

Активация моноцитов и ранние проявления сердечно-сосудистых заболеваний у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

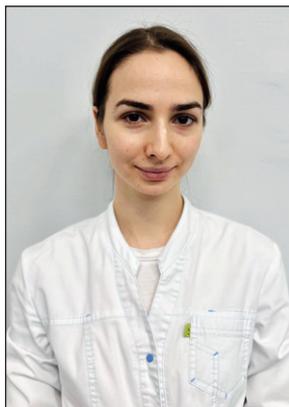
М.В. Шалыгина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Шалыгина Мария Владимировна,
shalygina_97@mail.ru
Contacts: Maria Shalygina,
shalygina_97@mail.ru

Поступила 29.10.2024
Принята 27.12.2024



Шалыгина Мария Владимировна – аспирант 2-го года
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель: Попкова Татьяна Валентиновна, д.м.н.,
заведующая лабораторией системной красной волчанки
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА) – это иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), сопровождающиеся высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на достижения в диагностике и терапии, риск возникновения ССЗ при ИВРЗ в 1,8–2,8 раза выше, чем у лиц без аутоиммунных заболеваний. Он увеличен на ранней стадии болезни, ассоциируется с высокой клинической активностью, длительностью болезни, потребностью в госпитализации и летальностью. По современным данным, ССЗ у пациентов с СКВ и РА рассматривается как следствие системного (субклинического) воспалительного процесса, индуцируемого патологической активацией основных звеньев врожденного и приобретенного иммунитета, чаще развивающегося у пациентов с низким или умеренным кардиоваскулярным риском. Основными клетками врожденной иммунной системы, участвующими в развитии и поддержании воспаления, являются моноциты и макрофаги. Выделяют два основных фенотипа макрофагов – М1 (провоспалительный) и М2 (противовоспалительный). М1-макрофаги продуцируют основные провоспалительные цитокины: интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-23, фактор некроза опухоли α , – участвующие в поддержании воспаления путем вовлечения новых иммунных клеток, в то время как М2-макрофаги секретируют противовоспалительные медиаторы и ограничивают развитие воспаления. Предполагается, что дисбаланс между двумя фенотипами может лежать в основе СКВ, РА, а также ранних проявлений ССЗ.

В настоящее время с целью выявления субклинических ССЗ применяют различные диагностические неинвазивные методы, которые могут обеспечить дополнительную возможность стратификации риска для бессимптомных пациентов. Большое значение имеет мониторинг артериальной жесткости как один из маркеров, характеризующих сосудистое ремоделирование при развитии ранних признаков атеросклероза. Несколько исследований продемонстрировали эффективность новых методов эхокардиографии (тканевой доплерографии), особенно определения глобальной продольной деформации с помощью метода speckle tracking, при оценке субклинического поражения сердца и диастолической дисфункции левого желудочка. Уточнение взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с ранними сердечно-сосудистыми нарушениями у больных СКВ и РА может способствовать пониманию единых патогенетических механизмов при ИВРЗ и ССЗ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, активация моноцитов, артериальная ригидность, speckle tracking

Для цитирования: Шалыгина МВ. Активация моноцитов и ранние проявления сердечно-сосудистых заболеваний у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):46–54.

ACTIVATION OF MONOCYTES AND EARLY MANIFESTATIONS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH IMMUNEINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Maria V. Shalygina

Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) are immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs) associated with a high risk of developing cardiovascular diseases (CVD). Despite advances in diagnostics and therapy, the risk of cardiovascular pathology is 1.8–2.8 times higher than in individuals without autoimmune diseases, is increased at an early stage of the disease, and is associated with high clinical activity, disease duration,

need for hospitalization, and mortality. According to modern data, CVD in patients with SLE and RA is considered a consequence of a systemic (subclinical) inflammatory process induced by pathological activation of the main components of innate and acquired immunity, more often developing in patients with low or moderate cardiovascular risk. The main cells of the innate immune system involved in the development and maintenance of inflammation are monocytes and macrophages. There are two main phenotypes of macrophages: M1 (proinflammatory) and M2 (anti-inflammatory). M1 macrophages produce the main proinflammatory cytokines interleukin (IL) 6, IL-23, tumor necrosis factor α , which are involved in maintaining inflammation by engaging new immune cells, while M2 secrete anti-inflammatory mediators and limit inflammation. It is assumed that an imbalance between the two phenotypes may underlie SLE, RA, and the development of early manifestations of CVD.

Currently, various diagnostic non-invasive methods are used to visualize subclinical CVD, the results of which can provide additional values for risk stratification for asymptomatic patients. The importance of monitoring arterial stiffness as one of the markers characterizing vascular remodeling in the development of early signs of atherosclerosis has been confirmed. Several studies have demonstrated the effectiveness of new echocardiographic techniques (tissue Doppler), especially global longitudinal strain using speckle tracking, in assessing subclinical cardiac damage and left ventricular diastolic dysfunction. Thus, clarifying the relationship between proinflammatory monocyte activation and early cardiovascular disorders in patients with SLE and RA will contribute to understanding the common pathogenetic mechanisms in IRDs and CVD.

Key words: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, monocyte activation, arterial stiffness, speckle tracking

For citation: Shalygina MV. Activation of monocytes and early manifestations of cardiovascular diseases in patients with immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):46–54 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-46-54

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная группа системных хронических болезней с общими механизмами патогенеза, связанными с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям, характеризующихся хроническим воспалением и прогрессирующими необратимыми нарушениями функций внутренних органов [1]. Наиболее распространенными ИВРЗ являются ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ).

Главными звеньями патогенеза РА и СКВ являются продукция аутоантител, гиперсекреция провоспалительных медиаторов, образование иммунных комплексов (ИК) и нарушение толерантности иммунной системы, приводящие к выработке аутореактивных В- и Т-клеток [2].

Установлено, что риск преждевременной летальности при СКВ и РА выше, чем в популяции, и ассоциирован с тяжестью иммуновоспалительного процесса, являющегося причиной поражения жизненно важных органов и систем с развитием широкого спектра сопутствующих болезней. Среди них центральное место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Несмотря на достижения в диагностике и терапии СКВ и РА, риск ССЗ у таких больных в 1,8–2,8 раза выше, чем у лиц без ИВРЗ, увеличен на ранней стадии болезни, ассоциируется с высокой клинической активностью, длительностью болезни, потребностью в госпитализации и летальностью [3].

В последнее время показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) обусловлен не только ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных артерий, но и другими ССЗ, к которым относятся воспалительная и дилатационная кардиомиопатии, миокардиты, перикардиты, аритмии, сердечная недостаточность (СН) [4]. Согласно современным данным, хроническое воспаление развивается вследствие неконтролируемой активации врожденного и приобретенного иммунитета. Оно играет фундаментальную роль на всех стадиях СКВ, РА и ССЗ, может обуславливать развитие ССО и более высокий уровень летальности [5]. Предполагаемые иммунопатологические процессы, лежащие в основе хронического воспаления, имеют сходство при СКВ, РА и ССЗ [6].

В развитии аутоиммунного воспаления при СКВ и РА участвуют различные типы клеток. Основные клетки врожденной иммунной системы представлены моноцитами и макрофагами (МФ), участвующими в процессах поддержания тканевого гомеостаза, фагоцитоза, стимуляции

и регулирования иммунного ответа, индукции воспаления, репарации и обмене компонентов внеклеточного матрикса. Нарушение функции МФ является одним из звеньев патогенеза целого ряда опухолевых, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний и представляет собой привлекательную мишень для терапевтического воздействия [7].

Поляризация макрофагов

В тканях МФ дифференцируются под действием местных факторов из моноцитов, имеющих костномозговое происхождение. Тканевые (или резидентные) МФ имеют второй путь происхождения из эритромиелоидных предшественников, обладают функцией самообновления и не зависят от моноцитов. К ним относятся купферовские клетки печени, микроглия центральной нервной системы, альвеолярные МФ легких, перитонеальные МФ брюшной полости, клетки Лангерганса, МФ красной пульпы селезенки [8, 9].

На мембране МФ экспрессируется большое количество рецепторов: рецепторы врожденного иммунитета, включая образ-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptors), обеспечивающие распознавание чужеродных структур и сигнальную функцию, специализированные рецепторы, ответственные за синтез про- и противовоспалительных медиаторов, рецепторы-ловушки, блокирующие внутриклеточную передачу провоспалительных сигналов. Активация рецепторного аппарата приводит к выработке широкого спектра цитокинов, инициируя воспаление и рекрутирование других иммунных клеток, делая их важным связующим звеном между врожденной и адаптивной иммунными системами [10].

Активация (поляризация) МФ происходит под воздействием разнообразных сигнальных молекул, вызывающих их дифференцировку в различные функциональные типы: классически активированные или воспалительные (M1), и альтернативно активированные или противовоспалительные (M2) МФ [11]. Другая классификация разделяет моноциты и МФ по уровню экспрессии высокоаффинных рецепторов CD14 и низкоаффинных рецепторов CD16. Выделяют «классические» (CD14⁺⁺/CD16⁻), неклассические (CD14⁺/CD16⁺) и третью субпопуляцию, которая определяется при разделении CD14⁺/CD16⁺ на две: «промежуточные» CD14⁺⁺/CD16⁺ и собственно «неклассические» моноциты CD14⁺/CD16⁺ [12].

Классический путь активации МФ индуцирует интерфероном (ИФН) γ , фактором некроза опухоли α (ФНО- α) или липополисахаридом и приводит к их дифференцировке в фенотип M1. Поляризация в M1 сопровождается секрецией провоспалительных медиаторов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, ФНО- α . На своей мембране они экспрессируют рецепторы к ИЛ-1, Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors), ко-стимулирующие молекулы, что приводит к индукции воспалительного ответа. При этом M1 вырабатывают мало количество противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) при высоком соотношении ИЛ-12/ИЛ-10 [13]. M1 индуцируют ответы Th1- и Th17-лимфоцитов путем секреции ИЛ-12, ИЛ-23, обуславливают бактерицидные свойства, определяющиеся выработкой свободных радикалов азота и кислорода, обладают противоопухолевой активностью и опосредуют повреждение тканей, вызванное активными формами кислорода, а также ухудшают регенерацию тканей [11]. Являясь эффекторными клетками, МФ подавляют адаптивный иммунный ответ за счет торможения пролиферации стимулированных Т-клеток. Исследования последних лет продемонстрировали репаративные свойства M1, связанные с секрецией сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), стимулирующего ангиогенез и образование грануляционной ткани [14].

Появление M2 связано с альтернативным путем поляризации МФ различными ИЛ, глюкокортикоидами (ГК), ИК, агонистами TLR. M2 способны к активной пролиферации *in situ*. Они проявляют большую по сравнению с M1 способность к фагоцитозу и экспрессируют большее количество рецепторов. Для M2 характерно низкое соотношение ИЛ-12/ИЛ-10. Функционально M2 обладают мощной способностью к фагоцитозу, удаляя апоптотические клетки, способствуют восстановлению тканей и заживлению ран, а также демонстрируют свои проангиогенные и профиброзные свойства. МФ обладают хорошей пластичностью, что позволяет им менять свой фенотип при возникновении новых стимулов.

M2 в зависимости от индуцируемых агентов и секретируемых медиаторов, дополнительно подразделяются на несколько подтипов: M2a, M2b, M2c и M2d [8]. M2a, индуцируемые ИЛ-4 или ИЛ-13, повышают активность эндцитоза, репарацию тканей, образование коллагена и фиброгенез, подавляют воспалительные реакции [15]. M2b стимулируются ИК, агонистами TLR и лигандами к рецепторам ИЛ-1. Это единственный подтип, секретирующий провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α), одновременно с секрецией противовоспалительных цитокинов ИЛ-12/ИЛ-10, выполняя таким образом ряд иммунорегуляторных функций. МФ подтипа M2c индуцируются ИЛ-10, проявляют супрессивные свойства – тормозят активацию CD4⁺-лимфоцитов, вызванную антигенной стимуляцией, способствуют элиминации активированных Т-клеток, высвобождают большие количества ИЛ-10, демонстрируют профибротическую активность за счет секреции большого количества трансформирующего фактора роста β (ТФР- β). Кроме того, этот подтип фагоцитирует апоптотические клетки [16]. M2d, представляющие собой новую подгруппу M2, известны как опухоль-ассоциированные, индуцируются ко-стимуляцией лигандами TLR и агонистами аденозинового рецептора A2 или ИЛ-6. Эти клетки ассоциированы с продукцией большого количества ИЛ-10, ТФР- β и СЭФР и малого количества ИЛ-12,

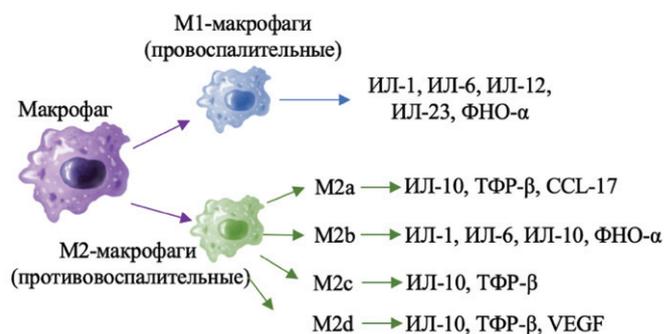


Рис. 1. Характеристика подтипов макрофагов [8, 15–17]: ИЛ – интерлейкин, ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; CCL-17 – C-C-лиганд хемокина 17 (C-C motif chemokine ligand 17); ТФР- β – трансформирующий фактор роста β ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

ФНО- α и ИЛ-1 β [17]. Они составляют основной воспалительный компонент неопластической ткани, способствуя ангиогенезу и метастазированию рака [16].

Для поддержания гомеостаза важно, чтобы в организме сохранялся баланс между подтипами M1 и M2. При воздействии внешних факторов, таких как инфекции, новообразования M1 активируются, способствуя развитию воспаления, и обеспечивают противомикробную и противоопухолевую защиту. В случае хронического воспаления M1 подавляются регуляторными механизмами, включая усиленную дифференцировку M2, что способствует регенерации ткани и ангиогенезу. Дисбаланс между M1 и M2 может способствовать развитию различных заболеваний, включая ИВРЗ и ССЗ [18–19].

Роль макрофагов в развитии системной красной волчанки, ревматоидного артрита и сердечно-сосудистых заболеваний

В последнее время появляется все больше данных о роли МФ в развитии СКВ. Патогенез СКВ связан не только с дефектом адаптивного иммунитета и первичными нарушениями в В- и Т-клетках, но и с особенностями компонентов врожденного иммунитета, в том числе с нарушением активации циркулирующих моноцитов и тканевых МФ. Были выявлены многочисленные дефекты моноцитов/МФ, ассоциированные с экспрессией поверхностных белков, выработкой цитокинов и фагоцитарной способностью [20].

Доказано, что при СКВ снижение фагоцитарной функции МФ приводит к выработке аутоантител. Нарушение фагоцитоза может увеличивать количество апоптотических клеток. Повышенный апоптоз МФ и аутофагия способствуют образованию аутоантител и повреждению органов за счет увеличения апоптотической нагрузки и нарушения клиренса апоптотического материала, что в конечном итоге усугубляет выработку аутоантигенов. Кроме того, макрофагальная инфильтрация почек способствует пролиферации клубочковых клеток и раннему фиброзу под действием ИЛ-10, матриксных металлопротеиназ, остеопонтина и факторов роста [8].

Экспериментальные исследования на мышиных моделях по изучению роли МФ в патогенезе СКВ показали, что депляция этих клеток снижает тяжесть гломерулонефрита [21]. Выявление провоспалительных патрулирующих моноцитов

в клубочках почек у пациентов с СКВ является еще одним доказательством участия МФ в развитии этого заболевания [22].

Помимо непосредственного участия МФ в развитии СКВ, изучается роль их поляризации. Так, профили экспрессии генов миелоидных клеток у пациентов с активной СКВ связаны с М1-типом, в отличие экспрессии генов, связанных с М2, у пациентов с низкой активностью СКВ [23]. Вместе с тем предполагается, что М2 также участвуют в развитии СКВ. По полученным данным, аномальные М2 могут усиленно вырабатывать цитокины, которые способствуют развитию СКВ [24]. Хотя М1 и М2 вносят вклад в патогенез волчаночного нефрита, некоторые исследования показывают, что фенотип М2 является доминирующей субпопуляцией [25]. Обычно апоптотические клетки элиминируются М2-подобными МФ в результате невоспалительной реакции, получившей название эфферцитоз. Такой ответ приводит к увеличению содержания противовоспалительных цитокинов и снижению уровня провоспалительных цитокинов. Следовательно, воспаление при СКВ может быть вызвано нефункциональными М2-подобными МФ, утратившими противовоспалительные свойства. Аналогично М1-клеткам, М2 теряют способность к адекватному фагоцитозу ИК, что приводит к их накоплению в тканях и органному повреждению [26].

В исследовании X.L. Niu и соавт. [27] была продемонстрирована роль МФ в развитии ювенильной СКВ. Процентное содержание и абсолютное количество CD163⁺CD14⁺ М1 в группе больных СКВ было выше, чем в контроле ($p < 0,05$). В свою очередь группа СКВ была разделена на две подгруппы в зависимости от активности заболевания. У пациентов с высокой активностью доля М1 была выше, чем у больных, имеющих низкую/среднюю активность болезни ($p < 0,05$). Доля М2 в группе пациентов с СКВ была ниже, чем в группе контроля. Результаты этого исследования позволили предположить, что М1 играют важную роль в развитии СКВ и повышении ее активности, а М2 – в поддержании воспаления. A.C. Labonte и соавт. [23] также показали, что у пациентов с высокой активностью СКВ наблюдается повышенная активация М1 и снижение активности М2, что может способствовать поддержанию хронического воспаления. Нельзя исключить, что М1 и М2 участвуют в гетерогенных патогенетических механизмах СКВ, изучение которых позволит применять специфическую терапию МФ для лечения СКВ.

Прогрессирование РА происходит преимущественно за счет высвобождения различных провоспалительных цитокинов, синтезируемых М1. Они индуцируют резорбцию кости и формируют костные эрозии [28]. Это подтверждается увеличением макрофагальной инфильтрации синовиальной оболочки у больных РА. Гиперпродукция МФ положительно коррелировала со степенью эрозивного поражения суставов [29] и активностью заболевания, оцениваемой по DAS-28 (Disease Activity Score 28) [30]. МФ участвуют в развитии синовита, стимулируя дифференцировку Th17-клеток и остеокластов, секретируя цитокины, включая ИЛ-26. Кроме того, МФ опосредуют хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, способствуют образованию паннуса и воспалительной клеточной инфильтрации [31]. Вырабатываемый МФ ИЛ-8 играет большую роль в нарушении ангиогенеза [32].

При РА наблюдается дисбаланс в поляризации МФ, которые имеют преимущественно М1-подтип. Его преобладание способствует прогрессированию заболевания

за счет выработки провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-23 – в синовиальной ткани суставов [28]. Исследование транскрипционной омики показало, что синовиальные МФ усиливают экспрессию провоспалительных генов (*INHBA*, *FCERIA*, *SLC2A1*, *MMP12*, *EGLN3*, *NOS* и *CCR2*), альтернативно сдерживая экспрессию противовоспалительных генов (*IGF1*, *HTR2B*, *FOLR2* и *CD36*) [33]. На мышинной модели артрита, индуцированного коллагеном II типа, было показано, что белок циклофилин А, усугубляет тяжесть артрита за счет индукции провоспалительной поляризации М1 с последующей выработкой цитокинов в суставе [34]. С другой стороны, эффективное угнетение поляризации М1 или усиление противовоспалительной поляризации М2, подавляя синовиальное воспаление, возможно, будет иметь многообещающий потенциал в качестве таргетной терапии РА.

МФ также участвуют в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Различные субпопуляции этих клеток обнаруживаются в составе атеросклеротической бляшки (АТБ). В ее образовании участвуют липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые, проникая в интиму сосудистой стенки, модифицируются в окисленные ЛПНП, индуцируя экспрессию хемокинов и молекул адгезии эндотелиальными клетками. МФ быстро распознают и поглощают окисленные ЛПНП, превращаясь в пенные клетки и накапливаясь в бляшках [35].

За последнее время появились новые данные об аномалии врожденных и адаптивных механизмов иммунного ответа и функции эндотелиальных клеток, частично объясняющие причины ускоренного повреждения сосудов и развития СН при СКВ и РА. Цитокины, выделяемые МФ и моноцитами, являются ключевыми медиаторами воспалительных реакций при атеросклерозе, СН и аутоиммунитете [36, 37]. Основные цитокины ССЗ у больных аутоиммунными заболеваниями – ИФН I типа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, СЭФР, фактор роста фибробластов 21 (ФРФ21), макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ) – являются важными модуляторами активности и гибели гладкомышечных клеток, пролиферации клеток и локализации моноцитов/МФ, опосредуя рост АТБ и развитие СН [38]. Проатерогенное действие ФНО- α и ИФН I типа обусловлено развитием дисфункции и повреждения эндотелия, нарушением вазорелаксации, стимуляцией поглощения модифицированных ЛПНП и окисленных ЛПНП. ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 вызывают активацию и миграцию лейкоцитов; ИЛ-1 β стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток; ФНО- α вызывает дисфункцию регуляторных Т-клеток; ИЛ-1 β и ИЛ-6 содействуют формированию протромботической среды за счет увеличения экспрессии ингибитора активатора плазминогена [39]. ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и С-С-лиганд хемокина 2 (CCL-2, С-С motif chemokine ligand 2) модулируют фенотип и функцию всех клеток миокарда, подавляя сократительную функцию кардиомиоцитов, вызывая воспалительную активацию в МФ, стимулируя микрососудистое воспаление и дисфункцию и способствуя формированию фенотипа деградации матрикса в фибробластах [40]. Все эти механизмы приводят к развитию атеросклеротических изменений и ремоделированию сердца, способствуя формированию СН.

На ранних стадиях ССЗ количество М1 увеличивается, а выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов усиливает воспаление и повреждение сосудов и миокарда. Длительное воспаление приводит к нарушению

заживления и ремоделированию сердца. По мере прогрессирования заболевания МФ могут переходить в М2-тип, который участвует в заживлении тканей. Однако при хроническом воспалении этот процесс нарушается, что способствует прогрессированию СН и атеросклероза [41].

Артериальная ригидность как маркер сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза при ревматоидном артрите и системной красной волчанке

Существующие стандартные методы определения риска развития ССЗ основаны на выявлении и оценке традиционных факторов риска. Однако большинство случаев ССО развивается у больных РА и СКВ с низким/умеренным риском, [3] поэтому актуален вопрос поиска новых суррогатных предикторов их возникновения на ранней стадии доклинического поражения сердечно-сосудистой системы и выбора терапевтической тактики в дальнейшем.

Особое внимание привлекают предикторы субклинического поражения сосудов — кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, увеличение жесткости магистральных сосудов, повышение центрального аортального давления, снижение лодыжечно-плечевого индекса [42]. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации по улучшению и стандартизации исследований артериальной ригидности (АР) определяют важную роль измерения ригидности магистральных артерий для оценки риска развития ССЗ и для определения прогноза у пациентов, уже страдающих ССЗ [43]. Измерение АР и центрального давления рекомендуют в качестве одного из методов стратификации сердечно-сосудистого риска пациентам, у которых поражение органов-мишеней не было выявлено рутинными методами, а также пациентам с промежуточным риском по шкале Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE). Результаты многоцентровых исследований демонстрируют, что определение АР у пациентов с ИВРЗ является одним из вспомогательных методов диагностики ССЗ [44, 45]. Согласно мнению российских экспертов, при определении АР в клинической практике наиболее востребованными диагностическими методами являются методики по оценке скорости пульсовой волны (СПВ; м/с) и ее вариаций, включая каротидно-фemorальную СПВ (кфСПВ; м/с) и определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI, cardio-ankle vascular index) [46].

Повышение АР наблюдается уже на ранних стадиях ССЗ и рассматривается как независимый фактор риска ССО, приводящий к систолической гипертензии и повышению пульсового давления в микроциркуляторном русле органов-мишеней [47, 48]. АР зависит от функциональных (эндотелиальная дисфункция) и структурных изменений (выраженность атеросклеротического поражения, скорость изменения эластина, увеличение содержания коллагена). Указанные изменения ассоциированы с вазоактивными гормонами, острофазовыми показателями (С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), продуктами оксидативного стресса, функциональной активностью сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток [47].

Перспективные данные о точности диагностики АР у больных ИВРЗ ограничены. Подавляющее большинство существующих исследований являются одномоментными.

В связи с этим интерес представляют два проспективных исследования. В работе E. Ikdahl и соавт. [49], включающей 138 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение 6 лет, для определения кфСПВ и индекса аугментации (AIx) были изучены сосудистые биомаркеры жесткости артерий, проведены клинические и лабораторные обследования. Развитие инфаркта миокарда, стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование через 5,5 лет было зафиксировано в 7,2% случаев. Пациенты с РА исходно имели значительно более высокий уровень кфСПВ ($p < 0,001$), более высокий AIx ($p = 0,04$) по сравнению с теми, у кого не было ССЗ во время наблюдения. В регрессионном анализе отмечено, что предикторами ССЗ являлись кфСПВ, возраст и применение ГК, в то время как значения AIx не были связаны с развитием ССО.

В другом исследовании G. Cioffi и соавт. [50] для определения прогностической роли жесткости аорты проанализировали 226 пациентов с РА и 226 здоровых лиц контрольной группы. У 41% пациентов с РА артериальная ригидность была выше, чем в контроле. У 26 пациентов, имеющих высокие показатели АР, при дальнейшем наблюдении в течение 12 месяцев диагностированы ССЗ — ишемия миокарда, фибрилляция предсердий. На основании этого авторы предположили ключевую роль АР в развитии неблагоприятного клинического исхода.

В ряде исследований на небольших выборках показана связь активности РА, продолжительности заболевания и возраста с СПВ [51]. Повышенный уровень СРБ и высокая активность РА по DAS-28 сопровождалась более высокими показателями АР вследствие структурных и функциональных изменений сосудистой стенки [52]. Длительность заболевания была одним из предикторов повышения АР даже при отсутствии признаков ССЗ [53].

Противоревматическая терапия также влияет на состояние сосудистой стенки. Было показано статистически значимое снижение АР, измерившейся по СПВ, у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α [54]. При этом анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, несмотря на его эффективность в уменьшении активности заболевания и улучшении липидного профиля, не оказывал существенного влияния на АР после 6 и 12 месяцев лечения [55, 56].

На основании имеющихся данных можно предположить, что АР статистически значимо увеличивается у пациентов с РА. В то же время данные о ее связи с маркерами активности и длительностью РА противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

У пациентов с СКВ СПВ была выше, чем в контрольной группе [57, 58]. После поправки на артериальную гипертензию и сахарный диабет эти различия сохранялись. По данным F.M. Ding и соавт. [58], пациенты с СКВ подвергаются риску ССЗ в более раннем возрасте: прирост СПВ для каждой возрастной группы (<25 лет, 25–34 года, 35–45 лет и >45 лет) у них составил 61, 132 и 155 см/с, а в контроле — 30, 52 и 121 см/с соответственно ($p < 0,05$). В самой молодой группе до 25 лет статистически значимых различий не было. Многофакторный анализ показал, что возраст, артериальное давление (АД), СОЭ, прием преднизолона и активность СКВ были связаны с АР. Самое значимое влияние на нее оказывали возраст, АД, длительность заболевания и высокая активность СКВ по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). При этом снижение активности привело к снижению АР. T. Du и соавт. [59] подтвердили, что контроль

активности СКВ может улучшить состояние сосудистой стенки. Однако имеются и другие исследования, где после корректировки на факторы риска разница между двумя группами была незначительной [60].

При оценке АР у больных СКВ по индексу АІх была выявлена положительная корреляция АР с возрастом, АД, маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6), оценке по шкале SCORE, уровнем IgM антител кардиолипину и содержанием ЛПВП [61]. Кроме того, лечение пациентов с СКВ противомалерийными препаратами ассоциировано с низкими значениями АІх и благоприятным липидным профилем (более высоким уровнем ЛПВП).

Глобальная продольная деформация миокарда – ранний маркер поражения сердца

В последнее десятилетие для раннего выявления поражения сердечно-сосудистой системы стала использоваться методика эхокардиографии с отслеживанием спеклов (STE, speckle-tracking echocardiography). Это неинвазивный метод визуализации, который позволяет оценить функцию предсердных и желудочковых камер независимо от угла сканирования в трех плоскостях (продольной, циркулярной и радиальной). Основу данной методики составляет отслеживание траектории движения (tracking) акустических маркеров (speckle) в В-режиме с последующим компьютерным моделированием [62]. STE может использоваться для диагностики доклинической стадии дисфункции миокарда с помощью оценки глобальной продольной деформации миокарда (ГПДМ), что очень важно в скрининге ССЗ у пациентов с ИВРЗ.

Для оценки ГПДМ и ее прогностической роли в развитии ССЗ А. Lo Gullo и соавт. [63] проспективно наблюдали 209 пациентов с РА. Снижение ГПДМ было выявлено у 51 больного РА и у 3 пациентов контрольной группы. Оно сопровождалось дислипидемией и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), более высокой массой ЛЖ. В течение 16 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые события, потребовавшие госпитализации, произошли в 14 случаях. Множественный регрессионный анализ Кокса показал, что снижение ГПДМ было независимо связано с госпитализацией по поводу ССЗ.

В исследовании М. Brahmi и соавт. [64] у пациентов с РА для прогнозирования ССЗ сравнивали ГПДМ и фракцию выброса ЛЖ. Было показано, что ГПДМ имеет более высокую прогностическую ценность и коррелирует с активностью заболевания, числом болезненных суставов, уровнем СРБ [64]. В когортном исследовании В.В. Logstrup и соавт. [65] после двух лет наблюдения у пациентов с РА, ранее не получавших терапию и позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, диагностировались более выраженные изменения функции ЛЖ, оцениваемые по ГПДМ. Это указывает на косвенное

влияние этих антител на кардиальную функцию. М. Naseem и соавт. [66], пытались оценить влияние активности заболевания на ГПДМ у пациентов с РА без ССЗ. У пациентов, имеющих среднюю и высокую активность заболевания показатели ГПДМ ($-18,99 \pm 1,58\%$) были хуже, чем у больных с низкой активностью или ремиссией ($-21,95 \pm 1,69\%$).

Ряд исследований направлены на изучение влияния различных методов терапии РА на функцию миокарда. При использовании генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у больных РА в течение 12 месяцев выявлено снижение активности заболевания, что приводило к улучшению показателей ГПДМ ЛЖ и замедлению прогрессирования дисфункции миокарда [67].

Подобные результаты получены в метаанализе, включающем 9 исследований. В группах СКВ отмечалось статистически значимое снижение показателей ГПДМ по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При использовании регрессионной модели обнаружено, что женский пол и наличие артериальной гипертензии оказывают влияние на параметры ГПДМ и разница между пациентами и контрольной группой меньше. Авторы предположили, что пациенты с СКВ имеют ранние сердечно-сосудистые нарушения [68].

Указанные результаты свидетельствуют о ранних проблемах, связанных с нарушениями сократительной способности миокарда у больных РА и СКВ, обусловленных аутоиммунным воспалением. Эхокардиография с применением метода speckle tracking может использоваться как скрининговый метод для выявления поражения миокарда на доклинической стадии. Фармакологический контроль активности основного заболевания может улучшить функцию миокарда.

Заключение

В связи с наличием про- и противовоспалительных свойств, изменений дифференцировки и активации макрофаги могут играть важную роль в развитии ИВРЗ и ССЗ.

Уточнение взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с ранними сердечно-сосудистыми нарушениями у больных СКВ и РА может способствовать пониманию единых патогенетических механизмов при ИВРЗ и ССЗ.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 24-15-00227.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
2. Ma WT, Gao F, Gu K, Chen DK. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol*. 24;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140
3. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: A population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022; 400(10354):733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6

4. Rezuş E, Macovei LA, Burlui AM, Cardoneanu A, Rezuş C. Ischemic heart disease and rheumatoid arthritis—two conditions, the same background. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1042. doi: 10.3390/life11101042
5. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):486–493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):486–493 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493
6. Sircana MC, Erre GL, Castagna F, Manetti R. Crosstalk between inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Is there a common basis? *Life (Basel)*. 2024;14(6):716. doi: 10.3390/life14060716
7. Chen S, Saeed AFUH, Liu Q, Jiang Q, Xu H, Xiao GG, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):207. doi: 10.1038/s41392-023-01452-1
8. Yang S, Zhao M, Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1080310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080310
9. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):953–964. doi: 10.1038/nri1733
10. Сарбаева НН, Пономарева МН, Милякова МН. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки*. 2016;11(1):9–17. [Sarbaeva NN, Ponomareva JV, Milyakova MN. Macrophages: Diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes and Cells*. 2016;11(1):9–17. (In Russ.)].
11. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425–6440. doi: 10.1002/jcp.26429
12. Васильева ЕФ, Брусов ОС. Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1. *Психиатрия*. 2020;18(3):76–85. [Vasilyeva EF, Brusov OS. The role of monocytes cellular and molecular mechanisms in the development of systemic immune inflammation. Part 1. *Psychiatry (Moscow)*. 2020;18(3):76–85 (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85
13. Huang X, Li Y, Fu M, Xin HB. Polarizing macrophages *in vitro*. *Methods Mol Biol*. 2018;1784:119–126. doi: 10.1007/978-1-4939-7837-3_12
14. Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, Ng J, Nakazawa KR, Daulton JW, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*. 2014;35(15):4477–4488. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.02.012
15. Abdelaziz MH, Abdelwahab SF, Wan J, Cai W, Huixuan W, Jianjun C, et al. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma. *J Transl Med*. 2020;18(1):58. doi: 10.1186/s12967-020-02251-w
16. Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, Rong XL, Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol*. 2019;106(2):345–358. doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR
17. Wang Q, Ni H, Lan L, Wei X, Xiang R, Wang Y. Fra-1 protooncogene regulates IL-6 expression in macrophages and promotes the generation of M2d macrophages. *Cell Res*. 2010;20(6):701–712. doi: 10.1038/cr.2010.52
18. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018;154(2):186–195. doi: 10.1111/imm.12910
19. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):653–667. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256
20. Li Y, Lee PY, Reeves WH. Monocyte and macrophage abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(5):355–364. doi: 10.1007/s00005-010-0093-y
21. Chalmers SA, Chitu V, Herlitz LC, Sahu R, Stanley ER, Putterman C. Macrophage depletion ameliorates nephritis induced by pathogenic antibodies. *J Autoimmun*. 2015;57:42–52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.007
22. Kuriakose J, Redecke V, Guy C, Zhou J, Wu R, Ippagunta SK, et al. Patrolling monocytes promote the pathogenesis of early lupus-like glomerulonephritis. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2251–2265. doi: 10.1172/JCI125116
23. Labonte AC, Kegerreis B, Geraci NS, Bachali P, Madamanchi S, Robl R, et al. Identification of alterations in macrophage activation associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208132. doi: 10.1371/journal.pone.0208132
24. Ma C, Xia Y, Yang Q, Zhao Y. The contribution of macrophages to systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2019;207:1–9. doi: 10.1016/j.clim.2019.06.009
25. Sung SJ, Ge Y, Dai C, Wang H, Fu SM, Sharma R, et al. Dependence of glomerulonephritis induction on novel intraglomerular alternatively activated bone marrow-derived macrophages and Mac-1 and PD-L1 in lupus-prone NZM2328 mice. *J Immunol*. 2017;198(7):2589–2601. doi: 10.4049/jimmunol.1601565
26. Katsiari CG, Lioussis SN, Sfrikakis PP. The pathophysiological role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: A reappraisal. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(6):491–503. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.002
27. Niu XL, Feng D, Hao S, KuangXY, Wu Y, Zhu GH, et al. The significance of M1/M2 macrophage-like monocytes in children with systemic lupus erythematosus. *Eur J Inflammation*. 2019;17. doi: 10.1177/2058739218824463
28. Hannemann N, Apparailly F, Courties G. New insights into macrophage heterogeneity in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105091. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105091
29. Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol*. 2007;22:581–586. doi: 10.14670/HH-22.581
30. Gent YY, Ahmadi N, Voskuyl AE, Hoetjes N, van Kuijk C, Britsemmer K, et al. Detection of subclinical synovitis with macrophage targeting and positron emission tomography in patients with rheumatoid arthritis without clinical arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2145–2152. doi: 10.3899/jrheum.140059
31. Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, Preisser L, Blanchard S, Garo E, et al. IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation. *PLoS Biol*. 2012;10(9):e1001395. doi: 10.1371/journal.pbio.1001395
32. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):71–82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71–82 (In Russ.)]. doi: 14412/1995-4484-2010-1420
33. Soler Palacios B, Estrada-Capetillo L, Izquierdo E, Criado G, Nieto C, Municio C, et al. Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A-dependent pro-inflammatory profile. *J Pathol*. 2015;235(3):515–526. doi: 10.1002/path.4466
34. Dongsheng Z, Zhiguang F, Junfeng J, Zifan L, Li W. Cyclophilin A aggravates collagen-induced arthritis via promoting classically activated macrophages. *Inflammation*. 2017;40(5):1761–1772. doi: 10.1007/s10753-017-0619-0
35. Wu J, He S, Song Z, Chen S, Lin X, Sun H, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1185587. doi: 10.3389/fimmu.2023.1185587
36. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1082. doi: 10.3390/ijms25021082
37. Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1510–1519. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311998
38. Guzmán-Martínez G, Marañón C, CYTED RIBLES Network. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in sys-

- temic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front Immunol.* 2022;13:974826. doi: 10.3389/fimmu.2022.974826
39. Porsch F, Binder CJ. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(11):780-807. doi: 10.1038/s41569-024-01045-7
 40. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849-863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
 41. Sansonetti M, Al Soodi B, Thum T, Jung M. Macrophage-based therapeutic approaches for cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol.* 2024;119(1):1-33. doi: 10.1007/s00395-023-01027-9
 42. Semalulu T, Tago A, Zhao K, Tselios K. Managing cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus: Considerations for the clinician. *Immunotargets Ther.* 2023;12:175-186. doi:10.2147/ITT.S377076
 43. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033
 44. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfrikakis PP. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1890. doi: 10.3390/ijms19071890
 45. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):381-390. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.011
 46. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ, Котовская ЮВ, Милиагин ВА, Олейников ВЭ, и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
 47. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of arterial stiffening: From mechanotransduction to epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1055-1062. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313129
 48. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(5):38-47. [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Arteries rigidity – integral index of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(5):38-47 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-587
 49. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Olsen IC, Berg IJ, Hisdal J, et al. Predictive value of arterial stiffness and subclinical carotid atherosclerosis for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1622-1630. doi: 10.3899/jrheum.160053
 50. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Dalbeni A, Orsolini G, Adami S, et al. Clinical profile and outcome of patients with rheumatoid arthritis and abnormally high aortic stiffness. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(17):1848-1859. doi: 10.1177/2047487316649762
 51. Youssef G, Allam NT, Gaber W, Afifi A, Hesham D. Increased arterial stiffness in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity: A cross sectional study. *Egypt Heart J.* 2018;70(1):35-40. doi: 10.1016/j.ehj.2017.11.002
 52. Botta E, Meroño T, Saucedo C, Martín M, Tetzlaff W, Sorroche P, et al. Associations between disease activity, markers of HDL functionality and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2016;251:438-444. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.009
 53. Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Chavarría-Avila E, Cardona-Muñoz E, Ramos-Becerra C, Alanís-Sánchez A, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: A cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7862. doi: 10.1097/MD.00000000000007862
 54. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Ostör AJ, Hall FC, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2012;126(21):2473-2480. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120410
 55. Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ, Lusson JR, Soubrier M. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1107-1111. doi: 10.1093/rheumatology/kes006
 56. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, Luchikhina EL, Karateev DE, Volkov AV, et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):202-207. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
 57. Ammar W, Taha M, Baligh E, Osama D. Assessment of vascular stiffness using different modalities in patients with systemic lupus erythematosus: A case control study. *Egypt Heart J.* 2020;72(1):24. doi: 10.1186/s43044-020-00062-4
 58. Ding FM, Li M, Yang X, Ye Y, Kang L, Pang H, et al. Accelerated age-related arterial stiffness in systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(8):426-433. doi: 10.1097/RHU.0000000000000432
 59. Du T, Pang H, Ding F, Ye Y, Li M, Yang X, et al. Reduction in SLEDAI is associated with improved arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23184. doi: 10.1097/MD.00000000000023184
 60. Tziomalos K, Gkougkourelas I, Sarantopoulos A, Bekiari E, Makri E, Raptis N, et al. Arterial stiffness and peripheral arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2017;37(2):293-298. doi: 10.1007/s00296-016-3610-4
 61. Parra S, Lopez-Dupla M, Ibarretxe D, de Las Heras M, Amigó N, Català A, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show an increased arterial stiffness that is predicted by IgM anti- β_2 -glycoprotein I and small dense high-density lipoprotein particles. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(1):116-125. doi: 10.1002/acr.23594
 62. Никифоров ВС, Никищенкова ЮВ. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):248-255. [Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):248-255 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
 63. Lo Gullo A, Rodríguez-Carrio J, Gallizzi R, Imbalzano E, Squadraro G, Mandraffino G. Speckle tracking echocardiography as a new diagnostic tool for an assessment of cardiovascular disease in rheumatic patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):327-340. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.005
 64. Brahm M, Amor HH, Sarraj R, Touil I, Kraiem S, Rouabhia R, et al. Echocardiography coupled with strain method in the screening for cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2024;20(1):72-81. doi: 10.2174/1573397119666230727111601
 65. Løgstrup BB, Masic D, Laurbjerg TB, Blegvad J, Herly M, Kristensen LD, et al. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: A cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(6):432-440. doi: 10.1080/03009742.2016.1249941
 66. Naseem M, Samir S, Ibrahim IK, Khedr L, Shahba AAE. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. *J Saudi Heart Assoc.* 2019;31(1):41-49. doi: 10.1016/j.jsha.2018.10.001
 67. Горбунова ЮН, Кириллова ИГ, Попкова ТВ, Диатроптов МЕ, Невретдинов ТИ, Лиля АМ. Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты

или ингибиторы Янус-киназ. *Современная ревматология*. 2023;17(5):36-42. [Gorbunova YN, Kirillova IG, Popkova TV, Diatropov ME, Nevretdinov TI, Lila AM. Dynamics of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium and blood biomarker levels in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs or Janus

kinase inhibitors. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):36-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-36-42
68. Di Minno MND, Forte F, Tufano A, Buonauro A, Rossi FW, De Paulis A, et al. Speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;73:16-22. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.033

Шальгина М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-7334>