ожирение, повышение диастолического артериального давления – ДАД, тахикардия, дислипидемия); болезнь-опосредованных (СОЭ, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, умеренная и высокая активность по DAS-28) и психосоциальных (стресс, тревога, депрессия, нарушение сна). Определены наибольшая частота и сочетание ФР при длительности РА более года: традиционные (ожирение, гипергликемия, повышение систолического артериального давления – САД), снижение скорости клубочковой фильтрации; болезнь-опосредованные (прием преднизолона). Разработана высокочувствительная модель скрининга АГ, включающая сочетание ФР: болезнь-опосредованных (длительность РА, уровень СРБ); традиционных (нерациональное питание, низкая физическая активность, ранний анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, повышение САД, ДАД, преэклампсия и/или эклампсия, ранняя менопауза, возраст, дислипидемия); психосоциальных (тревога, депрессия) и высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. Разработана высокочувствительная модель вероятного прогнозирования мультифокального атеросклероза при РА у женщин, включающая комплекс ФР: болезнь-опосредованных (активность РА по DAS-28, уровень СРБ, фибриногена, СОЭ, дозозависимый прием преднизолона); традиционных (АГ, САД, окружность талии, частота сердечных сокращений, ранняя менопауза, преэклампсия и/или эклампсия, возраст 55 лет и старше, дислипидемия); психосоциальных (нарушение сна, депрессия).
Заключение	Разработаны алгоритмы ранней профилактики АГ и атеросклероза с учетом выявленных предикторов и предложенных моделей прогнозирования у женщин с РА.
Ключевые слова	Ревматоидный артрит; факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; гипертоническая болезнь; атеросклероз; прогнозирование
Для цитирования	Osipova I.V., Starodubova Y.N. Prediction of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis. Kardiologiya. 2024;64(1):67–79. [Russian: Осипова И.В., Стародубова Ю.Н. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом. Кардиология. 2024;64(1):67–79].
Автор для переписки	Стародубова Юлия Николаевна. E-mail: ulastar@bk.ru

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее часто встречающееся ревматологическое заболевание преимущественно женщин трудоспособного возраста и ассоциированное с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ранней смертностью от них [1]. В настоящее время ряд исследований описывает системное воспа-

ление при РА как пусковой механизм прогрессирования ССЗ напрямую или через активацию имеющихся факторов риска (ФР) [2, 3]. В современных рекомендациях по профилактике ССЗ впервые РА признали самостоятельным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4]. Существующая модель риска развития ССЗ при РА [5] не учитывает специфические ФР развития

Центральная иллюстрация



Когорта исследования

«Совокупность и значимость традиционных, болезнь-опосредованных, психосоциальных факторов риска у женщин с ревматоидным артритом (РА) в прогностической модели артериальной гипертензии и мультифокального атеросклероза»

223 женщины с РА (EULAR/ACR),

возраст $54,9 \pm 2,1$ года

Серопозитивность по РФ – 52,5%

АЦЦП – 64,6%

активность по DAS-28:

• умеренная – 17,5%

• высокая – 82,5%

Внесуставные проявления – 46,6%

АГ – 76,0% ($142,1 \pm 0,2 / 90,9 \pm 0,4$ мм рт. ст.)

ОХС ммоль/л – 65,3% ($6,05 \pm 1,3$),

ХС ЛНП – 51,6% ($3,5 \pm 1,1$)

СКФ <90 мл/мин – 45,8%, $<60 \geq 44$ – 11,5%

Традиционные факторы риска (РКО, 2017):

повышение САД и ДАД; ОХС $>4,9$ ммоль/л и/или ХС ЛНП >3 , абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 88 см), ранний семейный анамнез ССО, низкая физическая активность, нарушение сна (<7 час/сут), ранняя менопауза (до 45 лет), ЧСС (≥ 80 уд/мин), курение (≥ 1 пачки в день), алкоголь (10 г/этанола в день), патология беременности (преэклампсия и/или эклампсия), гипергликемия $>6,1$ ммоль/л; СКФ-СКД-EPI

Дополнительные:

натрийурез >220 ммоль/сут, порог вкусовой

чувствительности к поваренной соли;

Henkin, тест-полоски;

Дуплекс брахиоцефальных сосудов, лодыжечно-плечевой индекс, биоимпедансометрия (ABC-01 «Медасс»)

Болезнь-опосредованные:

активность по DAS-28

(калькулятор <http://www.4s-dawn.com/DAS-28/>).

Рентгенография суставов по Штейнброкеру APP 2017

Психосоциальные:

госпитальная шкала HADS T и D

(8–10 баллов «субклинически выраженная тревога/депрессия»).

Шкала стресса Ридера:

1–2 балла – высокий; 2,01–3,0 – средний; 3,01–4,0 – низкий

В дебюте РА превалируют:

дислипидемия, повышение ДАД, психосоциальные факторы, тахикардия, маркеры воспаления.

При РА более года:

повышение САД, доза преднизолона, снижение СКФ, ожирение, гипергликемия.

Влияние факторов риска и их пороговых значений на прогноз развития артериальной гипертензии и мультифокального атеросклероза у женщин с РА

(многофакторный анализ, прогностическая значимость для АГ – 99,3%; случаев атеросклероза – 95,4%)

Для артериальной гипертензии:



Возраст >55 лет; патология беременности, ранний семейный анамнез ССЗ, нерациональное питание, ОХС $>5,0$ ммоль/л, АО >88 см, высокий порог ВЧПС; СРБ $>1,0$ мг/л; DAS-28 $>3,2$ балла; стресс $>3,2$ балла; депрессия >8 баллов; приём преднизолона >10 мг/сут.; длительность РА >10 лет, СКФ <60 мл/мин

Для снижения СКФ <60 мл/мин: ранний семейный анамнез ССЗ; АГ, ОХС $>6,0$ ммоль/л, возраст >55 лет; высокий порог ВЧПС; активность по DAS-28 $>5,0$ балла; прием преднизолона >10 мг/сут

При наличии пороговых значений ФР дополнительно:

определение ПВЧПС, натрийуреза биоимпедансометрия, риска mSCORE, модель прогнозирования АГ, мультидисциплинарный подход для коррекции факторов риска и патогенетической терапии АГ

Для мультифокального атеросклероза:



Менопауза до 45 лет; патология беременности, дислипидемия (ОХС $>7,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $>3,4$); АГ; возраст >55 лет; депрессия $>13,8$ балла; нарушение сна; прием преднизолона >12 мг/сут; DAS-28 $>5,1$ балла; СОЭ >53 мм/ч

При наличии факторов риска – исключение мультифокальности:

дуплекс БЦА, сосудов нижних конечностей, ЛПИ, коронарография, mSCORE, модель прогнозирования атеросклероза, мультидисциплинарный подход для коррекции факторов риска

ревматологического заболевания. Ряд авторов утверждают о гипердиагностике, другие – о недооценке фактического риска согласно данной модели [6]. РА является гетерогенным заболеванием со многими характеристиками, соответственно необходимо разрабатывать индивидуальный прогноз развития ССЗ с мультидисциплинарным подходом.

Артериальная гипертензия (АГ) при РА встречается почти в 70,5% случаев [7–9]. Повышенное артериальное давление (АД) служит общепризнанным ФР развития ССО, однако большинство исследований с изучением исходов [10] не учитывало индивидуальных факторов и связи с солечувствительностью как ключевого механизма развития и прогрессирования АГ и снижения фильтрационной функции почек. Научно-практический интерес к этой проблеме обусловлен ее распространенностью, недостаточной изученностью клинических и гемодинамических особенностей, и как следствие, отсутствием определенной лечебно-профилактической тактики.

Одними из факторов, способствующих развитию ССЗ при РА, являются изменение проатерогенных свойств липидов и нарушение транспорта клеточного холестерина [11–13]. В ряде исследований установлена высокая частота развития субклинического атеросклероза, системность (мультифокальность) сосудистого поражения, но нет моделей прогнозирования ССО у лиц молодого возраста с учетом индивидуальных предикторов и комплексного подхода к управлению рисками при РА [14].

В связи с изложенным оценка роли совокупности гематологических, иммуновоспалительных, психосоциальных факторов в развитии ССЗ и построение персонализированных моделей прогнозирования рисков у женщин с РА являются актуальной научной задачей. Таким образом, остаются неизученными ранние предикторы атеросклероза и АГ, а также не разработаны схемы прогнозирования и профилактики ССО у пациентов данной категории, что является принципиальной задачей для кардиологии.

Цель

Создать прогностические модели АГ и атеросклероза на основе изучения совокупности и значимости традиционных и болезнь-опосредованных ФР у женщин с РА.

Материал и методы

Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава Рос-

сии (г. Барнаул) № 11/12015 и участвующих медицинских центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие (рис. 1).

На базе городской поликлиники КГБУЗ «ГБ №4 им. Н.П. Гулла» (г. Барнаул), ревматологического кабинета и отделения, «Центра здоровья» в 2016–2019 гг. проведено обследование 223 пациенток с РА, средний возраст которых составил $54,9 \pm 2,1$ года.

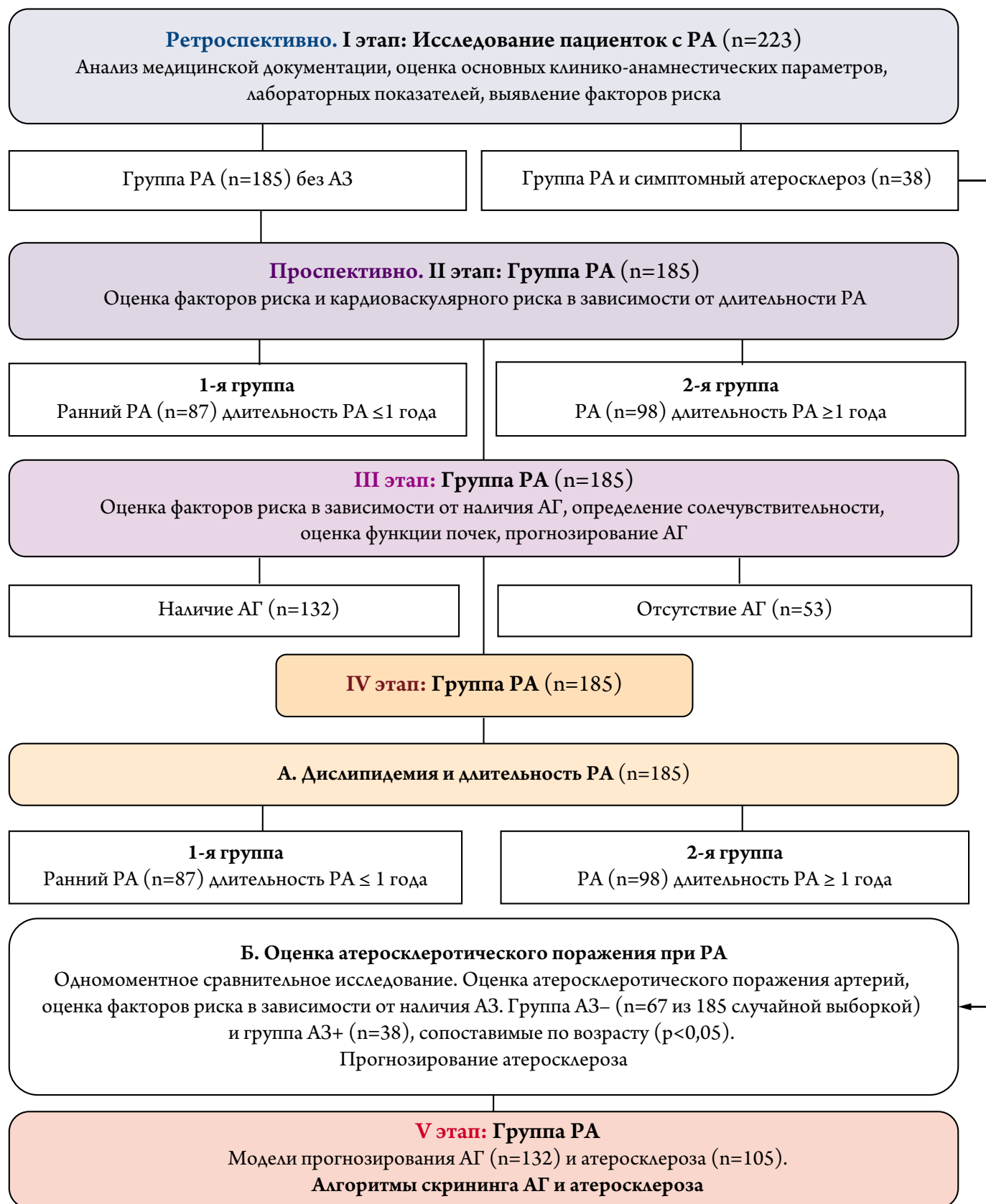
Критериями включения в исследование были: женский пол, возраст от 18 до 75 лет, диагноз РА согласно

Таблица 1. Клиническая характеристика 223 пациенток с ревматоидным артритом

Показатель	Число больных, n (%)	Значение
Возраст средний, годы ($M \pm m$)	223 (100)	$54,9 \pm 2,1$
Внесуставные проявления	104 (46,6)	–
Рентгенологическая стадия РА: 1/2/3/4	87/48/56/32 (39,0/21,5/25,2/14,3)	–
Функциональный класс РА: I/II/III/IV	96/102/25/– (43,0/45,7/11,3/–)	–
Серопозитивность по РФ, мг/л ($M \pm m$)	144 (64,6)	$72,0 \pm 6,3$
Серопозитивность по АЦЦП, ед./мл ($M \pm m$)	117 (52,5)	$4,9 \pm 0,5$
Активность по DAS-28: низкая/умеренная/высокая	0/39/184 (0/17,5/82,5)	
АД, мм рт. ст. ($M \pm m$)	170 (76)	$142,1 \pm 0,2 / 90,9 \pm 0,4$
Повышение уровня ОХС, ммоль/л ($M \pm m$)	145 (65,3)	$6,05 \pm 1,3$
Повышение уровня ХС ЛНП, ммоль/л ($M \pm m$)	115 (51,6)	$3,5 \pm 1,1$
СКФ < 90 мл/мин/1,73 м ² ($M \pm m$)	102 (45,8)	$75,2 \pm 0,3$
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² ($M \pm m$)	27 (11,5)	$53,1 \pm 0,4$
Клинический атеросклероз: ОНМК/ХИБС, n (%)	38 (17)	12/26 (5,3/11,6)
Базисная терапия		
метотрексат, мг/нед ($M \pm m$)	175 (78,5)	$14,9 \pm 0,1$
ГКС, мг/сут ($M \pm m$)	56 (25,1)	$11,2 \pm 0,02$
Прочие БПВП	40 (17,9)	–
НПВП, n (%)	212 (95)	
Лечение ССЗ		
• иАПФ/БРА	44/34 (19,7/15,2)	
• антагонисты кальция	62 (27,8)	
• диуретики	32 (14,3)	
• бета-адреноблокаторы	50 (22,4)	
• статины	11 (5,0)	

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ГКС – глюкокортикостероиды; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Рисунок 1. Дизайн исследования



критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги EULAR/ACR (2010), письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: беремен-

ность, лактация, сопутствующие заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации, онкологические заболевания, тяжелые нарушения функции печени, хроническая болезнь почек (ХБП) IIIб стадии (скорость клу-

бочковой фильтрации – СКФ ≤ 44 мл/мин/1,73 м²), отказ от участия в исследовании (рис. 1).

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Общеклиническое обследование

Определение традиционных ФР развития ССЗ (РКО 2017, ЕОК 2016, ESH/ESC 2017), ревматологического статуса и болезней-опосредованных ФР выполняли по критериями APP (2016) и EULAR (2010). Активность РА определяли по DAS-28 (калькулятор <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>).

Уровень АД измеряли тонометром OMRON M2 Basic с допустимой погрешностью измерений ± 3 мм рт.ст. (ESH/ESC 2017).

Осуществляли оценку психосоциального состояния (госпитальная шкала HADS, стресса Ридера: 1–2 балла – высокий уровень стресса; 2,01–3,0 балла – средний; 3,01–4,0 балла – низкий).

Суммарный риск развития ССЗ оценивали по Европейской шкале mSCORE ($\times 1,5$ для РА) (EULAR 2017). Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) определяли по R. Henkin (1964) с использованием набора оригинальных тест-полосок (патент 2 539 014: В.П. Куликов, А.В. Алексенцева, 2015). Оценку натрия в моче проводили с учетом суточного количества мочи пациенток ионселективным методом. Повышение экскреции натрия констатировали при уровне > 220 ммоль/сут. СКФ определяли по формуле CKD-EPI (KDIGO 2017).

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводили на аппарате Mindray DC-7. Состояние сосудистой стенки изучали в В-режиме, кровотока – с использованием импульсного и цветового доплера. Оценивали толщину интимы-медии (ТИМ) в зонах каротидных бифуркаций и в области общих сонных артерий. Измеряли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Выполняли биоимпедансометрию (аппарат ABC-01 «Медасс»). Определяли общий объем, внутри-, вне- и межклеточную жидкость, которая должна составлять 45–60% массы тела. По повышению данного показателя судят о выраженности задержки жидкости в организме.

Проводили рентгенографию суставов кистей, стоп с оценкой стадии РА по Штейнброкеру (APP 2017).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением пакетов программ Excel Microsoft Office 2007, Statistica 6,0 и 10,0 («StatSoft Inc.» США), SigmaPlot 12,5 («Systat Software Inc.», США). Для оценки качественных признаков использовали как абсолютные, так и относительные показатели, и представляли в виде частот и процентов. При нормальном распре-

лении переменных для определения различий двух средних величин использовали критерий t Стьюдента, при ненормальном – критерий Манна–Уитни. Анализ достоверности различий показателей между группами выполняли с помощью t-теста для количественных признаков и критерия хи-квадрат (chi-square) для качественных признаков. При частотах меньше 5 применяли точный критерий Фишера (двусторонний тест).

Для определения предикторов поражения почек, АГ использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) для каждого ФР, 95% доверительных интервалов (ДИ) и уравнения логистической регрессии. Анализ признаков, влияющих на развитие атеросклероза при РА, выполняли с помощью многомерного регрессионного анализа. Вклад отдельных факторов отражали величиной статистики Вальда (Wald chi-square), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Estimate).

На основании данных регрессионной модели построены характеристические кривые (ROC-кривые – receiver operating characteristic curves), которые отражают зависимость числа верно классифицированных положительных (истинно положительных) примеров от числа неверно классифицированных отрицательных (ложноотрицательных) примеров. Чем ближе данная кривая к верхнему левому углу, тем выше прогностическая способность полученной математической модели, и наоборот, низкое положение кривой показывает слабую прогностическую способность. Визуальное сравнение ROC-кривых происходит при помощи оценки площади под кривыми (AUC – area under curve); показатель вычисляется с применением численного метода трапеций. Таким образом, чем больше AUC, тем большей прогностической силой обладает модель. Для оценки ROC-кривых имеется специальная экспертная шкала показателя AUC, по которой чувствительность и специфичность модели должны быть не менее 85%.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Факторы риска развития ССЗ в дебюте РА и при длительности более года

У всех пациенток с РА лидирующие места занимают воспалительная активность, нерациональное питание, снижение физической активности, АГ, абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы, дислипидемия.

Группы раннего РА (1-я группа, $n=87$) и РА длительностью более года (2-я группа, $n=98$) были сопоставимы в отношении большинства ФР (нерациональное пи-

тание, низкая физическая активность, АО, ранний анамнез ССЗ, гипергликемия, курение, злоупотребление алкоголем). Среди традиционных ФР тахикардия встречалась чаще при раннем РА (39,2 и 25% соответственно; $p<0,05$). В дебюте РА маркеры воспалительной активности встречались чаще (СОЭ – на 13%, повышенный уровень СРБ – на 9%, ревматоидный фактор – на 15%, фибриноген – на 25%, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду – АЦЦП – на 4%), высокая активность по DAS-28 – на 19%, и значения их были выше. Частота выявления дислипидемии в обеих группах была высокой, но в дебюте РА она была статистически значимо выше, что отражает более неблагоприятный липидный состав крови и увеличивает риск развития раннего атеросклероза при РА. Все психосоциальные факторы при раннем РА встречались чаще ($p<0,05$), кроме среднего уровня стресса при РА длительностью более года ($p=0,01$).

При РА длительностью более года чаще встречались ожирение (на 18,2%), гипергликемия (на 11,2%), прием преднизолона (на 22,5%) и была выше его средняя до-

Таблица 2. Факторы риска развития артериальной гипертензии при РА

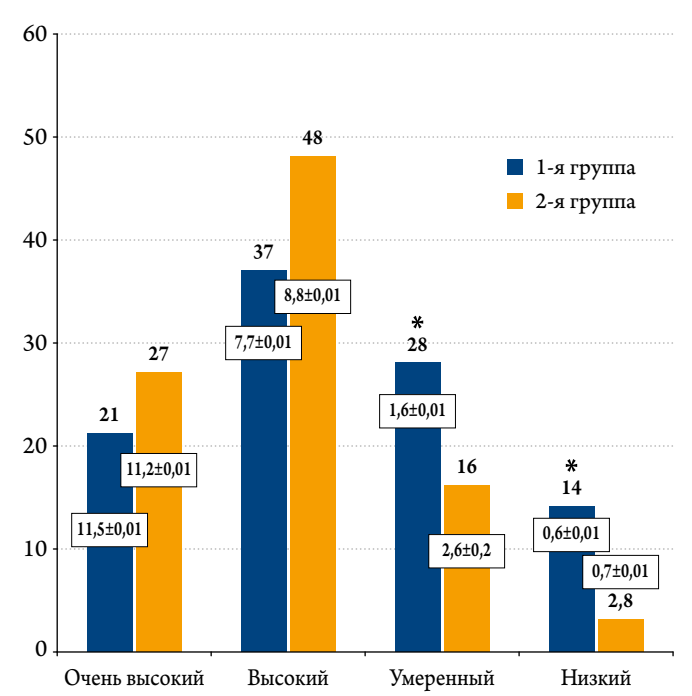
Фактор риска	Градация фактора	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	>55 лет	3,01	1,82–8,31	0,001
Ранняя менопауза	<45 лет	2,56	0,9–47,0	0,001
ОХС	>5,0 ммоль/л	2,39	2,73–8,99	0,001
Ранний семейный анамнез ССЗ	Да/Нет	2,31	0,72–8,65	0,012
СКФ	<60 мл/мин/1,73 м ²	2,27	1,43–7,15	0,010
Высокий ПВЧПС	Да/нет	2,24	1,54–9,32	0,013
Нерациональное питание	Да/нет	2,10	1,8–41,6	0,001
Преэклампсия и/или эклампсия в анамнезе	Да/нет	1,73	0,93–40,4	0,014
DAS-28	>3,2 балла	1,36	0,93–8,83	0,012
Шкала Ридера (уровень стресса)	>2,01 балла	1,34	1,1–12,3	0,011
Прием преднизолона	>10 мг/сут	1,33	1,47–11,36	0,001
HADS D (депрессия)	>8 баллов	1,01	1,15–35,8	0,020
СРБ	>1,0 мг/л	1,01	1,23–26,3	0,011
Абдоминальное ожирение, окружность талии	>88 см	0,96	1,05–9,43	0,012
Длительность РА	>10 лет	0,91	1,56–9,92	0,014
ХС ЛНП	Да/нет	0,82	1,3–7,5	0,033
ХС ЛВП	Да/нет	0,74	1,04–8,99	0,044

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли; РА – ревматоидный артрит.

за ($p=0,05$). АГ при более позднем РА встречалась чаще (на 28%) за счет САД, при этом ДАД было выше при раннем РА (92,1±0,1 и 88,3±0,6 мм рт.ст. соответственно; $p=0,05$). Снижение СКФ встречалось чаще на 13,2% ($p=0,02$) при РА длительностью более года.

Высокий и очень высокий риск смерти от ССО имелся более чем у 50% женщин 1-й и 2-й группы (58 и 75% соответственно), что требует выявления ранних предикторов развития ССЗ и более активных профилактических мероприятий (рис. 2).

Рисунок 2. Риск развития ССЗ по mSCORE (% , M±m) в исследуемых группах



* – $p<0,05$ статистически значимые различия между группами раннего РА (1-я группа) и РА длительностью более года (2-я группа). РА – ревматоидный артрит.

Таблица 3. Факторы риска снижения СКФ до 45–60 мл/мин/1,73 м² при РА

Фактор риска	Градация фактора	ОШ	95% ДИ	p
ОХС	>6,0 ммоль/л	2,19	2,20–8,31	0,001
Ранний семейный анамнез ССЗ	Да/нет	2,11	0,49–8,21	0,012
Возраст	>55 лет	2,09	0,86–4,12	0,001
ДАД	>90 мм рт.ст.	2,05	1,53–7,68	0,010
Высокий ПВЧПС	Да/нет	2,03	1,36–9,51	0,014
DAS-28	>5,0 балла	1,98	0,87–7,53	0,001
САД	>144 мм рт.ст.	1,91	0,99–8,96	0,001
Преднизолон	>10 мг/сут	1,86	1,79–9,16	0,001

РА – ревматоидный артрит; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.

Особенности АГ при РА

АГ встречалась часто (72%), но для выявления наиболее значимой связи АГ и РА пациентки были разделены на группы с АГ (n=132) и без АГ (n=53). Злоупотребление поваренной солью выявлено у 75% женщин с РА. При РА и АГ у пациенток ПВЧПС был выше на 32%, средний ПВЧПС – выше в 2,6 раза ($p<0,05$), чем у пациенток без АГ. Определено преобладание высокого и среднего ПВЧПС в сочетании с АГ при РА в 2 раза (с АГ – 88%, без АГ – 48%; $p<0,05$). Для подтверждения гипотезы «солечувствительной» АГ мы изучили натрийурез. Среди пациенток с АГ натрийурез до 200 ммоль/л определялся у 65%, в то время как среди пациенток без АГ – лишь у 41% ($p<0,05$), что может свидетельствовать о задержке натрия в организме при АГ. Данные анализа жидких сред организма в группе пациенток с АГ были выше, чем в группе без АГ ($48,9\pm 1,0$ и $30,9\pm 1,4$ кг соответственно; $p<0,05$). СКФ <90 мл/мин/1,73 м² в группе пациенток с АГ встречалась чаще в отличие от пациенток без АГ (57,0 и 34%; $p=0,01$), как и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (18,0 и 5% соответственно; $p=0,01$).

Методом однофакторной логистической регрессии был определен наиболее значимый вклад ФР развития ССЗ и болезнь-опосредованных в развитие АГ при РА (табл. 2).

Методом однофакторного регрессионного анализа (табл. 3) определены показатели, способствующие снижению функции почек при РА у женщин.

Модель прогнозирования АГ у женщин при РА

Для учета сочетанного влияния факторов, ассоциированных с развитием АГ у больных РА (табл. 2, 3), проведен бинарный логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором переменных. В финальные модели было включено минимальное число необходимых факто-

ров, имеющих клиническое значение, и показавших статистически значимое влияние на риск формирования АГ (табл. 4).

Первоначально выявляли и анализировали факторы, связанные с развитием АГ, определяли их значимость и способность прогнозировать возникновение АГ при РА (см. табл. 2, 3). Затем проводили ранжирование ФР развития АГ при РА у женщин с соответствующим коэффициентом, например: $+(0,0602 \cdot X_1)$ длительность РА. На основании полученных значений разработана шкала прогнозирования развития АГ. Для выявления риска возникновения АГ у пациента используются следующие расчеты, определялся безразмерный показатель (бета),

$$\text{Beta} = -34,287 + (0,0602 \cdot X_1) + (3,662 \cdot X_2) + (5,972 \cdot X_3) + (3,705 \cdot X_4) - (5,833 \cdot X_5) + (3,465 \cdot X_6) + (1,586 \cdot X_7) - (3,457 \cdot X_8) - 2,662 \cdot X_9 + (1,224 \cdot X_{10}) + (7,301 \cdot X_{11}) - (1,218 \cdot X_{12}) - (0,0026 \cdot X_{13}),$$

где X_1 – длительность РА (годы); X_2 – ранний семейный анамнез ССЗ; X_3 – нерациональное питание; X_4 – ПВЧПС; X_5 – ХС ЛНП (ммоль/л); X_6 – ХС ЛВП (ммоль/л); X_7 – наследственность по ССЗ; X_8 – низкая физическая активность; X_9 – наличие тревоги; X_{10} – наличие депрессии; X_{11} – патология беременности в анамнезе; X_{12} – СРБ (мг/л); X_{13} – ранняя менопауза. Количественный показатель соответствует цифровому значению, наличие признака в программе кодировалось «1» – да, если отсутствует – «0» – нет. Beta равна показателю вероятности наступления событий (p) и рассчитывается по формуле: $p = \exp(\text{beta}) / (1 + \exp(\text{beta}))$. Если получившееся число $\geq 0,5$, то вероятность развития АГ повышена, если $< 0,5$ – вероятность АГ низкая.

Из 132 пациенток с АГ у 131 прогноз был верный, отношение АГ/не АГ = $0,993 = 99,3\%$. Таким образом, полученная математическая модель имеет очень высокую прогностическую значимость.

Таблица 4. Взаимосвязь развития АГ и факторов риска при РА

Показатель	Коэффициент (Estimate)	Стандартная ошибка (Standart Error)	Проверочная статистика Вальда (Wald Chi-Square)	p Вальда
Пересечение	-34,287	13,828	6,148	0,013
Длительность РА	0,0602	0,199	0,001	0,762
Ранний семейный анамнез ССЗ	3,662	2,485	2,171	0,014
Нерациональное питание	5,972	2,987	0,007	0,046
ПВЧПС	3,705	2,008	3,403	0,025
ХС ЛНП (качественный)	-5,833	4,054	2,070	0,040
ХС ЛВП (качественный)	-3,465	1,936	3,204	0,043
Низкая физическая активность	-2,662	2,522	1,114	0,029
Тревога	1,224	1,387	0,779	0,037
Депрессия	7,301	3,723	3,847	0,050
Презклампсия и/или эклампсия	-1,218	2,229	0,029	0,585
СРБ (количественный)	-0,0026	0,0208	0,015	0,901
Ранняя менопауза (<45 лет)	3,757	1,924	3,813	0,051

$p<0,05$ – достоверные результаты. РА – ревматоидный артрит; ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.

Особенности дислипидемии при РА

Все пациентки в исследовании имели мультифокальный атеросклероз, что обусловлено системным воспалением при РА. Для выявления наиболее значимых предикторов атеросклероза были отобраны женщины с симптомным атеросклерозом (n=38) и без него (n=67).

В результате однофакторного регрессионного анализа определены ФР и их пороговые значения для атеросклероза: прием преднизолона (ОШ 4,3; 95% ДИ 2,44–10,8), АГ (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,2–8,9), ранняя менопауза (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,9–9,3), нарушение сна (ОШ 1,7; 95% ДИ 0,9–8,9), общий холестерин – ОХС (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,9–8,9), DAS-28 (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,6–10,4], ХС ЛНП (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,6–11,3), снижение уровня ХС ЛВП (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–7,9), депрессия (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–11,6), СОЭ (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–12,8), патология беременности (ОШ 0,04; 95% ДИ 3,4–12,3), что необходимо учитывать при оценке риска развития ССЗ.

Методом многофакторной логистической регрессии с пошаговым отбором переменных проводили оценку значимости факторов в развитии многососудистого атеросклеротического поражения с расчетом коэффициентов, увеличивающих вероятность события. Построение модели выявило предикторы атеросклероза с мультипликативной значимостью, увеличивающие риски: прием преднизолона – в 4,3 раза (p=0,001); АГ – в 2,5 раза (p=0,018);

Таблица 5. Факторы риска развития мультифокального атеросклероза при РА

Предиктор	Коэффициент (Estimate)	Стандартная ошибка (Standart Error)	Проверочная статистика Вальда (Wald Chi-Square)	p (Wald)
Пересечение	-19,37	5,42	12,78	0,001
Возраст	0,15	0,04	11,46	0,001
DAS-28	0,88	0,37	5,515	0,019
АГ	2,50	1,05	5,640	0,018
САД	0,01	0,02	0,340	0,056
ОТ	0,01	0,04	0,013	0,721
ЧСС	0,02	0,03	0,041	0,550
HADS D	0,26	0,11	5,680	0,022
Нарушение сна	1,74	0,62	8,031	0,005
Ранняя менопауза	2,16	0,69	9,70	0,002
Анамнез преэклампсии и/или эклампсии	0,04	0,64	0,003	0,951
СРБ	0,000	0,01	0,003	0,961
Фибриноген	0,63	0,64	0,980	0,322
СОЭ	0,04	0,02	3,842	0,046
ОХС	1,08	0,39	7,733	0,005
ХС ЛНП	0,89	0,44	4,102	0,040
Прием преднизолона	4,31	1,33	10,471	0,001

HADS D – шкала депрессии.

ранняя менопауза – в 2,1 раза (p=0,02); нарушение сна – в 1,7 раза (p=0,05); ОХС – в 1,0 раза (p=0,005); холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – в 0,8 раза (p=0,04); DAS-28 – в 0,8 раза (p=0,019). Прочие факторы имели вклад менее 0,3 (депрессия, возраст старше 55 лет, повышение САД и окружность талии).

Модель прогнозирования мультифокального атеросклероза при РА

В результате стандартизации полученных предикторов (табл. 5), влияющих на развитие атеросклероза при РА, расчет выполнялся с помощью многомерного регрессионного анализа. Вклад отдельных предикторов отражали величиной статистики Вальда (Wald chi-square), а также величиной стандартизированного коэффициента регрессии (Estimate).

Разработана модель прогнозирования мультифокального атеросклероза при РА. Вероятность развития события (атеросклероза) определяется по формуле:

$$p = \exp(\text{beta}) / 1 + \exp(\text{beta}).$$

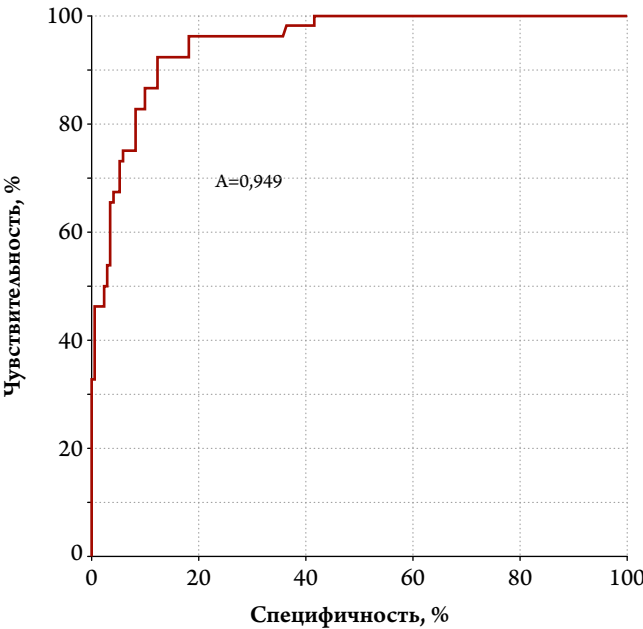
В случае, если $p \geq 0,5$ – вероятность развития атеросклероза повышена, если $p < 0,5$ – снижена. Наличие признака в программе – 1, отсутствие признака – 0.

Показатель (beta) и есть значение вероятности:

$$\begin{aligned} (p) = & -19,374 + (0,15 \cdot X1) + (0,88 \cdot X2) + \\ & (2,50 \cdot X3) + (0,01 \cdot X4) + (0,01 \cdot X5) + (0,02 \cdot X6) + \\ & (0,26 \cdot X7) + (1,74 \cdot X8) + (2,16 \cdot X9) + (0,04 \cdot X10) + \\ & (0,000695 \cdot X11) + (0,63 \cdot X12) + (0,04 \cdot X13) + \\ & (1,08 \cdot X14) - (0,89 \cdot X15) + (4,31 \cdot X16) \end{aligned}$$

Пояснение: X1 – возраст (годы), X2 – DAS-28 (баллы), X3 – АГ, X4 – САД (мм рт. ст.), X5 – окружность талии (см), X7 – оценка депрессии по шкале HADS D

Рисунок 3. ROC-анализ прогностической значимости модели



(баллы), X6 – ЧСС (уд/мин), X8 – нарушение сна, X10 – преэклампсия и/или эклампсия, X9 – ранняя менопауза, X11 – СРБ (мг/л), X12 – фибриноген (мг/л), X13 – СОЭ (мм/ч), X14 – ОХС (ммоль/л), X15 – ХС ЛНП (ммоль/л), X16 – прием преднизолона.

Правильность распределения атеросклероз/не атеросклероз составила 95,4%. Таким образом, математическая модель скрининга обладает высокой точностью (100%) в прогнозировании случаев атеросклероза при прогностической значимости 95,4%. Разработанная модель рассчитана на 105 пациентках с РА и может быть рекомендована для скрининга групп риска, проста и удобна в применении (рис. 3).

С учетом полученных результатов нами разработан алгоритм скрининга и ведения АГ, атеросклероза и ФР их развития при РА у женщин (рис. 4, 5).

Методом многофакторного регрессионного анализа нами получено влияние факторов риска, указывающее на общность генеза и вклада предикторов в развитие ССЗ (АГ, атеросклероз, снижение фильтрационной функции почек), что важно учитывать при управлении рисками ССО при РА (табл. 6).

Обсуждение

Несмотря на преобладание в клинической картине РА поражения опорно-двигательного аппарата, преимущественно у женщин молодого возраста, основной причиной смертности служат атеротромботические осложнения, развивающиеся раньше, чем в популяции. Проведенные исследования связывают риск развития тяжелых ССО при РА с наличием традиционных, воспалительных факторов, а также противоревматической терапии

Рисунок 4. Алгоритм скрининга и ведения АГ при ревматоидном артрите

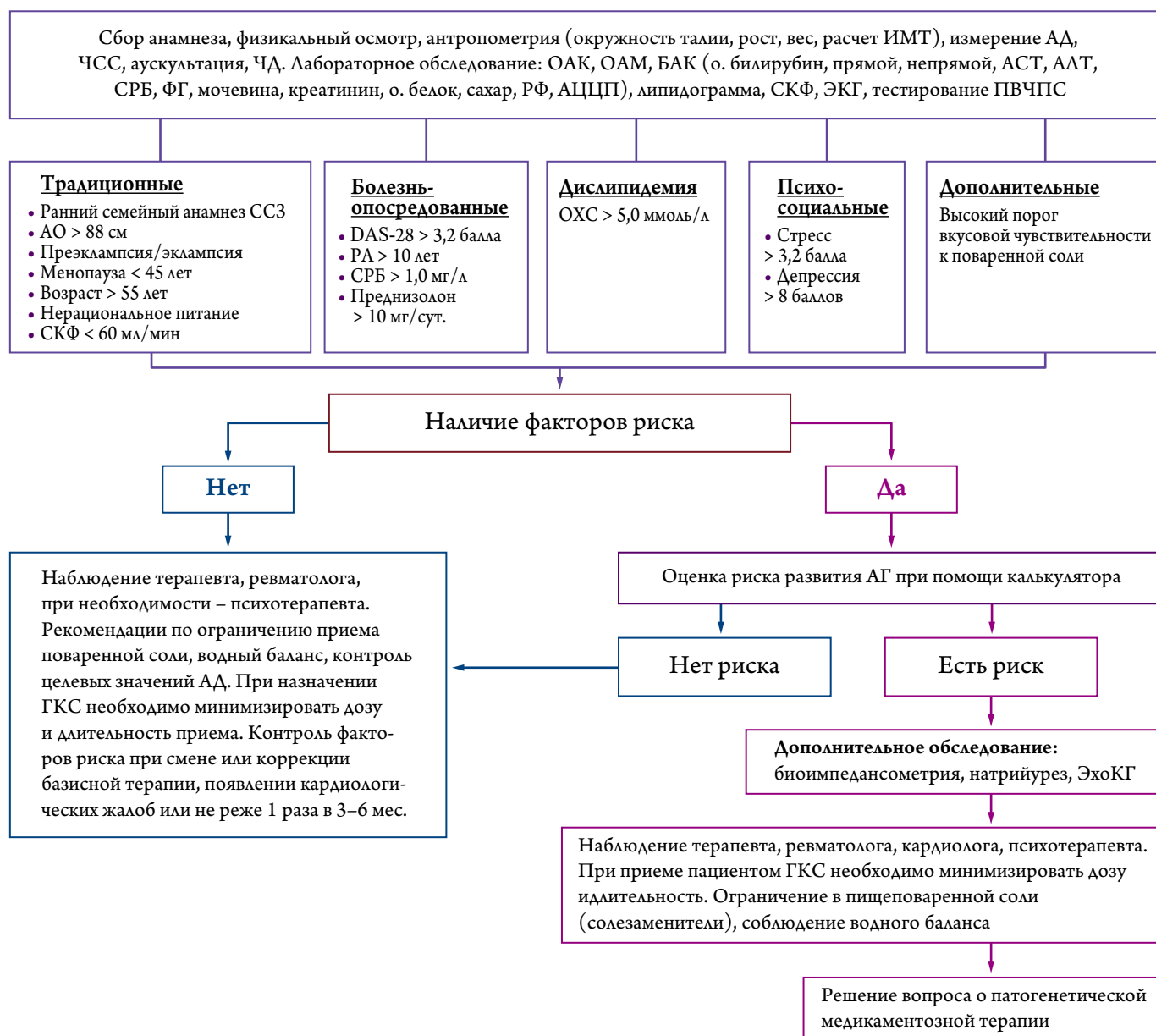
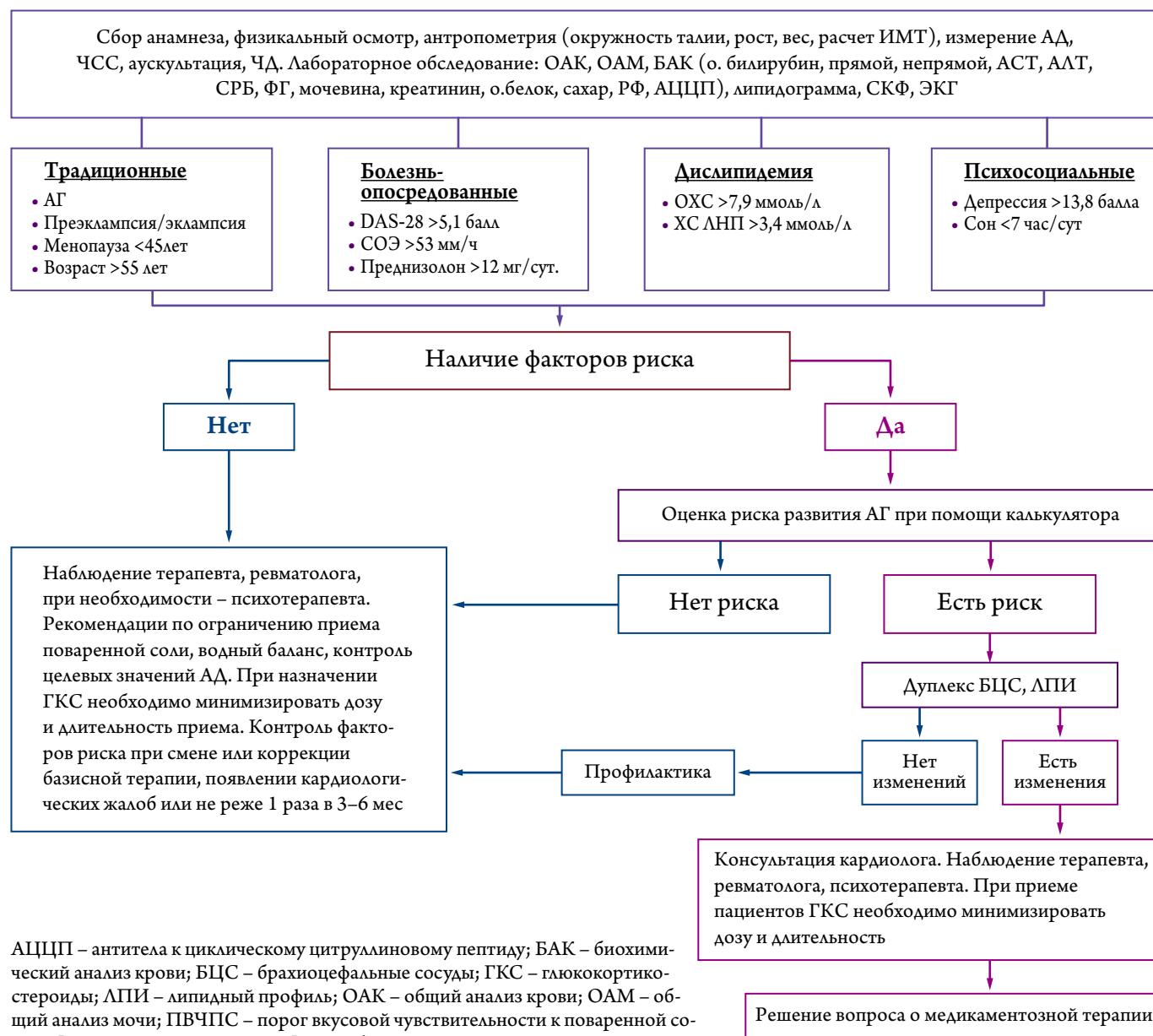


Рисунок 5. Алгоритм скрининга и ведения пациентов с атеросклерозом при ревматоидном артрите



ей [15–17]. Однако в развитии ССЗ не учитывается роль психосоциальных, гендерных факторов [18], давность ревматологического заболевания и пищевые привычки, особенно у женщин молодого возраста. В настоящее время, несмотря на множество публикаций и разработок, нет моделей прогнозирования для пациентов с РА, которые бы устанавливали фактический риск развития ССО. Модифицированные шкалы, в частности mSCORE, не учитывают ряд факторов: гендерных, психосоциальных и связанных с особенностями течения ревматологического заболевания [19–21]. Известны традиционные и болезнь-опосредованные ФР развития ССЗ при РА, но совокупность этих ФР, приводящих к ССО, изучена недостаточно. В нашем исследовании проведен детальный анализ ФР развития ССЗ у женщин, начиная с раннего РА (длительностью до года), и их вклад на более

поздних стадиях РА. Особенностью ФР в дебюте РА является увеличение дислипидемии, ДАД, психосоциальных факторов (стресс, тревога, депрессия, сон <7 ч/сут), тахикардии покоя, маркеров воспаления (СОЭ, ФР, фибриноген, DAS-28); при длительности РА 1 год и более – ожирение, гипергликемия, повышение САД, доза преднизолона, снижение СКФ.

Известно, что у пациенток с РА имеется риск развития ССЗ, но предикторы перехода в ССЗ точно не определены с учетом особенностей заболевания [22]. По мнению многих исследователей, аутоиммунное воспаление при РА – это модель атерогенеза [22, 23]. При ревматоидном артрите еще до появления суставного синдрома отмечается повышение атерогенности крови [24–27]. Патологический липидный состав крови в дебюте РА сопоставим с показателями при прогрессирующем атеро-

Таблица 6. Методы оценки риска развития ССЗ в дебюте и при РА

Общепринятые	Обоснованные в результате исследования
1. Факторы риска	
• Традиционные • Болезнь-опосредованные • Психосоциальные	Пороговые значения: Для АГ: возраст >55 лет; патология беременности, ранний семейный анамнез ССЗ, нерациональное питание, уровень ОХС >5,0 ммоль/л, ОТ >88 см, высокий ПВЧПС; уровень СРБ >1,0 мг/л; DAS-28 >3,2 балла; стресс >3,2 балла; депрессия >8 баллов; прием преднизолона >10 мг/сут; длительность РА >10 лет, СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Для снижения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²): ранний семейный анамнез ССЗ; АГ, ОХС >6,0 ммоль/л, возраст >55 лет; высокий ПВЧПС; активность по DAS-28 >5,0 балла; прием преднизолона >10 мг/сут. Для атеросклероза: менопауза до 45 лет; патология беременности, дислипидемия (ОХС >7,9 ммоль/л, ХС ЛНП >3,4 ммоль/л); АГ; возраст >55 лет; депрессия >13,8 балла; нарушение сна; прием преднизолона >12 мг/сут; DAS-28 >5,1 балла; СОЭ >53 мм/ч
2. При дислипидемии	
• Дуплекс БЦС • Дуплекс сосудов нижних конечностей • Коронарография • ЛПИ	• Мультифокальность • Выявление локализаций всех бассейнов сосудистых поражений
3. При АГ	
• Измерение АД • анамнез • физикальное • лабораторное обследование • инструментальное обследование	Дополнительно: • Определение ПВЧПС • Натрийурез • Биоимпедансметрия
4. Модели прогнозирования риска	
mSCORE	Модели прогнозирования: • АГ • Атеросклероза

АО – абдоминальное ожирение; БЦС – брахиоцефальные сосуды; ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли; РА – ревматоидный артрит.

склерозе. Отсутствие однозначного представления о влиянии факторов на развитие дислипидемии в зависимости от давности РА (до года и после) [28–30] служит препятствием для внедрения стратегических профилактических мероприятий в период манифестации артрита.

Частое сочетание повышения АД с РА требует изучения специфики механизмов развития и патогенетического лечения, а также учета роли солечувствительности. АГ при РА является гетерогенным заболеванием, обусловленным как традиционными, так и нетрадиционными ФР, РА рассматривается как самостоятельный ФР повышения

АД. Однако в настоящее время нет ясного представления о комплексе ФР, вызывающих и поддерживающих АГ.

В нашем исследовании также часто встречалась АГ (72%), которая является объемзависимой и характеризуется высоким ПВЧПС, гипонатрийурезом, дозозависимым приемом преднизолона. Определены общие предикторы развития АГ и снижения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²): ОХС; ранний семейный анамнез ССЗ; возраст >55 лет; высокий ПВЧПС; активность по DAS-28; прием преднизолона.

Основной из главных причин смертности при РА является атеросклеротическое поражение сосудов [31, 32]. Выяснить, на каком этапе РА происходит развитие атеросклероза и какие факторы этому способствуют, было важной частью нашей работы. Для РА характерна высокая частота развития дислипидемии, но при раннем РА общий ХС встречается чаще на 26%, ХС ЛНП – на 12%.

Решена проблема комплексного подхода к раннему прогнозированию АГ и атеросклероза при РА. Благодаря внедрению неинвазивных методик по амбулаторному скринингу АГ и атеросклероза могут быть расширены и усовершенствованы профилактические рекомендации, что позволит реализовать персонифицированный и мультидисциплинарный подход при ведении пациенток и своевременно корректировать ФР.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имеет небольшой объем выборки и одноцентровый характер, гендерные границы.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе проанализирована роль совокупности традиционных, иммуновоспалительных, психосоциальных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от длительности течения ревматоидного артрита у женщин, определены пороговые значения этих факторов. Представлены модели вероятного прогнозирования атеросклероза и артериальной гипертензии, а также разработаны схемы прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациенток данной категории. Дальнейшее изучение представленной проблемы на большей когорте пациентов имеет важное теоретическое и практическое значение, связанное с разработкой новых подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, может помочь улучшить стратификацию групп риска.

Внешнего финансирования нет.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 10.11.2023

1. Dydykina I.S., Postnikova P.O., Kovalenko P.S., Glukhova S.I., Lila A.M. Adverse events that occurred in patients with rheumatoid arthritis during long-term follow-up. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):43–52. [Russian: Дыдыкина И.С., Постникова П.О., Коваленко П.С., Глухова С.И., Лиля А.М. Неблагоприятные события, произошедшие у больных ревматоидным артритом при длительном наблюдении. *Современная ревматология*. 2023;17(5):43–52]. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-43-52
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. Gordeev A.V., Olyunin Yu.A., Galushko E.A., Zotkin E.G., Lila A.M. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16–22. [Russian: Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Лиля А.М. 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
4. Safiri S, Kolahi A, Cross M, Hill C, Smith E, Carson-Chahhoud K et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years Due to Musculoskeletal Disorders for 195 Countries and Territories 1990–2017. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(4):702–14. DOI: 10.1002/art.41571
5. Fomicheva O.A., Popkova T.V., Krougly L.B., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Pogorelova O.A. et al. Factors of Progression and Occurrence of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):12–21. [Russian: Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Погорелова О.А. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. *Кардиология*. 2021;61(1):12–21]. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331
6. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(6):768–79. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
7. Chebotareva N.V., Gulyaev S.V., Androsova T.V., Popova E.N., Gurova D.V., Novikov P.I. et al. Clinicopathological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive*. 2020;92(5):55–60. [Russian: Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В., Попова Е.Н., Гурова Д.В., Новиков П.И. и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):55–60]. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000604
8. Bazina I.B., Kozurev O.A., Pavlova M.V., Krechikova D.G., Mizeva E.A., Pak D.Ya. et al. A comorbid patient: rheumatoid arthritis and hypertension. *The Doctor*. 2020;31(3):28–32. [Russian: Базина И.Б., Козырев О.А., Павлова М.В., Кречикова Д.Г., Мизева Е.А., Пак Д.Я. и др. Коморбидный больной: ревматоидный артрит и артериальная гипертензия. *Врач*. 2020;31(3):28–32]. DOI: 10.29296/25877305-2020-03-05
9. Eliseev M.S., Novikova A.M., Zhelyabina O.V., Gerasimova E.V., Plynykh E.V., Popkova T.V. et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the ATP III and Reynolds Risk Score. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):512–9. [Russian: Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В., Герасимова Е.В., Ильиных Е.В., Попкова Т.В. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и Reynolds Risk Score. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):512–9]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-512-519
10. Palhuyeva A.Yu., Litvyakov A.M., Lagutchev V.V. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis: common features in immunopathogenesis. Literature review. *Vitebsk Medical Journal*. 2020;19(6):31–40. [Russian: Пальгуева А.Ю., Литвяков А.М., Лагутчев В.В. Ревматоидный артрит и атеросклероз: общее в иммунопатогенезе. Обзор литературы. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020;19(6):31–40]. DOI: 10.22263/2312-4156.2020.6.31
11. Serdyuk I.L., Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Nam T.O. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(4):86–91. [Russian: Сердюк И.Л., Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Нам Т.О. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(4):86–91]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(4).86-91
12. Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25. [Russian: Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25]. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052
13. Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis: influence of inflammation and anti-inflammatory therapy on cardiovascular risk factors. *Medical Council*. 2020;11:32–44. [Russian: Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска. *Медицинский совет*. 2020;11:32–44]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-11-32-44
14. Zhu J, Niu Z, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L, Jiang X. Age at menarche, age at natural menopause, and risk of rheumatoid arthritis — a Mendelian randomization study. *Arthritis Research & Therapy*. 2021;23(1):108. DOI: 10.1186/s13075-021-02495-x
15. Heslinga M, Nielen MMJ, Smulders Y, Simsek S, Nurmohamed MT. Amplified prevalence and incidence of cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis and coexistent autoimmune disorders. *Rheumatology*. 2020;59(9):2448–54. DOI: 10.1093/rheumatology/kez650
16. Semb AG, Ikdale E, Wibetoe G, Crowson C, Rollefstad S. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(7):361–79. DOI: 10.1038/s41584-020-0428-y
17. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(5):270–90. DOI: 10.1038/s41584-021-00593-3
18. Agca R, Hopman LHGA, Laan KJC, Van Halm VP, Peters MJL, Smulders YM et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *The Journal of Rheumatology*. 2020;47(3):316–24. DOI: 10.3899/jrheum.180726
19. Sacilotto NDC, Augusto AO, Lucena DA, Godoy MR, Almeida RDD, Pernambuco RDA et al. Cardiovascular Risk Assessment in Women With Rheumatoid Arthritis Through Carotid and Femoral Artery Doppler Ultrasound. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2022;28(2):e430–2. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001755
20. Vicente GNS, Pereira IA, De Castro GRW, Da Mota LMH, Carnieletto AP, De Souza DGS et al. Cardiovascular risk comorbidities in rheumatoid arthritis patients and the use of anti-rheumatic drugs: a cross-sectional real-life study. *Advances in Rheumatology*. 2021;61(1):38. DOI: 10.1186/s42358-021-00186-4
21. Chen JL, Jin YB, Wang YF, Zhang XY, Li J, Yao HH et al. Clinical characteristics and risk factors of cardiovascular disease in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: A large cross-sectional clinical study. *Beijing Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban*. 2020;52(6):1040–7. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.06.009
22. Quevedo-Abeledo JC, Rúa-Figueroa Í, Sánchez-Pérez H, Naranjo A, de Armas-Rillo L, Tejera-Segura B et al. Comparable effects of traditional cardiovascular risk factors on subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;38(5):917–24. PMID: 31969232

23. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 2020;12(5):1456. DOI: 10.3390/nu12051456
24. Alciati A, Cirillo M, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Differences in depression, anxiety and stress disorders between fibromyalgia associated with rheumatoid arthritis and primary fibromyalgia. *Stress and Health*. 2021;37(2):255–62. DOI: 10.1002/smi.2992
25. Taheri R, Molavynejad S, Abedi P, Rajaei E, Haghighizadeh MH. Effect of Dietary Education on Cardiovascular Risk Factors in Rheumatoid Arthritis Patients. *Current Rheumatology Reviews*. 2021;17(1):131–9. DOI: 10.2174/1573397116666200907112338
26. Hadwen B, Stranges S, Barra L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients-A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(4):102786. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102786
27. Hannawi S, Hannawi H, Al Salmi I. Cardiovascular disease and sub-clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Hypertension Research*. 2020;43(9):982–4. DOI: 10.1038/s41440-020-0483-4
28. Hannawi SM S, Hannawi H, Al Salmi I. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Literature Review. *Oman Medical Journal*. 2021;36(3):e262. DOI: 10.5001/omj.2021.25
29. Wendelstein J, Fuchs B, Schlittgen S, Zielke R, Brünner J, Bolz M et al. Influence of ACPA-positive rheumatoid arthritis on visual field testing in patients with arterial hypertension: A comparative cross-sectional study. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2021;41(4):941–8. DOI: 10.1111/opo.12838
30. Osipova I.V., Starodubova Yu.N., Antropova O.N., Polyakova I.G., Borisova L.V. Predictors of hypertension in women with rheumatoid arthritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):11–7. [Russian: Осипова И.В., Стародубова Ю.Н., Антропова О.Н., Полякова И.Г., Борисова Л.В. Предикторы развития артериальной гипертензии при ревматоидном артрите у женщин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):11-7]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-3-11-17
31. Osipova I.V., Starodubova Yu.N., Antropova O.N. Prediction of multifocal atherosclerosis in women with rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):61–7. [Russian: Осипова И.В., Стародубова Ю.Н., Антропова О.Н. Прогнозирование мультифокального атеросклероза у женщин с ревматоидным артритом. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):61-7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-61-67
32. Starodubova Yu.N., Osipova I.V. Characteristics of dyslipidemia and the duration of rheumatoid arthritis in women. *Atherosclerosis*. 2017;13(3):33–42. [Russian: Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Особенности дислипидемии и длительность ревматоидного артрита у женщин. Атеросклероз. 2017;13(3):33–42]