

Клиническое значение периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0006

© О.А. Фомичева¹, С.А. Гаман¹, Ф.Ф. Шингареева¹, М.Б. Белькинд¹, Е.Г. Чернышенко³, Е.Б. Яровая³, Е.В. Герасимова⁴, Т.В. Попкова², Ю.А. Карпов¹, С.К. Терновой¹.

¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

² ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой», Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Фомичева Ольга Аркадьевна – ORCID 0000-0002-4616-1892, Гаман Светлана Анатольевна – ORCID 0000-002-2165-3911, Шингареева Фируза Фаниловна – ORCID 0000-0003-3572-3287, Белькинд Михаил Борисович – ORCID 0000-0003-4377-5722, Попкова Татьяна Валентиновна – ORCID 0000-0001-5793-4689, Герасимова Елена Владимировна – ORCID 0000-0001-5815-561X, Чернышенко Екатерина Глебовна – ORCID 0009-0008-6183-2528, Яровая Елена Борисовна – ORCID 0000-0002-6615-4315, Карпов Юрий Александрович – ORCID 0000-0003-1480-0458, Терновой Сергей Константинович – ORCID 0000-0003-4374-1063. Клиническое значение периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;2(55):52–60. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0006.

Абстракт

Цель. Определение значения периваскулярной жировой ткани коронарных артерий как дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента, из которых 49 с верифицированным диагнозом ревматоидный артрит (РА), низкой и умеренной степени активности, находящиеся на адекватной противоревматической терапии, и 23 пациента группы сравнения с ишемической болезнью сердца (ИБС) без РА. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, направленное на определение факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и верификацию диагноза ИБС согласно национальным клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г. В плане дополнительного параметра ССР определялись про- и противовоспалительные цитокины. Всем больным выполнялась МСКТ коронароангиография с определением индекса плотности периваскулярного жира коронарных артерий (ИПпвЖ) по специальной методике, разработанной в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Результаты. По результатам проведенного обследования были выделены две группы пациентов с РА: с подтвержденной ИБС (РА ИБС+) n=22, и без ИБС (РА ИБС-) n=27. Все включенные в исследование больные были сравнимы между собой по полу, возрасту, наличию артериальной гипертензии (АГ). Иммуновоспалительные параметры были выше у больных РА (с и без ИБС). Значение ИППвЖ было достоверно выше у больных с РА и составило -65,5 НУ против -91,0 НУ у больных ИБС. При сопоставлении показателей ИППвЖ при РА в зависимости от наличия или отсутствия ИБС достоверных различий получено не было (-65,5 [-76,5;-60,75] и -68 [-73,25;-59,3])НУ соответственно). ИППвЖ у больных РА ИБС+ был выше по сравнению с больными ИБС без системных заболеваний (-65,5 [-76,5;-60,75])/-91,0 [-93,5;-88,0])НУ.

Заключение. В исследовании впервые был определен ИППвЖ с использованием МСКТ КА у больных РА низкой и умеренной степени активности, значения которого превышали таковые у больных со стабильной ИБС без воспалительных заболеваний. Таким образом, определение ИППвЖ при РА вместе с иммуновоспалительными показателями отражает воспалительные изменения в КА и может рассматриваться как дополнительный инструмент стратификации ССР у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, периваскулярная жировая ткань коронарных артерий, сердечно-сосудистые заболевания.

Clinical significance of perivascular adipose tissue in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis

© O.A. Fomicheva¹, S.A. Gaman¹, F.F. Shingareeva¹, M.B. Belkind¹, C.G. Chernyshenko³, E.B. Yarovaya³, E.V. Gerasimova⁴, T.V. Popkova², Yu.A. Karpov¹, S.K. Ternovoy¹

¹ Federal State Budgetary «Institution National medical research centre of cardiology named after academician E.I.Chazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² The Federal state budgetary scientific institution 'V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology» Moscow, Russia

³ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU or MSU), Moscow, Russia

⁴ The National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*For citation: Fomicheva Olga Arkadyevna – ORCID 0000-0002-4616-1892, Gaman Svetlana Anatolyevna – ORCID 0000-002-2165-3911, Shingareeva Firyuza Fanilovna – ORCID 0000-0003-3572-3287, Belkind Mikhail Borisovich – ORCID 0000-0003-4377-5722, Popkova Tatyana Valentinovna – ORCID 0000-0001-5793-4689, Gerasimova Elena Vladimirovna – ORCID 0000-0001-5815-561X, Chernyshenko Ekaterina Glebovna – ORCID 0009-0008-6183-2528, Yarovaya Elena Borisovna – ORCID 0000-0002-6615-4315, Karpov Yuri Alexandrovich – ORCID 0000-0003-1480-0458, Ternovoy Sergey Konstantinovich – ORCID 0000-0003-4374-1063. Clinical significance of perivascular adipose tissue in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2024;2(55):52–60. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0006.*

Abstract

Purpose: to determine the significance of perivascular adipose tissue of coronary arteries as an additional risk factor for cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis.

Material and Methods. The study included 72 patients, including 49 patients with verified diagnosis of rheumatoid arthritis, low and moderate degree of activity, being on adequate antirheumatic therapy, and 23 patients of the comparison group with IHD without RA. All patients underwent clinical and laboratory examination aimed at determination of cardiovascular risk factors, IHD

verification according to the national clinical guidelines "Stable coronary heart disease" 2020. Pro- and anti-inflammatory cytokines were determined as additional parameters. All patients underwent CT coronary angiography according to a special technique developed at FGBU "E.I. Chazov Cardiology Center" of the Ministry of Health of Russia with determination of perivascular coronary artery fat density index (PAFDI).

Results. According to the results of the examination, two groups of RA patients were distinguished: with confirmed IHD (RA IHD+) n=22, and without IHD (RA IHD-) n=27. All patients included in the study were comparable among themselves by sex, age, presence of arterial hypertension. Immuno-inflammatory parameters were higher in RA patients with and without IHD. The PAFDI value was significantly higher in patients with RA and amounted to -65,5 HU versus -91,0 HU. No significant differences were obtained in the comparison of PAFDI in RA patients depending on the presence or absence of IHD (-65.5[-76,5;-60,75] and -68 [-73,25;59,3]) HU, respectively. PAFDI in RA IHD+ patients was higher compared with IHD patients without systemic disease (-65,5 [-76,5;60,75])/ 91.0 [-93,5;-88,0]) HU.

Conclusions: for the first time in the study we determined using CT scans perivascular coronary artery fat density index (PAFDI) in low and moderately active RA patients, the values of which exceeded those in patients with stable IHD without inflammatory diseases. Thus, determination of PAFDI in RA together with immunoinflammatory indices reflects inflammatory changes in CAD and can be considered as a tool to stratify cardiovascular risk in this category of patients.

Keywords: atherosclerosis, perivascular adipose tissue, rheumatoid arthritis

Received/Поступила: 21.03.2024

Review received/Рецензия получена: 25.04.2024

Accepted/Принята в печать: 08.05.2024

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание аутоиммунной природы, которым страдают примерно 0,5-1% населения в мире [1]. При РА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышен на 50%. Большинство эпидемиологических исследований выявили ассоциацию между многими патогенетическими и терапевтическими аспектами РА и ССЗ, включая использование глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, и дислипидемией [2]. В настоящее время имеются многочисленные данные о том, что воспаление можно рассматривать как предиктор сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и у пациентов без аутоиммунных заболеваний. Эта гипотеза получила клиническое подтверждение благодаря завершимся исследованиям COLCOT, CANTOS и LoDoCo2. В июне 2023 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило колхицин в качестве первого противовоспалительного средства, предназначенного для снижения ССР. Более того, есть данные, что воспаление

может быть более мощным предиктором риска СС-событий, чем холестерин ЛНП [3]. Связь воспаления с разрывом атеросклеротической бляшки (АСБ) и развитием связанного с атеросклерозом СС-заболевания (АССЗ) объясняют повышенный риск ССО при ревматоидном артрите (РА). Показано, что активность самого заболевания независимо коррелирует с развитием ССЗ. Кроме того, отмечено, что снижения СС-риска можно достигнуть с помощью различных стратегий лечения, которые влияют на активность заболевания [4]. В недавних рекомендациях Американского колледжа кардиологов отмечено, что неинвазивная визуализация воспаления в жировой ткани вокруг КА, позволяет лучше прогнозировать риск сердечно-сосудистых событий (ССС), а мульти-спиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ КА) используется в качестве инструмента для стратификации риска у пациентов с подозрением на ИБС, (класс доказательности 1) [5].

Целью нашего исследования явилось определение значения периваскулярной жировой ткани КА как дополнительного фактора риска развития ССО у больных РА.

Материалы и методы

Работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» МЗ РФ совместно с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения больных РА с достоверным диагнозом, установленным в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» согласно критериям Американской лиги по борьбе с ревматизмом ACR/EULAR 2010 [6], были: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет с длительностью заболевания более 5 лет, низкой и умеренной степенью активности РА, с ИБС (указание в анамнезе на предшествующий ИМ) и/или с клиническим подозрением на ИБС (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышку при физической нагрузке). При этом предтестовая вероятность (ПТВ) у больных РА с подозрением на ИБС была у мужчин 9-32%, у женщин – 9-13% [7]. В группу сравнения включались пациенты с подтвержденным диагнозом стабильной ИБС и стенозирующим атеросклерозом КА по данным коронароангиографии (КАГ), не имеющие ревматических заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой.

В исследование не включались лица старше 65 лет, с перенесенным ИМ сроком до 3 мес, имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по NYHA, клинически значимые пороки сердца, атрио-вентрикулярные блокады II и III степени и другие жизнеугрожающие аритмии, тяжелые хронические заболевания (онкология, почечная и печеночная недостаточность).

Всем пациентам с РА и в группе сравнения проведена оценка таких ФР, как АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная наследственность по ССЗ, сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП), определена скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Концентрации холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, на биохимическом анализаторе ARCHITECT фирмы Abbott (США). Результаты выражали в ммоль/л.

Активность РА определяли по индексу DAS28 по методике Smolen J.S. et al. 2003 г. в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Определение концентрации вЧСРБ в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческого

набора вЧСРБ-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) нефелометрическим способом согласно протоколу производителя. Результат измерения сравнивался со стандартом с известной концентрацией вЧСРБ, полученной с использованием международного референсного препарата ECR CRM 470. Измерение проводилось на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN ProSpec (Dade-BehringMarburgGmbH, Германия). Концентрацию вЧСРБ выражали в мг/дл.

Определение уровня цитокинов интерлейкина (ИЛ1- β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-17) выполнялось методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием мультиплексного анализатора Bio-Plex® PrecisionPro™. Определение специфических антител – ревматоидного фактора (РФ) IgM нефелометрическим методом и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения в клинко-диагностическом лабораторном отделении ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Всем больным РА с ИБС и/или подозрением на ИБС проводилась верификация ишемии миокарда согласно национальным клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 г. [7].

Всем больным РА и группы сравнения выполнялась МСКТ ангиография на объемном 320-срезовом компьютерном томографе AquilionOne (Canon) с ЭКГ-синхронизацией, с внутривенным контрастированием 100 мл неионного йодсодержащего рентгенконтрастного препарата Йопромид в концентрации 370 мг йода/1 мл, толщина среза – 0,5 мм [8].

Обработку изображений МСКТ проводили на рабочей станции Vitrea Workstation с помощью программного пакета Vitrea Advanced. У каждого пациента МСКТ оценивалось состояние КА на предмет наличия АСБ КА, определения их типов, степени стенозирования просвета КА, проходимости стентов, если таковые установлены в КА. Методика определения периваскулярного жира, разработанная специалистами лаборатории РКТ ФГБУ НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова МЗ РФ, описана в REJR [9].

Индекс плотности периваскулярной жировой ткани (ИПпвЖ) измеряется в единицах рентгеновской плотности Хаунсфильда (НУ). ИПпвЖ представляли в виде среднего и стандартного отклонения.

Пациенты с РА и в группе сравнения получали терапию статинами, антиагрегантами, бета-блокаторами, антигипертензивными препаратами в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии 2020 г. [7].

Ввод данных производился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен

в среде анализа данных R 4.2.2. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Количественные показатели описаны медианой, первым и третьим квартилем (медиана [Q₁, Q₃]). Сравнение непрерывных показателей между группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни, дискретных – при помощи точного критерия Фишера, с учетом поправки на множественные сравнения Холма-Бонферрони. Различия считались значимыми при p < 0,05.

Результаты

В течение 2021-2023 гг. нами обследовано 72 пациента: 49 больных с установленным диагнозом РА и 23 пациента группы сравнения с ИБС без РА.

По результатам проведенного обследования были выделены две группы пациентов с РА: с подтвержденной ИБС (РА ИБС+) n=22 и без ИБС (РА ИБС-) n=27. Клинико-лабораторная характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторные параметры у больных РА ИБС-, РА ИБС+ и ИБС

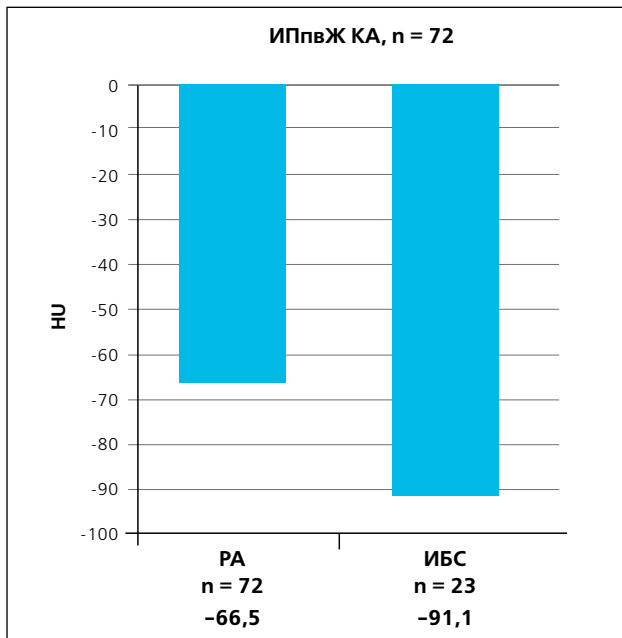
Показатели	РА ИБС-, n=27 группа 1	РА ИБС+, n= 22, группа 2	ИБС, n=23 группа 3	P1-2	P1-3	P 2-3
Возраст, годы	20/7	10/12	8/15	0,152	0,027	0.549
Мужчины/ женщины, n/n	24 (88,9%)	20 (90,9%)	23 (100%)	1,000	0,699	0,699
АГ, %	90,91%	88,89%	78%	1,0	1,0	1,0
ОХС, ммоль/л	5,03 [4,50; 5,75]	4,72 [3,94;5,34]	3,53 [3,14;4,67]	0,205	<0,001	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л	1,53 [1,24;1,82]	1,34 [1,09 ;1,64]	1,01 [0,90; 1,2]	0,139	0,001	0,122
ХС ЛНП, ммоль/л	3,07 [2,17;3,705]	2,59 [1,9;3,24]	1,65 [1,49;2,33]	0,457	0,003	0,016
Индекс DAS28, баллы	3,93 [2,79;4,77]	3,72 [3,128; 4,15]	NA	0,509	-	-
Длительность РА, годы	13 [5,5;19,0]	12,5 [6,25;22,75]	NA	0,500	-	-
Позитивность по РФ, n (%)	23 (95,19 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	0,311	NA	NA
Позитивность по АЦЦП, n (%)	19 (70,37 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	1	NA	NA
СОЭ, мм/ч	25 [11;41,5]	17,5 [7,5;33,75]	6 [2;10]	0,344	<0,001	0,002
вЧСРБ, мг/дл	4,2 [1,2;6,45]	3,8 [1,75;9,475]	1,2 [0,6; 2,4]	0,464	0,048	0,018
ФНО-α, пг/мл	97,3 [35,5;133,5]	95,5 [82,95;238,0]	16,6 [4,3;79,1]	0,156	0,028	0,007
ИЛ-1β, пг/мл	0,012 [0,01;2,07]	0,532 [0,0012;2,4]	0,01 [0,003;0,01]	0,324	0,074	0,009
ИЛ-6, пг/мл	5,3 [1,155;8,875]	6,285 [4,563;10,1]	1,245 [0,075;3,9]	0,236	0,012	<0,001
ИЛ-17, пг/мл	6,75 [5,095;11,09]	10,37 [4,3;14,4]	2,57 [1,06;6,41]	0,637	0,003	0,003
ИЛ-10, пг/мл	32,91 [20,380; 40,005]	31,025 (18,115–53,628)	12,5 [7,505;23,74]	0,601	0,009	0,009
Кол-во больных, принимающих статины, n (%)	12 (44,44 %)	14 (63,64 %)	22 (95,65 %)	0,252	<0,001	0,019
БПВП, n (%)	22 (81,48 %)	16 (72,73 %)	0 (0 %)	0,509	NA	NA
Метипред, n (%)	8 (29,63 %)	9 (39,13%)	0 (0 %)	0,891	NA	NA
Метотрексат, n (%)	14 (51,85 %)	12 (54,55 %)	0 (0 %)	0,775	NA	NA
Доза метотрексата, мг	7,5 (0,0–15,0)	12,5 (0,0-15,0)	-	0,775	NA	NA
ГИБП, n (%)	6 (22,22 %)	8 (36,36 %)	0 (0 %)	0,348	NA	NA
БПВП, включая метотрексат + ГИБП, n (%)	24 (88,88 %)	19 (86,36 %)	0 (0 %)	1	NA	NA

Примечания: качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение и как медиана [Q₁; Q₃]. АГ – артериальная гипертензия, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГИБП – генноинженерные биологические препараты, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Включенные в исследование больные были сопоставимы по полу, возрасту, наличию АГ. При сравнительном анализе липидных параметров уровень ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП был достоверно выше у всех больных РА, чем у больных ИБС. Показатель ХС ЛВП был выше у больных РА ИБС-, чем в группе сравнения. При этом количество больных, принимающих статины, было выше в группе больных ИБС с достоверным отличием с больными РА. Между группами больных РА (РА ИБС+ и РА ИБС-) по липидным параметрам отличий не было.

По факторам, связанным с самой болезнью, пациенты были позитивны по РФ и АЦЦП, индекс активности заболевания DAS28 находился в диапазоне [2,7; 4,15], длительность заболевания была >10 лет без различия между группами РА ИБС+/РА ИБС-.

Рисунок 1. ИПпвЖ у обследованных больных



Примечание: показатели описаны медианой, первым и третьим квартилем (медиана $[Q_1; Q_3]$).

Таблица 2. ИПпвЖ КА у обследованных больных

Показатель/ группы	РА ИБС+, n=22 (1)	РА ИБС-, n=27(2)	ИБС, n=23 (3)	P 1-2	P 2-3	P 1-3
ИПпвЖ КА (HU)	-65,5 [-76,5; -60,75]	-68 [-73,25;-59,3]	-91,0 [-93,5;-88]	0,719	<0,001	<0,001

Примечание: показатели описаны медианой, первым и третьим квартилем (медиана $[Q_1; Q_3]$).

Обсуждение полученных результатов

Воспаление является одним из ключевых звеньев атерогенеза. Поэтому методы, которые могут точно выявить воспаление сосудов, позволят улучшить стратификацию ССР. Воспаление способствует развитию «уязвимых» АСБ, разрыв которых приводит к серьезным ССО [10]. В связи с этим неинвазивное обнаружение воспаления сосудов

Воспалительные показатели СОЭ и вЧСРБ были достоверно выше в группе больных РА, чем у больных ИБС, без отличий внутри группы РА.

При анализе иммунологической активности отмечено превалирование значений про- и противовоспалительных цитокинов у больных РА по сравнению с больными группы сравнения, без различий внутри группы РА. У больных РА отличий по получаемой противоревматической терапии не было. Данные ИПпвЖ у обследованных больных представлены на рисунке 1.

Значение ИПпвЖ было достоверно выше у больных РА и составило -65,5 [-76,5; -60,75] HU против -91,0[-93,5;-88,0] HU у больных ИБС. Подобные различия сохранялись при сравнении больных РА ИБС+ и ИБС.

При сопоставлении показателей ИПпвЖ у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия ИБС достоверных различий получено не было (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа зависимости ИПпвЖ со всеми параметрами, представленными в таблице 1, у обследованных больных были результаты, представленные в таблице 3.

В группе больных РА ИБС- отмечены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между ИПпвЖ и ХС ЛНП, уровнем ИЛ-6, последняя критериев достоверности не достигала. В группе больных РА ИБС+ отмечена положительная зависимость между ИПпвЖ и индексом активности заболевания DAS 28 и отрицательная корреляция с уровнем ФНО- α . Между остальными исследуемыми клинико-лабораторными параметрами, представленными в таблице 1, у больных РА и в группе сравнения достоверных взаимосвязей не получено.

представляется особенно важным для выявления пациентов с высоким СС-риском [11].

Вместе с тем и при ИБС без воспалительных заболеваний, атеросклероз может прогрессировать, в том числе через сложные патофизиологические пути, связанные с выработкой провоспалительных цитокинов [12]. Известно, что жировая ткань эпикарда и секретируемые в ней цитокины широко изучаются как потенциальные факторы,

Таблица 3. Корреляционные зависимости ИПвЖ и лабораторных параметров больных РА

Показатели	РА ИБС-, n=27	РА ИБС+, n=22
ХС ЛНП, ммоль/л	Sp = -0,4832, p = 0,017	Sp = -0,064, p = 0,813
Медиана индекса DAS28, баллы	Sp = -0,3083, p = 0,174	Sp = 0,5905, p = 0,026
Медиана ФНО- α , пг/мл	Sp = -0,2420, p=0,255	Sp = -0,6851, p = 0,003
Медиана ИЛ-6, пг/мл	Sp = -0,365, p = 0,0795	Sp = 0,2212, p = 0,410

Примечание: анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

способствующие развитию АССЗ [13]. Адипоциты усиливают местное сосудистое воспаление, осуществляя дифференциацию малых преадипоцитов в большие, с богатыми внутриклеточными липидными каплями [14]. Выяснилось, что стенка КА связана со структурой периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) через секрецию воспалительных цитокинов. Высвобождение провоспалительных молекул из пораженной сосудистой стенки препятствует дифференцировке и накоплению липидов в преадипоцитах коронарной ПВЖТ в условиях сосудистого воспаления. Таким образом, ПВЖТ вокруг воспаленной артерии характеризуется низким содержанием липидов и увеличением водного баланса липидной фазы ткани. Новый биомаркер, полученный с помощью ПЭТ КТ, – индекс ослабления периваскулярного жира (fat attenuation index, FAI) – может отслеживать такие фенотипические изменения в ПВЖТ и служить маркером сосудистого воспаления, выявляя соответствующие градиенты ослабления [15]. Этот же параметр ПВЖТ в настоящее время можно определять методом МСКТ КА. Общеизвестное ослабление жировой ткани при данном методе составляет от -190 до -30 единиц Хаунсфилда (HU), ИПвЖ воспаленных КА смещается от более отрицательных (около -190 HU) к менее отрицательным (ближе к -30 HU) значениям. Последние исследования показали, что более высокие значения плотности ПВЖТ, определенные с помощью КТ КА, связаны с воспалением сосудов и повышенным риском сердечной смертности [16]. В нашем исследовании ИПвЖ КА был исследован у больных с аутоиммунным воспалительным заболеванием РА, с постоянно существующим low grade воспалением. По результатам работы впервые было определено значение этого показателя при РА и оно составило -66,5 HU, что было достоверно выше, чем у пациентов с ИБС без воспалительных заболеваний -91,1 HU. Все значения находились в методически принятых числовых диапазонах. Повышение ИПвЖ КА было ожидаемо при РА с достоверным превалированием значений провоспалительных цитокинов, показателя СОЭ и уровня вЧСРБ. Однако отличий ИПвЖ КА при РА

в зависимости от наличия/отсутствия ИБС не получено, что, вероятно, связано с отсутствием различий в иммунновоспалительных показателях между группами, т.к. включенные в исследование пациенты имеют длительность РА более 10 лет и длительно получают адекватную противоревматическую терапию. Этот факт может явиться объяснением наличия отрицательной корреляционной зависимости между цитокином ФНО- α и ИПвЖ при РА ИБС+. Вместе с тем Mazurek et al. показали отсутствие каких либо корреляционных зависимостей между уровнем цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-6sR, MCP-1 и ФНО- α) с воспалением в эпикардальной жировой ткани [17].

Показано, что ИЛ-6 усиливает системное воспаление низкой степени тяжести и продукцию СРБ, а также ингибирует липопротеиновую липазу [18]. При этом сама жировая ткань может быть источником синтеза СРБ, который обратно коррелирует с адипонектином, эндогенным противовоспалительным белком, вырабатываемым адипоцитами, что также может объяснить отсутствие зависимости между ИЛ-6 и ИПвЖ в нашем исследовании [19].

При аутоиммунных заболеваниях воспаление занимает центральное место в развитии ССО. При этом факторы, связанные с болезнью, такие как активность заболевания, уровень маркеров воспаления в плазме крови, серопозитивность, сопровождаются более высоким риском ССЗ среди пациентов с РА в возрасте до 65 лет на момент постановки диагноза РА [20]. В нашем исследовании более 70% пациентов с РА были серопозитивны, что отражает тяжесть течения заболевания, несмотря на умеренный уровень его активности. Последняя, определяемая индексом DAS28, прямо коррелировала с исследуемым ИПвЖ. При РА иммунновоспалительные маркеры (СОЭ, СРБ, уровень лейкоцитов, ИЛ-6, ФНО- α) имеют более тесную связь с фатальными ССО [21]. В нашем исследовании показано превалирование показателей провоспалительных цитокинов у больных РА по сравнению с больными ИБС в отсутствие различий между группами РА ИБС+/РА ИБС-. По частоте встречаемости АГ, ИМТ, показателям липидных, иммунновоспалительных параметров достоверных

отличий у больных РА ИБС+ и РА ИБС- не выявлено. Известно, что верификация ИБС при РА имеет диагностические особенности, связанные прежде всего с ограничением подвижности суставов. Среди основных проявлений болезни преобладает наличие атипичных форм стенокардии, развитие безболевого ИМ. В связи с этим верификация ишемии миокарда затруднена и зачастую этим пациентам не проводится. Поэтому определение нового биомаркера, способного преодолеть эти ограничения и неинвазивно выявить воспаление сосудов, было бы важно для стратификации риска ИБС и идентификации пациентов с высоким риском ССО.

В литературе к настоящему моменту определения индекса ПВЖТ КА у больных с аутоиммунными воспалительными заболеваниями не проводилось. Однако исследования для определения прогностического значения перикоронарного жира активно ведутся. Так, в недавно опубликованном исследовании ORFAN оценивалось использование модели искусственного интеллекта (ИИ), которая рассчитывает показатель индекса ослабления ПВЖТ (FAI) с использованием КТ-ангиографии для количественной оценки коронарного воспаления и прогнозирования общего риска ССО у пациентов в течение следующих десяти лет с поправкой на возраст и пол. В когорте из 3393 пациентов, которым проведено МСКТ КА по показаниям с медианой наблюдения 7,7 года отмечено, что более высокие квартили оценки индекса ослабления ПВЖТ в левой КА были связаны с более высоким относительным риском (ОР) МАСЕ и сердечной смертности. У пациентов с индексом ослабления ПВЖТ выше 75-го перцентиля риск смерти от сердечного события в течение следующих 10 лет был в 20 раз выше [ОР, 95% ДИ: 20,20 (11,49-35,53)], а риск развития МАСЕ – в 6 раз выше [ОР, 95% ДИ: 6,76 (5,21-8,78)] по сравнению с пациентами в самом низком квартиле. Увеличение ОР развития МАСЕ наблюдалось при повышении квартилей индекса ослабления ПВЖТ левой КА. Вместе с тем у пациентов без бляшек и кальция КА показатель индекса ослабления ПВЖТ выше 75-го перцентиля

был связан с коэффициентом риска сердечной смертности 11,6 пунктов (95% ДИ: 3,51-38,21) по сравнению с пациентами ниже 25-го перцентиля. В целом использование модели риска ИИ у пациентов с необструктивным поражением КА привело к точному прогнозированию десятилетнего риска МАСЕ и сердечной смертности, что оказало значимое влияние на принятие решений при лечении пациентов [22]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ является важным визуализирующим биомаркером оценки резидуального воспалительного ССР у пациентов без воспалительных заболеваний. Однако с учетом высокого ССР при РА определение ИППвЖ возможно для выявления пациентов с высоким уровнем сосудистого воспаления, подверженных риску развития МАСЕ в будущем [23].

Заключение

В нашем исследовании впервые был определен ИППвЖ с использованием МСКТ КА у больных РА низкой и умеренной степени активности, значения которого превышали таковые у больных со стабильной ИБС без воспалительных заболеваний. Таким образом, определение ИППвЖ при РА вместе с иммунновоспалительными показателями отражает воспалительные изменения в КА и может рассматриваться как инструмент стратификации ССР у данной категории пациентов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Conflict of interest

No conflict of interest is declared.

Список литературы / References

1. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-1307. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2.
2. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):633-639. doi: 10.1002/art.30155.
3. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):719-721. doi: 10.1136/ard.2010.145482.
4. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 ;67(8):1995-2003. doi: 10.1002/art.39195.

5. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368-e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
6. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):vi5 9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279.
7. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. In Russian. (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076).
8. Ternovoy SK, Veselova TN, Shabanova MS, Shariya MA. Identification of instability of atherosclerotic plaques in patients with coronary artery disease by multislice computed tomography. *Creative cardiology*. 2015;9(1):139-148. In Russian. (Терновой С.К., Веселова Т.Н., Шабанова М.С., Шария М.А. Выявление нестабильности атеросклеротических бляшек у больных ишемической болезнью сердца методом мультиспиральной компьютерной томографии. Креативная кардиологи. 2015;9(1):139-148. doi: 10.15275/kreatkard.2015.01.02).
9. Gaman SA, Fomicheva OA, Shingareeva FF, et al. Determination of perivascular fat density index by CT-coronography in rheumatoid arthritis. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics (REJR)*. 2024. In press. In Russian. (Гаман С.А., Фомичева О.А., Шингареева Ф.Ф. и др. Определение индекса плотности периваскулярного жира методом КТ-коронарографии при ревматоидном артрите. Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). 2024. В печати).
10. Fomicheva OA, Popkova TV, Krougly LB, Gerasimova EV, Novikova DS, Pogorelova OA, et al. Factors of Progression and Occurrence of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):12-21. In 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. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.1.n1331>).
11. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
12. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Paschaliari C, Galiatsatos N, et al. Inflammation in Coronary Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13471. doi: 10.3390/ijms222413471.
13. Lin A, Dey D, Wong DTL, Nerlekar N. Perivascular Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis: from Biology to Imaging Phenotyping. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):47. doi: 10.1007/s11883-019-0817-3.
14. Sbioi A, Ikari Y. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(4):294-303. doi: 10.5551/jat.RV17020.
15. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 2017;9(398):eaal2658. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2658.
16. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-939. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
17. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-2466. doi: 10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5.
18. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E745-751. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745.
19. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107(5):671-674. doi: 10.1161/01.cir.0000055188.83694.b3.
20. Ajeganova S, Andersson ML, Frostegard J, Hafström I. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40(12):1958-1966. doi: 10.3899/jrheum.130365.
21. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, Gabriel SE. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):76-80. doi: 10.1136/ard.2006.053710.
22. Kenneth Chan, Elizabeth Wabome, Apostolos Tsiachristas, Alexios S Antonopoulos et al. Inflammatory risk and cardiovascular events in patients without obstructive coronary artery disease: the ORFAN multicentre, longitudinal cohort study. *Lancet* 2024; 403: 2606-18, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00596-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00596-8).
23. Edvardsen T, Donal E, Muraru D, Gimelli A, Fontes-Carvalho R, Maurer G, et al. The year 2021 in the European Heart Journal-Cardiovascular Imaging: Part I. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(12):1576-1583. doi: 10.1093/ehjci/jeac210.