

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.13-004.6-037:616.5-002.525.2:616.72-002.77

БАШЛАКОВА
Надежда Анатольевна

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА
У ПАЦИЕНТОК С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ
И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.22 – ревматология

Минск 2020

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Тябут Тамара Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Руденко Эмма Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Суджаева Светлана Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией кардиологической реабилитации государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 4 марта 2020 года в 10:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, тел. 277 16 21, e-mail: uchsovets@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан _____ января 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



Т. В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

В XXI веке ревматические заболевания приобретают все большую социальную значимость в связи с тем, что развиваются преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста, приводят к ранней инвалидизации, а в 20–30% случаев – к летальным исходам вследствие развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. ССЗ (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть) относятся к основным причинам смерти при ревматической патологии и обусловлены ранним развитием атеросклероза и его быстрым прогрессированием. В исследованиях последних лет показана схожесть патогенеза ревматических заболеваний (РЗ), атеросклероза и атеротромбоза [А.Н. Као et al., 2013; К. Tselios et al., 2016; Т.М. Решетняк и др., 2016]. Полагают, что раннее развитие атеросклероза при РЗ связано не только с основными факторами риска, но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РЗ и атеросклероза [J.M. Kahlenberg et al., 2013; Т.В. Попкова и др., 2013; R.D. Kurmann et al., 2018]. Согласно современной концепции, раннее развитие атеросклероза при РЗ относится к системным проявлениям [M.J. Peters, 2010], поэтому важна ранняя диагностика доклинической стадии атеросклероза. За последние годы накопились данные о роли воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при аутоиммунной патологии [Y.H. Rho et al., 2009; S. Balanescu et al., 2010]. Аналогичные изменения находят и у пациентов с атеросклерозом. Определенное значение в развитии раннего атеросклероза и его осложнений имеют аутоиммунные нарушения, характеризующиеся гиперпродукцией различных видов аутоантител [Е.Н. Александрова и др., 2009; S.R. Schoenfeld et al., 2013; P.L. Meroni et al., 2014]. Выявлены корреляционные связи антифосфолипидных антител (аФЛ) с наличием атеросклеротических бляшек у пациентов с системной красной волчанкой [F. Conti et al., 2014; A. Djokovic et al., 2014], ревматоидным артритом [E. Matsuura et al., 2014]. Обсуждается участие аФЛ в развитии ИМ [J.T. Gustafsson et al., 2009; W. Plazak et al., 2013; H. Gandhi et al., 2019], в то же время другие авторы не выявили такой взаимосвязи [S. Nazir et al., 2017; M.M. Amin et al., 2018]. Несмотря на многочисленные публикации по этой проблеме, противоречивость полученных результатов делает актуальным изучение механизмов и поиск факторов, способствующих развитию атеросклероза при РЗ в период умеренной и высокой активности воспалительного процесса.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограммы «Сердце и сосуды», задания «Разработать и внедрить метод оценки риска

развития атеротромбоза на основе изучения роли иммуногенетических маркеров воспаления и традиционных факторов риска у пациентов с инфарктом миокарда, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом», государственная регистрация № 20112543 от 12.08.2011 года.

Цель исследования: выявить предикторы раннего развития атеросклероза у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА) на основании изучения некоторых основных и дополнительных факторов риска, результатов клинических, инструментальных и лабораторных исследований.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости и выраженности некоторых основных (артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела или ожирение, дислипидемия, наследственный анамнез у родственников первой линии родства, гиподинамия) и дополнительных (гипергомоцистеинемия, постменопаузальный период) факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с СКВ, РА.

2. Выявить проявления иммунного и аутоиммунного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , антифосфолипидные антитела, антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности) у пациенток с СКВ и РА.

3. Определить изменения сосудистой стенки, свидетельствующие о наличии доклинической стадии атеросклероза (увеличение толщины комплекса интима–медиа, атеросклеротические бляшки) с помощью ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и оценить частоту их развития у пациенток с СКВ и РА.

4. Установить предикторы развития ранней (доклинической) стадии атеросклероза и разработать классификационную структуру для выявления вариантов его развития у пациенток обследованных групп.

Объект исследования: пациентки с СКВ (основная группа 1) и РА (основная группа 2) в активной фазе заболевания, лица с перенесенным ИМ (ПИМ) (группа сравнения), практически здоровые лица молодого и среднего возраста (контрольная группа (КГ)).

Предмет исследования: основные (возраст, артериальная гипертензия (АГ), курение, индекс массы тела (ИМТ), ожирение, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП), триглицериды (ТГ), окисленные липопротеиды низкой плотности (ОЛПНП), наследственный анамнез по ССЗ у родственников первой линии родства, гиподинамия) и дополнительные (гомоцистеин, постменопаузальный период) факторы риска развития ССЗ, особенности течения РЗ (длительность, активность, возраст дебюта, базисная терапия), маркеры иммунного воспаления (высокочувствительный С-реактивный

белок (вч-СРБ), фибриноген, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), маркеры аутоиммунного воспаления (антитела к кардиолипину (аКЛ), β 2-гликопротеину 1 (а β 2-ГП1), аннексину V (аAnV), протромбину (аПТ) классов (изотипов) IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности (аОЛПНП)).

Научная новизна

У пациенток с СКВ и РА в активной фазе заболеваний выявлены предикторы развития раннего (доклинического) атеросклероза, включающие артериальную гипертензию, гипергомоцистеинемию, нарушения липидного состава крови, характеризующиеся при СКВ более низкими уровнями Хс-ЛПНП и высокими – ТГ, при РА – также более низкими уровнями Хс-ЛПНП и высокими – ОЛПНП в сравнении с контролем. Впервые проведен качественный и количественный сравнительный анализ уровней аФЛ при СКВ, РА, перенесенном ИМ, показавший однотипное нарастание уровней антител к β 2-гликопротеину 1 изоэтипа IgG и частоты встречаемости повышенных уровней этих антител изоэтипов IgG и IgM. Установлено влияние особенностей течения и лечения заболевания на развитие доклинического атеросклероза: при СКВ значимы возраст дебюта, длительность приема глюкокортикоидов и продолжительность заболевания; при РА – возраст дебюта, длительность заболевания и прием глюкокортикоидов. Впервые, на основе выделенных предикторов, разработана классификационная структура для дифференцированного подхода к выявлению групп риска раннего развития атеросклероза среди пациенток с СКВ и РА.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее часто выявляемыми факторами риска развития атеросклероза относительно группы контроля у пациенток с СКВ являются артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, дислипидемия с пониженным содержанием холестерина липопротеидов низкой плотности и повышенным уровнем триглицеридов, у пациенток с РА – артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, пониженное содержание холестерина липопротеидов низкой плотности, повышенное – окисленных липопротеидов низкой плотности.

2. У пациенток с СКВ и РА при умеренной и высокой активности иммунное воспаление характеризуется увеличением содержания высокочувствительного С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α . Аутоиммунное воспаление у пациенток с СКВ и РА характеризуется однотипным увеличением уровней антител к кардиолипину изоэтипа IgG, β 2-гликопротеину 1, аннексину V, протромбину изоэтипов IgG и IgM, волчаночного антикоагулянта, антител к окисленным липопротеидам низкой плотности.

3. Доклиническая стадия атеросклероза по данным ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий диагностируется у пациенток с СКВ в 1,8 раза, РА – в 1,5 раза чаще, чем у практически здоровых женщин.

4. К предикторам атеросклеротических изменений сосудистой стенки при ревматической патологии относятся возраст, масса тела, наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, гипергомоцистеинемия, длительность заболевания более 10 лет, возраст дебюта заболевания. Дополнительные предикторы при СКВ включают артериальную гипертензию, гиподинамию, длительность приема глюкокортикоидов; увеличение коэффициента атерогенности, уровня общего холестерина, антител к кардиолипину изотипа IgG; при РА – увеличение уровня триглицеридов, прием глюкокортикоидов.

5. На основании выделенных предикторов разработана классификационная структура, предполагающая четыре варианта раннего развития атеросклероза, которая позволяет осуществлять дифференцированный подход к выявлению групп риска среди пациенток с СКВ и РА.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем совместно с научным руководителем определены цель и задачи, материал и методы исследования. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработан дизайн исследования, составлена индивидуальная карта пациента. Автором лично осуществлялся подбор пациентов, проводилось клиническое обследование, подготовка образцов сыворотки крови для лабораторных исследований, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий. Соискатель участвовала в проведении лабораторных исследований по определению уровней гомоцистеина, ИЛ-6, ФНО- α , аФЛ, вклад соискателя – 75%. Автором самостоятельно составлена компьютерная база данных, включающая результаты клинических, лабораторных, инструментальных исследований, выполнена статистическая обработка результатов, их анализ и интерпретация, подготовлена рукопись диссертации. Формулировка основных выводов диссертации и положений, выносимых на защиту, осуществлялась при консультативной помощи научного руководителя. По материалам проведенного исследования опубликованы статьи в журналах, статьи и тезисы в сборниках материалов конференций, в которых представлены основные результаты исследования: выявление основных и дополнительных факторов риска развития доклинического атеросклероза у пациенток с СКВ и РА [2, 3, 4, 35], вклад соискателя – 75%, доказательство влияния хронического воспаления для развития атеросклероза у пациенток с СКВ, РА, ИБС [6, 14, 16, 20, 21, 31, 34], вклад соискателя – 75%, установление качественных и количественных особенностей аутоиммунного ответа при СКВ,

РА, ИБС [1, 7, 8, 16, 23, 25, 32], вклад соискателя – 75%, доказательство наличия доклинической стадии атеросклероза у пациенток с СКВ, РА [3, 4, 13, 28] и его взаимосвязь с основными сердечно-сосудистыми факторами риска, иммунным, аутоиммунным воспалением, факторами течения ревматического заболевания [16, 25, 28], вклад соискателя – 80%, выделение наиболее информативных маркеров развития атеросклероза, которые положены в основу построения классификационной структуры дифференцированного подхода к выявлению заболевания [5, 19, 30, 34], вклад соискателя – 80%. Соавторы публикаций оказывали консультативную, научно-методическую и техническую помощь в проведении лабораторных исследований.

Автор выражает благодарность научному руководителю – профессору кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» д.м.н. Тябут Т.Д., профессору кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», д.м.н. Кундер Е.В., доценту кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н. Бугловой А.Е., сотрудникам кафедры кардиологии и ревматологии, ультразвуковой диагностики БелМАПО, администрации и сотрудникам УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований доложены соискателем на Всеукраинской научно-практической конференции «Медична наука–2010» (Полтава, 2010), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней» (Витебск, 2012) – награждена дипломом за лучший доклад, III Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления 2012» (Минск, 2012), 2-м Международном конгрессе по противоречиям в ревматологии и аутоиммунной патологии (Будапешт, 2013), Международном форуме русскоговорящих врачей «Новая волна в медицине» (Рига–Юрмала, 2013), республиканской конференции молодых ученых с международным участием «Минский консилиум» (Минск, 2014) – награждена дипломом III степени, III митинге Совета по сердечно-сосудистой науке Европейского общества кардиологов «Новые возможности в сердечно-сосудистой биологии» (Барселона, 2014), Республиканской научно-практической конференции «Остеоиммунология: современность и научные перспективы» (Минск, 2015), III Евразийском конгрессе ревматологов (Минск, 2016), VII съезде ревматологов России (Москва, 2017).

На основании результатов исследования разработана инструкция по применению «Метод оценки риска развития атеротромбоза у пациентов молодого и среднего возраста с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, ишемической болезнью сердца», утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 04.10.2013 (№ 213-1212). Результаты исследования внедрены в работу отделения ревматологии, отделения для больных инфарктом миокарда УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, ревматологического и терапевтического отделений УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1», ревматологического отделения УЗ «Гомельская областная клиническая больница», что подтверждено актами внедрения.

Опубликование результатов диссертации

По результатам исследования опубликовано 36 научных работ (21 из них за рубежом), в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, общим объемом 4,6 авторских листа, 13 статей в сборниках научных трудов и материалах конференций (5 из них за рубежом), 16 тезисов докладов, 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, библиографического списка и приложений.

Объем диссертации составляет 118 страниц машинописного текста, содержит 33 таблицы и 36 рисунков, 2 приложения. Список использованных источников включает 371 наименование (116 русскоязычных, 255 на иностранном языке).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска с 2009 по 2012 гг. Было обследовано 304 пациентки ревматологического, кардиологического отделений для больных инфарктом миокарда: 78 – с диагнозом СКВ, 162 – с диагнозом РА, 64 – с диагнозом острый ИМ или постинфарктный кардиосклероз.

Критерии включения в исследование: женский пол, возраст до 60 лет, достоверный диагноз СКВ, РА, выставленные в соответствии с диагностическими критериями ACR (American College of Rheumatology, 1997 и 1987 гг. соответственно), длительность заболевания более 1 года, прием глюкокортикоидов (ГК) на момент включения в исследование или в анамнезе. Дополнительным критерием включения при РА были серопозитивность по ревматоидному фактору, прием метотрексата более 1 года. Диагноз перенесенного ИМ выставлялся на основании данных стационарного лечения по поводу инфаркта миокарда.

Критерии исключения: сахарный диабет I или II типа, нарушения ритма выше 2 градации по Lown, недостаточность кровообращения выше ФК II (NYHA), хроническая болезнь почек тяжелее С2 (СКФ ниже 60–89 мл/мин/1,73 м²), прием гормонозаместительной терапии по поводу аутоиммунной патологии щитовидной железы, онкопатология, обострение хронической очаговой инфекции или наличие вирусной инфекции в момент исследования.

Основную группу пациенток с СКВ составили 40 человек, средний возраст 33,5 (27,5; 44,5) года, средняя длительность заболевания – 8,0 (5,0; 14,5) года, активность по шкале SLEDAI-2K – 7,0 (4,0; 11,5) баллов. Глюкокортикоиды (метилпреднизолон) в средней дозе 8,0 (4,5; 12,0) мг получали все пациентки, средняя длительность приема ГК составила 6,5 (3,0; 10,0) года. В качестве базисной иммуносупрессивной терапии назначался гидроксихлорохин, азатиоприн, метотрексат, длительность приема составила 4,0 (2,0; 7,5) года. В основную группу пациенток с диагнозом серопозитивного РА вошло 45 человек, средний возраст 43,0 (33,0; 52,0) года, средняя длительность заболевания 9,0 (5,0; 13,0) года, активность по индексу DAS 28 – 5,37 (4,69; 5,89) балла. Базисная терапия проводилась метотрексатом в средней дозе 10,0 (7,5; 12,5) мг в неделю, длительность приема составляла 3,0 (2,0; 5,0) года. 26 (57,8%) пациенток в связи с высокой активностью заболевания или наличием системных проявлений получали в момент включения в исследование ГК (метилпреднизолон) в средней дозе 8,0 (4,0; 8,0) мг в сутки. Сопутствующей патологией при РЗ была АГ, диагностированная у 65,0% пациенток с СКВ, 26,7% – с РА.

Группу сравнения составили 22 пациентки с перенесенным ИМ (средний возраст 50,0 (48,0; 51,0) лет). Все пациентки получали статины в соответствии с протоколами и стандартами лечения ишемической болезни сердца (ИБС), утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Контрольная группа сформирована из 54 практически здоровых женщин (средний возраст 38,5 (35,0; 46,0) года), не имеющих РЗ и клинических проявлений ИБС по данным анамнеза, лабораторных обследований, холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии, велоэргометрии.

Клинические методы исследования

Проводился сбор анамнеза, анализ основных и дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска: курение, АГ, избыточная масса тела и/или ожирение, наследственный анамнез по ССЗ у родственников первой линии родства в возрасте моложе 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин, гиподинамия, постменопаузальный период. У пациенток с СКВ и РА уточнялись возраст дебюта заболевания, доза и длительность приема ГК, иммуносупрессивной терапии. Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI-2K, активность РА – по индексу DAS 28 [Е.Л. Насонов, 2010].

Инструментальные методы исследования

Для выявления атеросклеротических изменений сосудистой стенки выполнялось ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА) на аппарате ультразвуковой диагностики Toshiba Aplio XG модель SSA-79A с использованием датчиков 7,5–10 МГц в В-режиме с определением толщины комплекса интима–медиа (КИМ) по задней стенке общей сонной артерии (ОСА) в трех точках – проксимальной, медиальной и дистальной, на протяжении 1 см от бифуркации [В.П. Куликов, 2011]. Нормальной толщиной КИМ считалась величина до 0,9 мм, утолщением КИМ более 0,9 и менее 1,5 мм, признаком атеросклеротической бляшки (АСБ) считали локальное утолщение КИМ 1,5 мм и более или локальное утолщение КИМ более 50% от толщины сосудистой стенки прилежащего участка ОСА [ЕОК/ЕОАГ, 2007, 2013, АКК/ААС, 2013]. Доклинический атеросклероз диагностировался на основании типичных ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения экстракраниального отдела БЦА при отсутствии ангинальных приступов, кардиалгий, признаков недостаточности кровообращения выше ФК II (NYHA), перемежающейся хромоты.

Лабораторные методы исследования

Определение уровней ОХС, Хс-ЛПВП, Хс-ЛПНП, ТГ проводили с использованием наборов реагентов для биохимического исследования. Коэффициент атерогенности (КА) вычисляли по отношению разности уровней ОХС и Хс-ЛПВП к Хс-ЛПВП [А.Н. Климов, 1999]

Уровни вч-СРБ, гомоцистеина (Гц), комплемента С3, ИЛ-6, ФНО- α , ОЛПНП, аОЛПНП, антител к двуспиральной ДНК, аКЛ, α 2-ГП1, аАнV, аПТ изотипов IgG и IgM, ревматоидного фактора (РФ) изотипа IgM определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов для количественного определения согласно инструкции производителя.

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ «Microsoft Office Excel», Statistica 10.0, «SPSS 13». Использованы методы описательной статистики для количественных и качественных признаков, сравнения групп по количественному и качественному признакам, анализ связи признаков. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Для построения классификационной структуры применяли кластерный анализ по методу k-среднего с установлением режима удаления пропущенных значений. Достоверность межгруппового и внутригруппового различий отобранных маркерных признаков описывали по результатам дисперсионного анализа. Работоспособность модели проверяли на основании оценки прогностической значимости (LR), диагностической чувствительности и специфичности (ДЧ и ДС).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность основных и дополнительных факторов риска развития раннего атеросклероза

Среди основных и дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска у пациенток с СКВ и РА чаще, в сравнении с контролем, выявлялись АГ (65,0%, 26,7% против 0%, $p < 0,0001$ в обоих случаях соответственно), гипергомоцистеинемия (45,0%, 35,6% против 9,3%, $p = 0,0001$ и $p = 0,001$ соответственно), а также были выше уровни гомоцистеина (14,16 (10,40; 20,85); 12,47 (9,60; 17,49) против 9,50 (6,84; 11,79) ммоль/л в КГ, $p < 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно). Дислипидемия выявлялась у 85,0% пациенток с СКВ, 71,1% – с РА, 75,9% лиц КГ и 95,5% лиц группы сравнения. Кроме этого, уровни Хс-ЛПНП при СКВ и РА были ниже в сравнении с контролем ($p = 0,023$ и $p = 0,002$ соответственно), что можно объяснить активностью РЗ. Дополнительными показателями нарушения липидного спектра крови у пациенток с СКВ были повышенный уровень ТГ, у пациенток с РА – ОЛПНП в сравнении с контролем ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). У пациенток с ИБС и перенесенным ИМ основными факторами риска были возраст, АГ, избыточная масса тела или ожирение, наследственный анамнез по ССЗ, дислипидемия в виде повышенных уровней ОХС, Хс-ЛПНП, КА, несмотря на проведение гиполипидемической терапии.

В сравнении с группой лиц с перенесенным ИМ пациентки с СКВ были моложе на 14 лет ($p < 0,0001$), пациентки с РА – на 8 лет ($p = 0,007$). В обеих основных группах реже выявлялся наследственный анамнез по ССЗ ($p = 0,044$ и $p = 0,005$). Кроме того, при РА реже выявлялась избыточная масса тела и/или ожирения (40,0% против 68,2%, $p = 0,030$) и дислипидемия (71,1% против 95,5%, $p = 0,025$). Следует отметить более высокие уровни гомоцистеина при СКВ по сравнению с группой лиц с перенесенным ИМ (14,16 (10,40; 20,85) против 10,77 (9,22; 14,32), $p = 0,031$).

Признаками активности аутоиммунного воспаления у пациенток с СКВ и РА были повышение уровней вч-СРБ, фибриногена, ИЛ-6, ФНО- α , которые достоверно отличались от показателей КГ ($p < 0,05$) (таблица 1).

У пациенток с СКВ повышенные уровни аКЛ выявлены в 60,0% случаев, а β 2-ГП1 – в 57,5%, аАнV – в 15,0%, аПТ – в 17,5%, ВА – в 68,8%, аОЛПНП – в 80,0%, у пациенток с РА – в 57,8%, 44,4%, 26,7%, 8,9%, 52,6% и 64,4% случаев соответственно (рисунок 1). Получены сходные средние уровни аКЛ изотипа IgG, а β 2-ГП1, аАнV, аПТ изотипа IgG и IgM, ВА, аОЛПНП в обеих группах (таблица 2). Схожесть показателей аутоиммунного воспаления у пациенток с перенесенным ИМ, СКВ и РА в виде повышения сывороточной концентрации а β 2-ГП1 изотипа IgG, а также сопоставимой частоты

встречаемости повышенных уровней обоих изотипов этих антител подтверждает значимость аФЛ для развития доклинического атеросклероза.

Таблица 1. – Сравнительная характеристика уровней маркеров воспаления, цитокинов у пациенток с СКВ, РА, лиц группы контроля и сравнения, Me (25; 75‰)

Показатель	СКВ (n=40) a	РА (n=45) b	КГ (n=54) c	ПИМ (n=22) d	p a–c	p b–c	p a–d	p b–d
Уровень вч-СРБ, мг/л	3,36 (1,18; 8,54)	11,41 (4,51; 20,69)	1,10 (0,70; 1,91)	1,62 (0,62; 4,23)	0,0002*	<0,0001*	0,070	<0,0001**
Уровень фибриногена, г/л	3,90 (3,20; 4,50)	4,10 (3,50; 5,12)	3,15 (2,80; 3,70)	3,59 (2,99; 4,00)	0,0004*	0,0001*	0,117	0,026**
Уровень СОЭ, мм/ч	14,50 (9,50; 27,00)	25,00 (15,00; 33,00)	6,50 (4,00; 12,00)	12,50 (10,00; 20,00)	<0,0001*	<0,0001*	0,418	0,0006**
Уровень ИЛ-6, пг/мл	5,93 (2,01; 8,42)	11,05 (5,70; 23,09)	0,74 (0,35; 1,56)	1,63 (0,84; 4,13)	<0,0001*	<0,0001*	0,002**	<0,0001**
Уровень ФНО-α, пг/мл	3,80 (0,82; 7,85)	1,89 (0,66; 7,73)	0,41 (0,18; 2,05)	1,31 (0,37; 3,03)	<0,0001*	<0,0001*	0,019**	0,123

Примечание – * – статистическая значимость различий при сравнении групп пациенток с СКВ, РА и КГ; ** – статистическая значимость различий при сравнении групп пациенток с СКВ, РА и ПИМ.

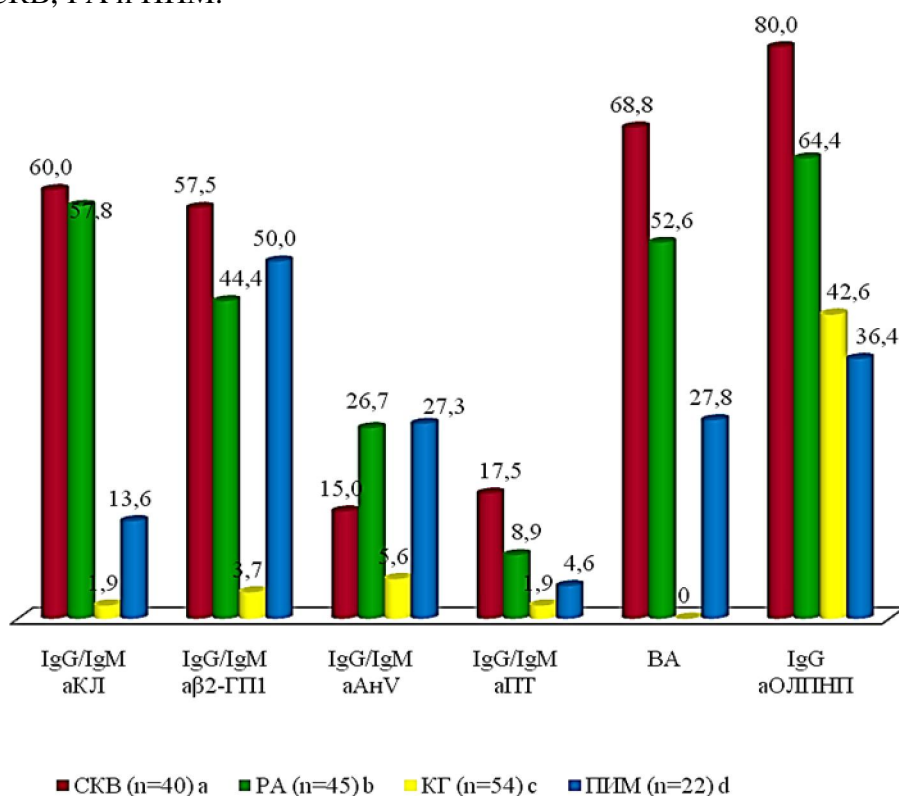


Рисунок 1. – Частота встречаемости повышенных уровней аутоантител у пациенток с СКВ, РА, лиц КГ и группы сравнения, %

Таблица 2. – Сравнительная характеристика уровней аутоантител у пациенток с СКВ, РА, лиц КГ и группы сравнения, Ме (25; 75‰)

Уровень аФЛ	СКВ (n=40) a	РА (n=45) b	КГ (n=54) c	ПИМ (n=22) d	p a-b	p a-c	p b-c	p a-d	p b-d
IgG аКЛ, Ед/мл	43,57 (19,93; 63,35)	38,10 (26,69; 51,10)	13,74 (10,13; 19,43)	25,85 (19,20; 27,84)	0,634	<0,0001*	<0,0001*	0,018**	0,002**
IgM аКЛ, Ед/мл	14,74 (12,29; 32,25)	22,90 (16,54; 49,32)	17,03 (5,63; 25,87)	18,35 (12,32; 24,20)	0,034#	0,196	0,00025*	0,971	0,025**
IgG аβ2-ГП1, Ед/мл	7,08 (4,57; 11,88)	5,00 (2,45; 10,20)	4,11 (3,42; 5,19)	7,06 (4,00; 10,75)	0,075	<0,0001*	0,093	0,508	0,371
IgM аβ2-ГП1, Ед/мл	3,90 (2,19; 6,32)	2,90 (1,98; 4,58)	1,56 (0,76; 2,11)	2,19 (1,12; 2,66)	0,208	<0,0001*	<0,0001*	0,005**	0,020**
IgG аАнV, Ед/мл	2,53 (1,82; 3,95)	3,38 (2,13; 5,18)	1,91 (1,08; 2,74)	2,13 (1,44; 5,01)	0,064	0,019*	<0,0001*	0,746	0,146
IgM аАнV, Ед/мл	1,87 (1,15; 3,45)	1,97 (1,11; 2,80)	1,03 (0,25; 1,86)	0,97 (0,55; 1,90)	0,465	<0,0001*	0,0002*	0,008**	0,022**
IgG аПТ, Ед/мл	3,55 (1,93; 6,24)	2,67 (2,01; 3,77)	2,55 (1,89; 3,86)	1,66 (0,84; 2,40)	0,151	0,122	0,891	0,002**	0,008**
IgM аПТ, Ед/мл	1,68 (0,60; 2,51)	1,60 (1,03; 2,53)	1,32 (0,62; 1,85)	0,87 (0,20; 1,37)	0,702	0,351	0,105	0,024**	0,001**
ВА	1,31 (1,14; 1,56) (n=32)	1,22 (1,13; 1,38) (n=19)	1,04 (0,81; 1,16) (n=10)	1,12 (1,05; 1,29) (n=18)	0,161	0,0009*	0,007*	0,031**	0,288
IgG аОЛПНП, МЕ/мл	415,48 (321,58; 875,08)	388,36 (185,02; 743,46)	194,53 (94,46; 425,00)	187,14 (91,33; 417,12)	0,307	<0,0001*	0,001*	0,0005**	0,004**

Примечание – # – статистическая значимость различий между СКВ и РА;
* – статистическая значимость различий при сравнении групп пациенток с СКВ, РА и КГ;
** – статистическая значимость различий при сравнении групп пациенток с СКВ, РА и ПИМ.

Особенности атеросклеротических изменений экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий у пациенток с СКВ и РА

Атеросклеротические изменения сосудистой стенки были выявлены у 60,0% пациенток с СКВ, у 48,9% – с РА, 86,6% – с перенесенным ИМ, 33,3% женщин КГ. По сравнению с КГ пациентки с СКВ в 1,8 раза чаще, пациентки с РА в 1,5 раза чаще имели ультразвуковые признаки доклинического атеросклероза. При СКВ доклиническая стадия атеросклероза характеризовалась преимущественным изолированным утолщением КИМ более 0,9 мм, при РА – изолированным

утолщением КИМ и сочетанием утолщения КИМ и наличия АСБ, в группах сравнения и контроля – сочетанием утолщения КИМ и наличия АСБ.

Для пациенток с СКВ и РА доклиническая стадия атеросклероза ассоциировалась с возрастом ($r_s=0,554$, $p=0,0002$ и $r_s=0,561$, $p<0,0001$ соответственно), массой тела ($r_s=0,535$, $p=0,0003$ и $r_s=0,570$, $p<0,0001$ соответственно), наследственным анамнезом по ССЗ у родственников первой линии родства (OR=5,00 (95%ДИ 3,24–7,72) и OR=4,89 (95%ДИ 2,80–8,53) соответственно), гипергомоцистеинемией (OR=4,20 (95%ДИ 1,68–10,47) и OR=3,60 (95%ДИ 1,49–8,68) соответственно), длительностью заболевания более 10 лет (OR=3,55 (95%ДИ 1,41–8,94), и OR=3,0 (95%ДИ 1,22–7,38)), возрастом дебюта ($r_s=0,461$, $p=0,003$ и $r_s=0,392$, $p=0,008$ соответственно). Дополнительными факторами при СКВ были АГ (OR=8,33 (95% ДИ 4,32–16,08)), гиподинамия (OR=2,96 (95% ДИ 1,83–4,77)), увеличение КА ($r_s=0,386$, $p=0,014$), уровня ОХС ($r_s=0,340$, $p=0,032$), аКЛ изотипа IgG ($r_s=0,345$, $p=0,029$), длительность приема ГК (OR=2,60 (95%ДИ 1,62–4,18)), при РА – увеличение уровня ТГ ($r_s=0,379$, $p=0,011$), прием ГК (OR=1,60 (95% ДИ 0,97–2,65)).

Разработка модели вариантов развития атеросклероза

Изучение гетерогенности развития атеросклероза у пациенток с СКВ, РА, ИБС проведено на базе классификационной структуры, способной различать пациентов по двум состояниям одновременно: по наличию/отсутствию атеросклероза, и по наличию/отсутствию СКВ, РА, ИБС. Следовательно, при имеющейся выборке оптимальной считали классификационную структуру, включающую 3–4 класса пациентов по 15–40 человек с эффективностью различения наличия/отсутствия исследуемых заболеваний около 60%.

На основе проведения сравнительного анализа основных и дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска, показателей иммунного и аутоиммунного воспаления, особенностей течения РЗ в двух выборках пациентов – имеющих и не имеющих признаки атеросклероза (АСК+ и АСК–), было отобрано 9 потенциально информативных маркеров (уровень ОХС, КА, ТГ, гомоцистеина, ФНО- α , аКЛ изотипа IgG, а β 2-ГП1 изотипа IgG/IgM, толщина М-КИМ и m-КИМ). На основании различных комбинаций отобранных маркеров в ходе кластерного анализа было сформировано 8 потенциально информативных подмножеств признаков, позволивших построить 8 классификаций. Однако только одна из них, построенная с использованием четырех маркеров – уровня гомоцистеина, ТГ, КА, аКЛ изотипа IgG, а также содержащая четыре класса, соответствовала критериям оптимальной классификации с эффективностью различения около 60% по двум состояниям одновременно.

Сравнительный анализ признаков позволил провести идентификацию кластеров/классов полученной классификационной структуры, результатом

которой было выделение четырех вариантов развития атеросклероза с определением их специфических особенностей. У пациенток первого класса формирование атеросклероза обуславливали возраст старше 51 года, избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м^2), дислипидемия (ОХС менее $4,5 \text{ ммоль/л}$, КА менее $2,0$, повышенные уровни ОЛПНП), высокая степень иммунного воспаления (увеличение уровней вч-СРБ, ИЛ-6, ФНО- α); умеренное аутоиммунное воспаление (увеличение $\text{a}\beta 2\text{-ГП1}$, аОЛПНП изотипа IgG), позднее начало заболевания (старше 39 лет), непродолжительное течение заболевания (до 5 лет), прием ГК в настоящее время или в анамнезе.

У пациенток второго класса отмечались нормальная масса тела, контролируемое течение заболевания (отсутствие высокой степени иммунного и аутоиммунного воспаления: нормальные уровни вч-СРБ (менее $1,0 \text{ мг/л}$), ИЛ-6, ФНО- α , аКЛ, $\text{a}\beta 2\text{-ГП1}$, аОЛПНП изотипа IgG, непродолжительное течение заболевания (до 5 лет), раннее начало заболевания (дебют заболевания до 20 лет).

У пациенток третьего класса формирование атеросклероза обуславливали увеличение индекса массы тела (ИМТ $29,0 \text{ кг/м}^2$ и более), липидные нарушения (увеличение уровней ОХС, КА, ТГ, снижение Хс-ЛПВП), умеренная активность воспалительного процесса (вч-СРБ более $3,0 \text{ мг/л}$), длительное течение заболевания (от 11 до 15 лет), длительная терапия ГК (более 5 лет), дебют заболевания до 20-летнего возраста.

У пациенток четвертого класса формирование атеросклероза обуславливали молодой возраст (моложе 35 лет), наличие АГ, увеличение индекса массы тела (ИМТ $29,0 \text{ кг/м}^2$ и более), гипергомоцистеинемия, дислипидемия (увеличение КА, уровня ТГ, снижение Хс-ЛПВП), высокая степень иммунного (повышение вч-СРБ, ИЛ-6, ФНО- α) и аутоиммунного воспаления (повышение уровней аКЛ, $\text{a}\beta 2\text{-ГП1}$, аОЛПНП изотипа IgG), длительное течение заболевания (более 16 лет), дебют заболевания в возрасте 21–29 лет, длительная терапия ГК (более 5 лет).

Таким образом, итоговая структурная модель позволила идентифицировать четыре гетерогенных варианта развития атеросклероза, каждый из которых имеет свой уникальный набор признаков, что может служить основой для разработки дифференцированного подхода к ведению пациентов с различными вариантами развития атеросклероза.

Данная модель была апробирована на контрольной выборке пациентов с СКВ, РА в количестве 30 человек. Во всех вариантах получена хорошая прогностическая значимость ($\text{LR} > 1,0$) наличия или отсутствия доклинического атеросклероза: в первом варианте $\text{LR} = 1,27$ (ДЧ=55%, ДС=57%), во втором варианте $\text{LR} = 1,39$ (ДЧ=67%, ДС=52%), в третьем варианте $\text{LR} = 1,45$ (ДЧ=55%, ДС=63%), в четвертом варианте $\text{LR} = 2,20$ (ДЧ=55%, ДС=75%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Изучена частота встречаемости некоторых основных и дополнительных факторов риска развития атеросклероза у пациенток с ревматическими заболеваниями и проведено сопоставление с группой контроля. Установлено, что у пациенток СКВ в 65,0% случаев выявлялась артериальная гипертензия (F , $p < 0,0001$), в 45,0% – гипергомоцистеинемия ($\chi^2=15,88$; $p=0,0001$), уровни холестерина липопротеидов низкой плотности в основной группе 1 были ниже (2,94 (2,42; 3,64) против 3,32 (2,97; 3,99) ммоль/л, $p=0,023$ в КГ), уровни триглицеридов выше (1,44 (1,06; 2,66) против 1,02 (0,78; 1,30) ммоль/л, $p < 0,0001$ соответственно). У пациенток с РА гипергомоцистеинемия выявлялась в 35,6% ($\chi^2=10,16$; $p=0,001$), артериальная гипертензия – в 26,7% случаев (F , $p < 0,0001$), в основной группе 2 были ниже уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (2,63 (2,26; 3,52) против 3,32 (2,97; 3,99) ммоль/л, $p=0,002$), выше уровни окисленных липопротеидов низкой плотности (2,75 (1,25; 5,81) против 0,74 (0,27; 1,82) мкг/мл, $p < 0,0001$) в сравнении с контролем [2, 3, 4, 18, 21, 35].

2. У пациенток с СКВ и РА выявлены признаки активного иммунного воспаления, сохраняющегося на фоне проводимой терапии и характеризующегося повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка (3,36 (1,18; 8,54) и 11,41 (4,51; 20,69) против 1,10 (0,170; 1,91) мг/л, $p=0,0002$ и $p < 0,0001$ соответственно), фибриногена (3,90 (3,20; 4,50) и 4,10 (3,50; 5,12) против 3,15 (2,80; 3,70) г/л, $p=0,0004$ и $p=0,0001$ соответственно), интерлейкина-6 (5,93 (2,01; 8,42) и 11,05 (5,70; 23,09) против 0,74 (0,35; 1,56) пг/мл, $p < 0,0001$ в обоих случаях), фактора некроза опухоли- α (3,80 (0,82; 7,85) и 1,89 (0,66; 7,73) против 0,41 (0,18; 2,05) пг/мл, $p < 0,0001$ в обоих случаях) в сравнении с контролем [2, 6, 23, 29, 31, 34].

3. Аутоиммунное воспаление у пациенток с СКВ характеризуется повышенными уровнями антител к кардиолипину в 60,0% случаев, β 2-гликопротеину 1 – в 57,5%, аннексину V – в 15,0%, волчаночного антикоагулянта – в 68,8%, антител к окисленным липопротеидам низкой плотности – в 80,0% случаев, у пациенток с РА – в 57,8%, 44,4%, 26,7%, 52,6% и 64,4% случаев соответственно. Выявлены сходные средние уровни антител к кардиолипину изотипа IgG, β 2-гликопротеину 1, аннексину V, протромбину изотипа IgG/IgM, волчаночного антикоагулянта, антител к окисленным липопротеидам низкой плотности в обеих группах ($p > 0,05$). У пациенток с перенесенным ИМ, СКВ и РА обнаружено однотипное увеличение средних уровней антител к β 2-гликопротеину 1 изотипа IgG и частоты встречаемости повышенных уровней этих антител изотипов IgG и IgM ($p > 0,05$). При СКВ и РА

отмечено одновременное повышение трех или четырех видов антител, при перенесенном ИМ – двух [1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 15, 20, 24].

4. Доклиническая стадия атеросклероза по данным ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий диагностирована у 60,0% пациенток с СКВ, 48,9% – с РА. Доказаны значимые ассоциации атеросклеротических изменений сосудистой стенки с возрастом (при СКВ $r_s=0,554$, $p=0,0002$, при РА $r_s=0,561$, $p<0,0001$), массой тела ($r_s=0,535$, $p=0,0003$ и $r_s=0,570$, $p<0,0001$ соответственно), наследственным анамнезом по ССЗ (OR=5,00 (95%ДИ 3,24–7,72) и OR=4,89 (95%ДИ 2,80–8,53) соответственно), гипергомоцистеинемией (OR=4,20 (95%ДИ 1,68–10,47) и OR=3,60 (95%ДИ 1,49–8,68) соответственно), длительностью заболевания более 10 лет (OR=3,55 (95%ДИ 1,41–8,94), и OR=3,0 (95%ДИ 1,22–7,38)), возрастом дебюта ($r_s=0,461$, $p=0,003$ и $r_s=0,392$, $p=0,008$ соответственно). Дополнительными факторами риска у пациенток с развившимся атеросклерозом при СКВ были артериальная гипертензия (OR=8,33 (95% ДИ 4,32–16,08)), гиподинамия (OR=2,96 (95% ДИ 1,83–4,77)), длительность приема глюкокортикоидов (OR=2,60 (95% ДИ 1,62–4,18)), увеличение коэффициента атерогенности ($r_s=0,386$, $p=0,014$), уровней общего холестерина ($r_s=0,340$, $p=0,032$), антител к кардиолипину изотипа IgG ($r_s=0,345$, $p=0,029$), при РА – увеличение уровня триглицеридов ($r_s=0,379$, $p=0,011$), прием глюкокортикоидов (OR=1,60 (95% ДИ 0,97–2,65)) [2, 3, 4, 5, 6, 11, 13, 14, 17, 22, 25, 26, 27, 28, 30, 33, 35].

5. Доказана гетерогенность развития доклинической стадии атеросклероза у пациенток с СКВ и РА. Полученные кластеры классификационной структуры соответствуют четырем вариантам развития атеросклероза. У пациенток первого кластера формирование атеросклероза обуславливают возраст старше 51 года, наличие избыточной массы тела, дислипидемия, высокая степень иммунного воспаления с увеличением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка более 10 мг/л, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , умеренное аутоиммунное воспаление (увеличение уровней антител к $\beta 2$ -гликопротеину 1, антител к окисленным липопротеидам низкой плотности изотипа IgG), начало заболевания в возрасте старше 39 лет, длительность заболевания до 5 лет, прием глюкокортикоидов. Второй вариант развития свойственен лицам моложе 35 лет с нормальной массой тела, контролируемым течением заболевания (нормальными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка – менее 1,0 мг/л, антител к кардиолипину изотипа IgG), продолжительностью заболевания до 5 лет, дебютом в возрасте до 20 лет. Формирование атеросклероза в третьем кластере происходит на фоне повышенного индекса массы тела (29,0 кг/м² и более), дислипидемии, умеренной активности воспалительного процесса (высокочувствительный

С-реактивный белок более 3,0 мг/л), длительного течения заболевания (более 10 лет), длительной терапии глюкокортикоидами (более 5 лет), дебюта заболевания до 20-летнего возраста. Атеросклероз в четвертом кластере развивается у лиц молодого возраста (моложе 35 лет), при наличии артериальной гипертензии, увеличении индекса массы тела, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, повышении уровня высокочувствительного С-реактивного белка (более 3 мг/л), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и высокой степени аутоиммунного воспаления (повышенный уровень антител к кардиолипину, β 2-гликопротеину 1 изотипа IgG), течения заболевания более 16 лет, дебюте заболевания в возрасте 21–29 лет, длительной терапии глюкокортикоидами (более 5 лет) [5, 19, 30, 34].

Рекомендации к практическому использованию результатов

Применение «Метода оценки риска развития атеротромбоза у пациентов молодого и среднего возраста с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, ишемической болезнью сердца» с использованием прогностических таблиц позволяет проводить стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от величины диагностического коэффициента. У пациентов с СКВ достижение пороговой суммы «–20» и более соответствует отсутствию угрозы развития сердечно-сосудистых осложнений или низкому риску; достижение пороговой суммы от «–20» до «0» свидетельствует об умеренном, или промежуточном, риске развития сердечно-сосудистых осложнений; при достижении пороговой суммы «0» и более имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с РА суммирование признаков до достижения пороговой суммы более «–5» свидетельствует о низком риске развития сердечно-сосудистых осложнений; от «–5» до «+10» – об умеренном риске; «+10» и более – о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений [36].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях

1. Башлакова, Н. А. Антифосфолипидные антитела у пациенток с системной красной волчанкой: клинико-патогенетическое значение / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова // Медицина. – 2012. – № 4. – С. 15–22.
2. Башлакова, Н. А. Кардиоваскулярные факторы риска, медиаторы воспаления в развитии атеросклероза у пациенток с ревматоидным артритом / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова // Медицина. – 2014. – № 3. – С. 12–19.
3. Башлакова, Н. А. Взаимосвязь антифосфолипидных антител и субклинического атеросклероза у пациенток с системной красной волчанкой / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова // Медицина. – 2016. – № 3. – С. 17–23.
4. Башлакова, Н. А. Особенности взаимосвязи антифосфолипидных антител и субклинического атеросклероза у пациенток с ревматоидным артритом / Н. А. Башлакова // Мед. новости. – 2016. – № 10. – С. 75–78.
5. Башлакова, Н. А. Гетерогенность развития субклинического атеросклероза у пациенток с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом / Н. А. Башлакова // Мед. новости. – 2019. – № 7. – С. 70–73.
6. Башлакова, Н. А. Выраженность иммунного и аутоиммунного компонентов воспаления у пациенток с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, ишемической болезнью сердца / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 445–452.

Статьи в сборниках

7. Тябут, Т. Д. Клинические и лабораторные маркеры антифосфолипидного синдрома / Т. Д. Тябут, Г. В. Шерстюк, Н. А. Башлакова // Актуальные вопросы кардиологии : сб. науч. тр., посвящ. 10-лет. юбилею сотрудничества между Белорус. гос. мед. ун-том, интервенц. кардиологами Ун-та Запад. Онтарио (Канада) и кардиологами РБ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, 3-я каф. внутр. болезней. – Минск, 2010. – С. 396–401.
8. Значимость иммунного воспаления в развитии атеросклеротического процесса у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, Е. В. Кундер, А. Е. Буглова, Г. В. Шерстюк, Г. А. Бабак // Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, 3-я каф. внутр. болезней ; под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 42–44.

Материалы конференций

9. Башлакова, Н. А. Характеристика антифосфолипидных антител у пациентов с системной красной волчанкой / Н. А. Башлакова // Актуальные вопросы медицинской науки : сб. науч. работ студентов и молодых учен.

Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 1000-летию г. Ярославля / Ярослав. гос. мед. акад. – Ярославль, 2010. – С. 201–202.

10. Клинико-лабораторные проявления антифосфолипидного синдрома у пациентов с системной красной волчанкой / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова, Л. Н. Маслинская // Медична наука – 2010 : матеріали Всеукраїн. наук.-практ. конф., Полтава, 16–17 грудня 2010 р. / М-во охорони здоров'я України, Укр. мед. стоматол. акад. – [Опубл. в журн.] Актуал. проблеми сучас. медицини : вісн. Укр. мед. стоматол. акад. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 98–100.

11. Башлакова, Н. А. Изменения в сосудистой стенке у пациенток с системной красной волчанкой / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут // Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16–17 июня 2011 г. / М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации [и др.]. – СПб., 2011. – С. 72–73.

12. Bashlakova, N. A. Qualitative and quantitative characteristic of antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut // European science and technology : materials of the II Int. res. and pract. conf., Wiesbaden, 9–10th may 2012. – Wiesbaden, 2012. – Vol. 2. – P. 422–423.

13. Башлакова, Н. А. Оценка атеросклеротических изменений у пациенток с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 24–25 мая 2012 г. / М-во образования Респ. Беларусь [и др.] ; редкол.: А. П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 26–27.

14. Башлакова, Н. А. Иммунологические и биохимические особенности бессимптомного и клинически значимого атеросклероза / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут // Научные стремления 2012 : сб. материалов III междунар. молодеж. науч.-практ. конф., Минск, 6–9 нояб. 2012 г. / Нац. акад. наук Беларуси [и др.]. – Минск, 2012. – Т. 2. – С. 244–248.

15. Башлакова, Н. А. Ассоциация инфаркта миокарда с антифосфолипидными антителами / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, Г. В. Шерстюк // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием / ред. В. П. Дейкало. – Витебск, 2012. – С. 19–21.

16. Башлакова, Н. А. Значение медиаторов воспаления и традиционных факторов риска в развитии ишемической болезни сердца / Н. А. Башлакова // Минский консилиум – 2014 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. молодых учен. с междунар. участием, Минск, 10–11 июня 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последипломн.

образования, Совет молодых учен. ; редкол.: Ю. Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 17–21.

17. Башлакова, Н. А. Вторичный антифосфолипидный синдром при аутоиммунной ревматической патологии: клиничко-лабораторные взаимосвязи / Н. А. Башлакова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Минск, 26–27 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*. – 2016. – Прил. – С. 50–54.

18. Башлакова, Н. А. Значение персистирующего воспаления у пациентов с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом при субклиническом течении атеросклероза / Н. А. Башлакова // *Современные достижения молодых ученых в медицине : сб. материалов III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 18 нояб. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2016. – С. 16–19.*

19. Башлакова, Н. А. Варианты развития атеросклероза у пациентов с аутоиммунной ревматической патологией / Н. А. Башлакова // *Становление и развитие новой парадигмы инновационной науки в условиях современного общества : сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф., Таганрог, 10 мая 2019 г. – Уфа, 2019. – С. 162–165.*

Тезисы докладов

20. Atherosclerotic alterations of the vessel wall and immunologic features in female patients with myocardial infarction and in female patients with systemic lupus erythematosus [Electronic resource] / N. Bashlakova, T. Tyabut, A. Kundzer, H. Buhlova, D. Shubenok // CORA 2013. Controversies in rheumatology and autoimmunity : abstr., Budapest, 4–6 apr. 2013. – Mode of access: <http://kenes.com/cora2013/abstractcd/>. – Date of access: 10.07.2017. – № A-515-0004-00282.

21. The presence of hyperhomocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase mutation in patients with systemic lupus erythematosus / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, Z. I. Kravchuk, A. E. Buglova, S. P. Martsev, D. V. Shubenok // Annual European congress of rheumatology : abstr., Spain, 12–15 june 2013. – [Publ.] *Ann. of the Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, suppl. 3. – P. 916–917.

22. Башлакова, Н. А. Иммунологические особенности атеросклеротического поражения сосудов у пациенток с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / Н. А. Башлакова // *Новая волна в медицине : тез. междунар. форума русскоговорящих врачей, Рига–Юрмала, 18–21 июля 2013 г. – Рига ; Юрмала, 2013. – С. 39. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).*

23. Башлакова, Н. А. Иммуновоспалительные особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациенток с системной красной волчанкой и с ревматоидным артритом / Н. А. Башлакова,

Т. Д. Тябут // II Евразийский конгресс ревматологов : тез., Москва, 20–23 мая 2014 г. / Федерал. агентство науч. орг. Рос. Федерации, Ассоц. ревматологов России, Науч.-исслед. ин-т ревматологии им. В. А. Насоновой. – [Опубл. в журн.] Науч.-практ. ревматология. – 2014. – Т. 52, прил. 1. – С. 15.

24. Башлакова, Н. А. Качественная и количественная характеристика антифосфолипидных антител у пациенток с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом / Н. А. Башлакова // II Евразийский конгресс ревматологов : тез., Москва, 20–23 мая 2014 г. / Федерал. агентство науч. орг. Рос. Федерации, Ассоц. ревматологов России, Науч.-исслед. ин-т ревматологии им. В. А. Насоновой. – [Опубл. в журн.] Науч.-практ. ревматология. – 2014. – Т. 52, прил. 1. – С. 15–16.

25. The association of antiphospholipid antibodies with atherosclerotic alterations in patients with rheumatoid arthritis / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, H. E. Buhlova, A. V. Kundzer, G. V. Sherstyuk, L. N. Maslinskaya // Annual European congress of rheumatology : abstr., France, 11–14 june 2014. – [Publ.] Ann. of the Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, suppl. 2. – P. 896.

26. Association of homocysteine and inflammatory markers with early atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, H. E. Buhlova, A. V. Kundzer, G. V. Sherstyuk, S. P. Martsev, Z. I. Kravthuk, D. V. Shubenok // Annual European congress of rheumatology : abstr., France, 11–14 june 2014. – [Publ.] Ann. of the Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, suppl. 2. – P. 984.

27. Association of oxidized low-density lipoproteins and vascular damage in patients with autoimmune pathology / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, A. E. Buglova, E. V. Kundzer, L. N. Maslinskaya, G. A. Babak // Frontiers in cardiovascular biology 2014 : abstr. book third Congr. of the ESC council on basic cardiovasc. sci., Barcelona, 4–6 july 2014 / Eur. society of cardiol. – [Publ.] Cardiovasc. Res. – 2014. – Vol. 103, suppl. 1. – P. S137.

28. Башлакова, Н. А. Взаимосвязь субклинического и клинического атеросклероза и аутоиммунного воспалительного ответа / Н. А. Башлакова // Новая волна в медицине : тез. II междунар. форума русскоговорящих врачей, Юрмала, 7–9 авг. 2014 г. – Рига, 2014. – С. 14.

29. The coagulation state in female patients with rheumatoid arthritis and early atherosclerosis / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, A. E. Buglova, E. V. Kundzer // Annual European congress of rheumatology : abstr., Italy, 10–13 june 2015. – [Publ.] Ann. of the Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 992.

30. A link of autoimmune inflammation and cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, A. E. Buhlova, E. V. Kundzer, G. V. Sherstyuk // Annual European congress of

rheumatology : abstr., Italy, 10–13 june 2015. – [Publ.] Ann. of the Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 952.

31. Bashlakova, N. A. Oxidated lipids in early atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, A. E. Buglova // Annual European congress of rheumatology : abstr., London, 8–11 june 2016. – [Publ.] Ann. of the Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, suppl. 2. – P. 913–914.

32. Роль активации аутоиммунного воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова, З. И. Кравчук, С. П. Марцев // Тезисы VII съезда ревматологов России, Москва, 26–28 апр. 2017 г. / Ассоц. ревматологов России. – [Опубл. в журн.] Науч.-практ. ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2, прил. 1. – С. 19.

33. Башлакова, Н. А. Особенности течения системной красной волчанки для развития атеросклероза / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова // Тезисы VII съезда ревматологов России, Москва, 26–28 апр. 2017 г. / Ассоц. ревматологов России. – [Опубл. в журн.] Науч.-практ. ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2, прил. 1. – С. 19.

34. Bashlakova, N. A. Antiphospholipid antibodies, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in atherosclerotic process in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / N. A. Bashlakova, T. D. Tyabut, A. E. Buglova // Annual European congress of rheumatology : abstr., Madrid, 14–17 june 2017. – [Publ.] Ann. of the Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76, suppl. 2. – P. 1063–1064.

35. Сердечно-сосудистые факторы риска развития атеросклероза и иммунное воспаление при системной красной волчанке / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова, Е. В. Кундер, О. М. Жерко, Г. А. Бабак // Тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов, Москва, 26–28 сент. 2018 г. / Ассоц. ревматологов России. – [Опубл. в журн.] Науч.-практ. ревматология. – 2018. – Т. 56, № 3, прил. 2. – С. 20.

Инструкция по применению

36. Метод оценки риска развития атеротромбоза у пациентов молодого и среднего возраста с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, ишемической болезнью сердца : инструкция по применению № 213-1212 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.10.2013 / Белорус. мед. акад. последиплом. образования, Респ. науч.-практ. центр трансфузиологии и биомед. технологий ; Т. Д. Тябут, Е. В. Кундер, А. Е. Буглова, С. М. Рачок, М. М. Михно, Н. А. Башлакова, Г. В. Шерстюк, С. П. Марцев, З. И. Кравчук, Д. В. Шубенок, Е. М. Тумор. – Минск, 2013. – 11 с.

РЭЗІЮМЭ**Башлакова Надзея Анатольеўна****Прэдыктары развіцця атэрасклерозу ў пацыентак з сістэмнай чырвонай ваўчанкай і рэўматоідным артрытам**

Ключавыя словы: сістэмная чырвоная ваўчанка, рэўматоідны артрыт, даклінічны атэрасклероз, асноўныя і дадатковыя сардэчна-сасудзістыя фактары рызыкі, антыфосфаліпідныя антыцелы.

Мэта даследавання: выявіць прэдыктары ранняга развіцця атэрасклерозу ў пацыентак з сістэмнай чырвонай ваўчанкай (СЧВ) і рэўматоідным артрытам (РА) на падставе вивучэння некаторых асноўных і дадатковых фактараў рызыкі, вынікаў клінічных, інструментальных і лабараторных даследаванняў.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, імуналагічныя, ультрагукавое даследаванне экстракраніяльнага аддзела брахіяцэфальных артэрыў з вызначэннем таўшчыні комплексу інтыма–медыя агульнай соннай артэрыі.

Вынікі даследавання і іх навуковая навізна: устаноўлены найбольш распаўсюджаныя асноўныя і дадатковыя сардэчна-сасудзістыя фактары рызыкі развіцця атэрасклерозу ў пацыентаў з СЧВ і РА, да якіх адносяць артэрыяльную гіпертэнзію, гіпергомацыстэмію, парушэнні ліпіднага складу крыві ў выглядзе зніжэння канцэнтрацыі Хс-ЛПНШ і павелічэння ўзроўню трыгліцэрыдаў у пацыентак з СЧВ, зніжэння ўзроўню Хс-ЛПНШ і павелічэння акісленых ліпапратэідаў нізкай шчыльнасці ў пацыентак з РА. Даказана наяўнасць фактараў імуннага і аутаімуннага кампанентаў запалення як у пацыентак з СЧВ, РА, так і з перанесеным інфарктам міякарда. Выяўлена большая частата сустракальнасці даклінічнага атэрасклерозу ў пацыентак з СЧВ, РА ў параўнанні з кантрольнай групай і ўстаноўлена яго ўзаемасувязь з асноўнымі і дадатковымі сардэчна-сасудзістымі фактарамі рызыкі, імунным, аутаімунным запаленнем, фактарамі цячэння рэўматычнага захворвання. Прапанавана чатыры варыянты развіцця атэрасклерозу на падставе гетэрагеннасці камбінацыі фактараў рызыкі, што дазваляе праводзіць дыферэнцыраваны падыход да яго выяўлення ў пацыентаў з СЧВ і РА.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: выяўленне асноўных і дадатковых сардэчна-сасудзістых фактараў рызыкі развіцця атэрасклерозу, фактараў цячэння захворвання, кантроль актыўнасці імуннага і аутаімуннага запалення.

Галіна прымянення: рэўматалогія, кардыялогія, унутраныя хваробы, клінічная медыцына.

РЕЗЮМЕ

Башлакова Надежда Анатольевна

Предикторы развития атеросклероза у пациенток с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом

Ключевые слова: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, доклинический атеросклероз, основные и дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска, антифосфолипидные антитела.

Цель исследования: выявить предикторы раннего развития атеросклероза у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом (РА) на основании изучения некоторых основных и дополнительных факторов риска, результатов клинических, инструментальных и лабораторных исследований.

Методы исследования: клинические, лабораторные, иммунологические, ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии.

Результаты исследования и их научная новизна: установлены наиболее распространенные основные и дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска развития атеросклероза у пациенток с СКВ и РА, к которым относят артериальную гипертензию, гипергомоцистеинемию, нарушения липидного состава крови в виде снижения концентрации Хс-ЛПНП и увеличения уровня триглицеридов у пациенток с СКВ, снижения уровня Хс-ЛПНП и увеличения окисленных липопротеидов низкой плотности у пациенток с РА. Доказано наличие факторов иммунного и аутоиммунного компонентов воспаления как у пациенток с СКВ, РА, так и с перенесенным инфарктом миокарда. Выявлена большая частота встречаемости доклинического атеросклероза у пациенток с СКВ, РА по сравнению с контрольной группой, и установлена его взаимосвязь с основными и дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска, иммунным, аутоиммунным воспалением, факторами течения ревматического заболевания. Предложено четыре варианта развития атеросклероза на основании гетерогенности комбинации факторов риска, что позволяет проводить дифференцированный подход к его выявлению у пациентов с СКВ и РА.

Рекомендации по использованию: выявление основных и дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска развития атеросклероза, факторов течения заболевания, контроль активности иммунного и аутоиммунного воспаления.

Область применения: ревматология, кардиология, внутренние болезни, клиническая медицина.

SUMMARY

Nadezhda Bashlakova

Predictors for the development of atherosclerosis in female patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

Key words: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, subclinical atherosclerosis, primary and secondary cardiovascular risk factors, antiphospholipid antibodies.

Objective: to identify predictors of early development of atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) based on the study of some primary and secondary risk factors and the results of clinical, instrumental and laboratory studies.

Research methods: clinical, laboratory, immunologic, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries with the determination of the carotid intima-media thickness.

Results of the study and their scientific novelty: the most common primary and secondary cardiovascular risk factors for atherosclerosis have been established in patients with SLE and RA. They include hypertension, hyperhomocysteinemia and blood lipid composition disorders with a decreased LDL-C concentration and increased levels of triglycerides in SLE patients, lower levels of LDL-C and increased oxidized low density lipoproteins in patients with RA due to inflammatory activity. The presence of immune and autoimmune inflammation factors both in patients with SLE, RA, and ischemic heart disease has been proved. High incidence of subclinical atherosclerosis was revealed in patients with SLE and RA as compared to the control group, and its relationship with primary and secondary cardiovascular risk factors, immune, autoimmune inflammation, and rheumatic disease factors has been established. The most informative markers of atherosclerosis development have been identified, which allowed to make a classification structure of four types of atherosclerosis development and to form a differentiated approach to its detection in patients with SLE and RA.

Recommendations for usage: identification of primary and secondary cardiovascular risk factors for atherosclerosis, disease factors and control of the immune and autoimmune inflammation activity.

Area of application: rheumatology, cardiology, internal diseases, clinical medicine.

Подписано в печать 28.01.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,56. Тираж 60 экз. Заказ 49.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.