

Цитокины и мультифокальный атеросклероз при ревматоидном артрите

А.С. Потапова, И.Г. Кириллова, А.С. Семашко, А.В. Волков, Т.В. Попкова, М.Е. Диатропов, Е.Л. Насонов

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: Потапова Алена Сергеевна, dr.aspotapova@mail.ru
Contacts: Alena Potapova, dr.aspotapova@mail.ru

Поступила 01.08.2025
Принята 22.01.2026

Цель исследования — изучить взаимосвязь цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли (ФНО) α и антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1 AP), с мультифокальным атеросклерозом (МФА) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включен 71 пациент с достоверным диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. В основном это были женщины (81,4%) со средним возрастом $47,0 \pm 10,9$ года и медианой длительности болезни 120 [60,0; 204,0] месяцев, с развернутой стадией заболевания ($n = 54 - 76,1\%$), умеренной и высокой степенью активности заболевания по DAS28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index) до назначения генно-инженерных биологических препаратов. Всем пациентам определяли уровень ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 AP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, проводили ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных (СА) и бедренных (БА) артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия атеросклеротических бляшек. Группу контроля составили 30 здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Среди обследованных больных РА атеросклеротическое поражение СА было обнаружено у 22 (31%), БА — у 20 (28,2%), в том числе у 13 (18,3%) — сочетанное поражение СА и БА. У больных РА атеросклероз СА и БА встречался статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В группе больных РА уровни ИЛ-6 и ФНО- α были статистически значимо выше, чем в контроле. Концентрация ИЛ-1 AP статистически значимо не различалась. Толщина КИМ БА была выше при повышенном уровне ФНО- α (0,65 и 0,56 мм соответственно; $p < 0,05$), а КИМ СА — при повышенном содержании ИЛ-1 AP (0,60 и 0,56 мм соответственно; $p < 0,05$). Для ИЛ-6 различий не выявлено. Уровни цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 AP) у больных РА с МФА и без него не различались. Пациенты с РА были проанализированы в зависимости от сочетания повышенных значений цитокинов. Были выделены три группы: 1-я группа — с повышением уровней всех трех цитокинов ($n = 14$); 2-я группа — с повышением уровней двух цитокинов ($n = 36$); 3-я группа — с повышением уровней одного цитокина ($n = 19$). Медиана толщины КИМ БА для первой группы составила 0,77 [0,62; 0,86] мм, для второй — 0,62 [0,49; 0,77] мм, для третьей — 0,62 [0,43; 0,63] мм ($p < 0,05$). Обнаружена статистически значимая положительная корреляция толщины КИМ БА с концентрацией ФНО- α ($r = 0,4$; $p = 0,003$), КИМ СА — с уровнем ИЛ-6 ($r = 0,2$; $p = 0,05$) и ИЛ-1 AP ($r = 0,2$; $p = 0,05$).

Заключение. У больных РА с высокой частотой выявляется МФА. У больных РА с МФА повышенные уровни ИЛ-1 AP и ИЛ-6 встречается чаще. Наибольшая толщина КИМ БА выявлена при одновременном повышении уровней ИЛ-6, ИЛ-1 AP и ФНО- α . У больных РА необходимо проведение УЗДГ СА и БА для выявления МФА и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, цитокины

Для цитирования: Потапова АС, Кириллова ИГ, Семашко АС, Волков АВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ.

Цитокины и мультифокальный атеросклероз при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(1):71–76.

CYTOKINES AND MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Alena S. Potapova, Irina G. Kirillova, Anna S. Semashko, Alexander V. Volkov, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov

The aim — to investigate the relationship between cytokines (interleukin (IL) 6, tumor necrosis factor (TNF) α and IL-1 receptor antagonist (RA)) and multifocal atherosclerosis (MFA) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 71 patients with a confirmed diagnosis of RA, corresponding to the 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) classification criteria. Most of them (81.4%) were women, the average age was 47.0 ± 10.9 years, the median duration of the disease was 120 [60.0; 204.0] months, 54 (76.1%) patients had advanced disease, and moderate to high disease activity according to the DAS28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simplified Disease Activity Index) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) indices prior to the administration of genetically engineered biological drugs. All patients had their serum IL-6, TNF- α , and IL-1 RA levels determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and underwent ultrasound Doppler imaging (UDI) of the carotid (CA) and femoral (FA) arteries with assessment of intima-media thickness (IMT) and the presence of atherosclerotic plaque. The control group consisted of 30 healthy individuals matched for age and gender.

Results. Among the RA patients examined, atherosclerotic lesions of the CA were found in 22 (31%), FA in 20 (28.2%), including combined lesions of the CA and FA in 13 (18.3%) patients. In RA patients, CA and FA atherosclerosis was significantly more common than in the control group ($p < 0.05$). In the group of RA patients, the levels of IL-6 and TNF- α cytokines were significantly higher than in the control group. The level of IL-1 RA did not differ significantly. The thickness of the CA IMT was higher with elevated TNF- α (0.65 vs. 0.56 mm; $p < 0.05$), and the CA IMT was higher with elevated IL-1 RA (0.60 vs. 0.56 mm, $p < 0.05$). No differences were found for IL-6. Cytokine levels (IL-6, TNF- α , IL-1 RA) did not differ between RA patients with MFA and those without ($p > 0.05$). RA patients were analysed according to the combination of elevated cytokine levels. Three groups were identified:

group 1 – with elevated levels of all three cytokines (CT) ($n=14$); group 2 – with elevated levels of 2 cytokines ($n=36$); group 3 – with elevated levels of 1 cytokine ($n=19$). It was found that the thickness of the FA IMT with an increase in 3 CT was 0.77 [0.62; 0.86] mm, with an increase in 2 CT it was 0.62 [0.49; 0.77] mm, and with an increase in 1 CT it was 0.62 [0.43; 0.63] mm ($p<0.05$). A statistically significant positive correlation was found between FA IMT and TNF- α concentration ($r=0.4$; $p=0.003$), CA IMT and IL-6 ($r=0.2$; $p=0.05$) and IL-1 RA ($r=0.2$; $p=0.05$).

Conclusion. MFA is frequently detected in patients with RA. Elevated levels of IL-1RA and IL-6 are more common in RA patients with MFA.

The greatest thickness of the FA IMT was found with a simultaneous increase in IL-6, IL-1RA, and TNF- α levels. Patients with RA require UDI of the CA and FA to detect MFA and stratify the risk of cardiovascular events.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cytokines

For citation: Potapova AS, Kirillova IG, Semashko AS, Volkov AV, Popkova TV, Nasonov EL. Cytokines and multifocal atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(1):71–76 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-71-76

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – наиболее частая и клинически значимая коморбидная патология при ревматоидном артрите (РА) [1]. Несмотря на успехи в контроле воспалительной активности при РА, риск развития атеросклероза у этой категории больных остается существенно повышенным по сравнению с общей популяцией. В последние годы накоплены убедительные данные о ключевой роли провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6 в патогенезе обоих заболеваний [2].

Хроническое системное воспаление при РА способствует развитию эндотелиальной дисфункции, активации макрофагов и формированию нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) в различных бассейнах, что объясняет высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Однако молекулярные механизмы, посредством которых провоспалительные цитокины ускоряют атерогенез, остаются предметом активного изучения. Помимо системного воспаления, в механизме прогрессирования атеросклероза немаловажную роль играют традиционные факторы риска (ТФР) и противоревматическая терапия [3].

В систематическом обзоре R. Raj и соавт. [4], показано, что у больных РА ускоренное развитие атеросклероза сонных артерий (СА) связано с хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и аутоиммунными механизмами. Снижение воспалительной активности и контроль ТФР улучшают прогноз, а новые биомаркеры могут помочь в раннем выявлении и своевременном назначении таргетной терапии атеросклероза при РА.

Ряд работ указывают, что атеросклероз бедренных артерий (БА) в большей степени связан с ТФР ССЗ и атеросклерозом коронарных артерий, чем аналогичные изменения в СА [5, 6]. Согласно рекомендациям по лечению дислипидемий, пациентов с наличием АСБ в БА относят к группе высокого риска ССЗ [7].

У пациентов с РА атеросклероз артерий нижних конечностей диагностируется в 1,7 раза чаще, чем в общей популяции [8].

Особенностью атеросклеротического поражения сосудов у больных РА является его мультифокальный характер. Мультифокальный атеросклероз (МФА) диагностируется при наличии АСБ в двух и более артериальных бассейнах [9]. Данное состояние является независимым прогностическим фактором, ассоциированным с повышенным риском ССО и ухудшением клинических исходов [10, 11].

В настоящее время существуют единичные работы, в которых рассматривается проблема МФА у больных РА.

Однако отсутствуют данные о влиянии цитокинов на формирование АСБ в двух и более бассейнах у пациентов с РА.

Цель исследования – изучить взаимосвязь цитокинов, включая интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α и антагонист рецептора (АР) интерлейкина 1 с мультифокальным атеросклерозом у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы

В исследование включен 71 пациент с достоверным диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Участники исследования были госпитализированы в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2024–2025 гг. в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью предшествующей базисной противоревматической терапии. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 18 от 10.10.2024). Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет; отсутствие применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в анамнезе или перерыв в терапии ГИБП больше одного года до момента включения в исследование; подписанное информированное согласие. В группу контроля вошли 30 человек без ревматических заболеваний и ССЗ, сопоставимых по полу и возрасту.

В основной группе большинство составляли женщины (81,7%); средний возраст составил $47,0 \pm 10,9$ года, медиана длительности болезни – 120 [60,0; 204,0] месяцев. Ранняя стадия РА зафиксирована у 2 (2,8%), развернутая – у 54 (76,1%), поздняя – у 15 (21,1%) больных. Пациенты, включенные в исследование, имели умеренную и высокую степень активности заболевания по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Медиана DAS28 – 5,9 [5,3; 6,4], SDAI – 32,8 [26,6; 39,2], CDAI – 32,0 [24,0; 37,0]. Внеуставные проявления выявлены у 43,7% участников. Серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) отмечалась у 77,5% пациентов. Медиана уровня С-реактивного белка (СРБ) составила 13,3 [5,6; 26,3] мг/л, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 36,0 [22,0; 58,0] мм/ч. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология у пациентов с РА была представлена артериальной гипертензией (АГ; $n=28$ – 39,4%), ишемической болезнью сердца (ИБС; $n=2$ – 2,8%), острым нарушением мозгового кровообращения ($n=1$ – 1,4%). Клиническая характеристика исследуемой группы приведена в таблице 1.

На момент включения в исследование 91,5% пациентов получали противоревматическую терапию. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) применялись у 83,1%: метотрексат – у 28,2%, лефлуномид – у 36,6%, сульфасалазин – у 21,1%, гидроксихлорохин – у 12,7% больных. Большая часть пациентов ранее принимали глюкокортикоиды (ГК; $n=52$ – 73,2%). На момент исследования ГК получали 38 (53,5%) пациентов, медиана дозы – 2,5 [0,0; 5,0] мг/сут. в пересчете на преднизолон. Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) была у 71,8% пациентов. 59 (83,1%) больных ранее не получали ГИБП.

Исследование СА и БА проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сосудов диагностировали при обнаружении АСБ – локального увеличения СА и БА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или при толщине комплекса интима-медиа (КИМ) >1,5 мм с протрузией в сторону просвета сосуда [12]. Утолщение КИМ регистрировали при его толщине $\geq 0,9$ мм.

Уровни ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов реагентов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Кольцово, Россия). Также методом ИФА исследовали уровень ИЛ-1 АР в сыворотке крови, используя набор «SEA223Hu» (Cloud-Clone Corp, США). При исследовании 30 сывороток здоровых доноров 99-е перцентили уровней цитокинов (условно приняты за верхнюю границу нормы) составили: для ИЛ-1 АР – 2,66 пг/мл, для ИЛ-6 – 0,02 пг/мл, для ФНО- α – 0,01 пг/мл.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с интерквартильным интервалом – Ме [25-й; 75-й перцентили]. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, по качественным – χ^2 (для малого числа наблюдений – с поправкой Йетса). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Сравнение более двух групп проводилось с применением метода ANOVA по Краскелу – Уоллису (H-тест). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных больных РА атеросклеротическое поражение СА было обнаружено у 22 (31%), БА – у 20 (28,2%), в том числе сочетанное поражение СА и БА выявлено у 13 (18,3%) пациентов. У больных РА атеросклероз СА и БА встречался статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$; табл. 2).

В группе больных РА уровни цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α были статистически значимо выше, чем в контроле (табл. 3). Уровень ИЛ-1 АР статистически значимо не различался. Повышение уровня ИЛ-1 АР выявлено у 44%, ИЛ-6 – у 83%, ФНО- α – у 57% пациентов с РА.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n=71$)

Параметры	Значение
Пол: женщины/мужчины, n (%)	58 (81,7)/13 (18,3)
Возраст (лет), $M \pm \sigma$	47,0 \pm 10,9
Длительность болезни (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	120,0 [60,0; 204,0]
ИМТ (кг/м ²), $M \pm \sigma$	25,4 \pm 5,5
Серопозитивность по РФ, n (%)	55 (77,5)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	55 (77,5)
Клиническая стадия, n (%)	
– ранняя	2 (2,8)
– развернутая	54 (76,1)
– поздняя	15 (21,1)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
– 1-я	4 (5,6)
– 2-я	39 (54,9)
– 3-я	18 (25,4)
– 4-я	10 (14,1)
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,9 [5,3; 6,4]
– ремиссия, n (%)	0
– низкая активность, n (%)	0
– умеренная активность, n (%)	12 (16,9)
– высокая активность, n (%)	59 (83,1)
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,0 [24,0; 37,0]
– ремиссия, n (%)	0
– низкая активность, n (%)	0
– умеренная активность, n (%)	13 (18,3)
– высокая активность, n (%)	58 (81,7)
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,8 [26,6; 39,2]
– ремиссия, n (%)	0
– низкая активность, n (%)	0
– умеренная активность, n (%)	17 (23,9)
– высокая активность, n (%)	54 (76,1)
Внесуставные проявления, n (%)	31 (43,7)
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,3 [5,6; 26,3]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,0 [22,0; 58,0]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Таблица 2. Атеросклеротическое поражение сонных и бедренных артерий у больных ревматоидным артритом и в группе контроля, n (%)

Параметры	Пациенты с РА ($n=71$)	Контроль ($n=30$)
АСБ СА	22 (31,0)*	3 (10)
АСБ БА	20 (28,2)*	2 (6,7)
МФА	13 (18,3)	1 (3,3)

Примечание: РА – ревматоидный артрит; АСБ – атеросклеротические бляшки; СА – сонная артерия; БА – бедренная артерия; МФА – мультифокальный атеросклероз; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 3. Уровни цитокинов у больных ревматоидным артритом и в контроле (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Цитокины	Пациенты с РА ($n=71$)	Контроль ($n=30$)
ИЛ-1 АР	0,001 [0,001; 43,95]	0,014 [0,001; 1,62]
ИЛ-6	17,4 [0,17; 31,5]	0,001 [0,001; 0,005]*
ФНО- α	0,13 [0,01; 5,12]	0,006 [0,001; 0,006]*

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин; АР – антагонист рецептора; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 4. Сравнительная характеристика уровней цитокинов у больных ревматоидным артритом с и без мультифокально-го атеросклероза (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Цитокины	Пациенты с МФА (n=13)	Пациенты без МФА (n=58)
ИЛ-1 АР	0,001 [0,001; 57,86]	0,001 [0,001; 37,9]
ИЛ-6, пг/мл	18,1 [13,8; 31,7]	8,3 [0,16; 26,9]
ФНО-α, пг/мл	0,26 [0,007; 5,06]	0,06 [0,01; 6,4]

Примечание: МФА – мультифокальный атеросклероз; ИЛ – интерлейкин; АР – антагонист рецептора; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; для всех значений $p > 0,05$

Таблица 5. Толщина комплекса интима-медиа сонной и бедренной артерий в зависимости от повышения уровня цитокинов (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]

	Повышение уровня трех цитокинов (n=14)	Повышение уровня двух цитокинов (n=36)	Повышение уровня одного цитокина (n=19)	<i>p</i>
КИМ СА, мм	0,65 [0,47; 0,72]	0,56 [0,48; 0,61]	0,50 [0,51; 0,62]	>0,05
КИМ БА, мм	0,77 [0,62; 0,86]	0,62 [0,49; 0,77]	0,62 [0,43; 0,63]	0,02

Примечание: КИМ – комплекс интима-медиа; СА – сонная артерия; БА – бедренная артерия; различия статистически значимы при $p < 0,05$

При анализе зависимости толщины КИМ от уровня цитокинов обнаружено, что у больных РА с повышенным уровнем ФНО-α толщина КИМ БА была статистически значимо выше, чем при нормальном уровне ФНО-α (медиана – 0,65 [0,54; 0,84] мм и 0,56 [0,47; 0,67] мм соответственно; $p < 0,05$). Также было обнаружено, что у пациентов с нормальным уровнем ИЛ-1 АР медиана толщины КИМ СА составляла 0,56 [0,48; 0,59] мм, тогда как в группе с повышенным уровнем ИЛ-1 АР этот показатель был статистически значимо выше – 0,60 [0,49; 0,67] мм ($p < 0,05$). Для ИЛ-6 статистически значимых различий по толщине КИМ СА и БА не выявлено.

При сравнении уровней цитокинов у больных РА с МФА и без МФА статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 4).

Однако у больных РА с МФА статистически значимо чаще, чем у пациентов без МФА, выявлялось повышение уровня ИЛ-1 АР (13% и 9% соответственно) и ИЛ-6 (78% и 36% соответственно; $p < 0,05$).

Пациенты с РА были проанализированы в зависимости от сочетания повышенных значений цитокинов. Были выделены три группы: 1-я группа – с повышением уровней всех трех цитокинов ($n=14$); 2-я группа – с повышением уровней двух цитокинов ($n=36$); 3-я группа – с повышением уровней одного цитокина ($n=19$). Показано, что в первой группе КИМ БА был статистически значимо толще, чем во второй и третьей ($p < 0,05$; табл. 5).

Обнаружена статистически значимая положительная корреляция КИМ БА с концентрацией ФНО-α ($r=0,4$; $p=0,003$), КИМ СА с уровнем ИЛ-6 ($r=0,2$; $p=0,05$) и ИЛ-1 АР ($r=0,2$; $p=0,05$).

Обсуждение

В рамках настоящего исследования проведен анализ частоты МФА и его связи с цитокинами ФНО-α,

ИЛ-6 и ИЛ-1 АР у больных с сохраняющейся, несмотря на терапию БПВП, умеренной и высокой активностью РА.

Установлена высокая распространенность атеросклеротического поражения СА у обследованных пациентов с РА, что согласуется с ранее опубликованными данными [13, 14]. Имеется незначительное количество публикаций, посвященных изучению распространенности атеросклероза БА у больных РА [7]. В нашем исследовании около 28% больных имели АСБ в БА, более половины больных РА с АСБ имели сочетанное поражение СА и БА, что позволяет с высокой частотой диагностировать МФА в данной когорте больных. Хорошо известно, что наличие атеросклероза БА лучше коррелирует с развитием атеросклеротического процесса в коронарных артериях, чем АСБ в СА [15]. Согласно регистру REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry), в который были включены 68 236 пациентов, МФА выявлен у 16% больных. У больных с МФА риск достижения первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от ССЗ) статистически значимо увеличивался в течение четырехлетнего наблюдения (отношение шансов – 1,99; 95%-й доверительный интервал: 1,78–2,24; $p < 0,001$). Кроме того, авторы сделали выводы, что МФА является более сильным фактором риска ССО, чем сахарный диабет. Поэтому важно проведение УЗДГ артерий нижних конечностей у больных РА [16].

Мы также изучили уровни провоспалительных цитокинов у больных РА с МФА. Было выявлено, что у пациентов с РА и МФА повышенный уровень ИЛ-1 АР и ИЛ-6 встречается чаще.

В настоящее время в литературе представлено ограниченное количество исследований, посвященных оценке цитокинового профиля у больных с АСБ в БА. В одном из них анализ сывороточных уровней цитокинов у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий выявил статистически значимое повышение концентрации ИЛ-6. При этом повышенный уровень ИЛ-6 демонстрировал статистически значимую связь с развитием церебральных осложнений атеросклероза и нестабильностью АСБ [17]. Другие авторы в рамках пятилетнего наблюдения выявили статистически значимую взаимосвязь между возрастанием концентрации ИЛ-6 и развитием атеросклероза периферических артерий [18].

Повышение уровня ИЛ-1 АР и его влияние на атеросклеротический процесс остаются предметом дискуссии. Считается, что ИЛ-1 АР должен обладать противовоспалительным действием. Однако результаты ряда исследований показывают, что наследственно обусловленное увеличение концентрации ИЛ-1 АР связано с повышенным риском ССЗ [19]. Более того, уровень ИЛ-1 АР положительно коррелирует с риском ССЗ, что, вероятнее всего, отражает повышение уровня ИЛ-1 при воспалении; таким образом, увеличение ИЛ-1 АР рассматривается скорее как следствие, чем как причина [20]. Концентрация ИЛ-1 АР служит надежным суррогатным маркером активации пути ИЛ-1 и обладает большей чувствительностью для оценки иммунного ответа по сравнению с прямым измерением уровня ИЛ-1, определение которого в крови затруднено [21]. Кроме того, ИЛ-1 АР может выступать в качестве предиктора атеросклеротических осложнений, включая ИБС и инфаркт миокарда [20]. Таким образом, его роль в патогенезе ССЗ остается спорной и требует дальнейшего изучения.

Нами было выявлено влияние повышенных уровней ФНО- α на толщину КИМ БА. Полученные результаты согласуются с выводами других авторов, демонстрирующих, что повышение содержания ФНО- α ассоциируется с наличием атеросклеротического поражения сосудов [17].

Согласно имеющимся научным данным, провоспалительные цитокины способны индуцировать развитие системного сосудистого воспаления, способствуя активации эндотелия, ремоделированию сосудистой стенки и ускорению процессов атерогенеза и атеротромбоза в различных сосудистых бассейнах [22, 23]. Однако результаты ряда исследований не подтверждают наличие статистически значимого повышения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при атеросклерозе, что может быть связано с гетерогенностью исследуемых популяций, различиями в стадиях заболевания, а также методологическими особенностями [24].

Анализ современной литературы показал отсутствие исследований, посвященных оценке цитокинового профиля у пациентов с РА и атеросклерозом артерий нижних конечностей. Полученные нами данные о поражении БА могут отражать особенности распределения атеросклеротического процесса при РА, которые нередко остаются вне поля зрения в клинической практике. Это обусловлено тем, что стандартные протоколы инструментального обследования чаще фокусируются на каротидном, коронарном и реже – периферическом артериальном русле [25–27].

Таким образом, выявленные нами особенности требуют дальнейшего изучения с целью оптимизации подходов к диагностике и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА, включая оценку «нетипичных» локализаций атеросклеротического поражения, в частности в бассейне артерий нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):122–128. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122–128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
2. Фомичева ОА, Попкова ТВ, Круглый ЛБ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Погорелова ОА, и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. *Кардиология*. 2021;61(1):12–21. [Fomicheva OA, Popkova TV, Krougly LB, Gerasimova EV, Novikova DS, Pogorelova OA, et al. Factors of progression and occurrence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):12–21 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1331
3. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Кириллова ИГ, Маркелова ЕИ, Семашко АС, и др. Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):84–92. [Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Kirillova IG, Markelova EI, Semashko AS, et al. Dynamics of traditional modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes of carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis on long-term interleukin-6 receptor antagonist treatment.

Заключение

У пациентов с РА с высокой частотой выявляется МФА. У больных РА с МФА повышенный уровень ИЛ-1 АР и ИЛ-6 встречается чаще. Наибольшая толщина КИМ БА выявлена при одновременном повышении уровня ИЛ-6, ИЛ-1 АР и ФНО- α . У больных РА необходимо проведение УЗДГ СА и БА для выявления МФА и стратификации риска ССО.

Настоящее исследование выполнено в рамках государственного задания № 124061300101-9 «Персонализированный подход к ранней диагностике хронической сердечной недостаточности при ревматических заболеваниях».

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Потапова А.С., Семашко А.С., Волков А.В.

Интерпретация результатов: Потапова А.С., Семашко А.С., Диатропов М.Е.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Потапова А.С., Кириллова И.Г.

Критический обзор и редактирование: Попкова Т.В., Кириллова И.Г.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(1):84–92 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-84-92

4. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A systematic review. *F1000Res*. 2022;11:466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2
5. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHs study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263–1274. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.056
6. Ngo VM, Ngo HX, Nguyen HT. Evaluating the femoral atherosclerotic plaque in psoriasis patients and controls: A case-control study. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2024 Sep 30;24755303241288541. doi: 10.1177/24755303241288541
7. Российское кардиологическое общество. Нарушение липидного обмена: клинические рекомендации. М.;2023. [Russian Society of Cardiology. Lipid metabolism disorders: Clinical guidelines. Moscow;2023 (In Russ.)]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf (Accessed: 29 July 2025).
8. Zoubi T, Gordon H. Systematic review of associations between concomitant rheumatoid arthritis and peripheral arterial disease, health-related quality of life and functional capacity. *Rheumatol Int*. 2023;43(2):221–232. doi: 10.1007/s00296-022-05245-7
9. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's choice – 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery

- (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):305-368. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018
10. Petrovic DJ. Redefining the exact roles and importance of carotid intima-media thickness and carotid plaque thickness in predicting cardiovascular events. *Vascular.* 2025;33(5):1200-1207. doi: 10.1177/17085381241273293
 11. Bengtsson A, Nyman E, Grönlund C, Wester P, Näslund U, Fhärm E, et al. Multi-view carotid ultrasound is stronger associated with cardiovascular risk factors than presence of plaque or single carotid intima media thickness measurements in subclinical atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2023;39(8):1461-1471. doi: 10.1007/s10554-023-02868-0
 12. Комитет экспертов РКО. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(6 Прил 2):46. [Committee of Experts of RCS. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6 Suppl 2):46 (In Russ.).]
 13. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Шалыгина МВ, Кириллова ИГ, Герасимова ДА, Глухова СИ, и др. Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):375-379. [Gerasimova EV, Popkova TV, Shalygina MV, Kirillova IG, Gerasimova DA, Glukhova SI, et al. Subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis with low cardiovascular risk. *Terapevticheskii arkhiv.* 2023;95(5):375-379 (In Russ)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202203
 14. Veselinovic MV, Zivkovic VI, Toncev S, Tasic N, Bogdanovic V, Djuric DM, et al. Carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated vasodilatation in patients with rheumatoid arthritis. *Vasa.* 2012;41(5):343-351. doi: 10.1024/0301-1526/a000220
 15. Фомичева ОА, Балахонova ТВ, Погорелова ОА, Трипотень МИ, Шингареева ФФ, Кузякина СО, и др. Атеросклеротическая нагруженность периферических артерий в диагностике коронарного атеросклероза при ревматоидном артрите. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):5902. [Fomicheva OA, Balakhonova TV, Pogorelova OA, Tripoten MI, Shingareeva FF, Kuzyakina SO, et al. Peripheral plaque burden in the diagnosis of coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5902 (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2024-5902
 16. Sacilotto NC, Augusto AO, Lucena DA, Godoy MR, Almeida RD, Pernambuco RA, et al. Cardiovascular risk assessment in women with rheumatoid arthritis through carotid and femoral artery Doppler ultrasound. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e430-e432. doi: 10.1097/RHU.0000000000001755
 17. Байдина ТВ, Данилова МА, Фрейнд ГГ, Мухаммадеев ИС. Цитокиновый статус больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий. *Цитокины и воспаление.* 2013;12(3):100-103. [Baydina TV, Danilova MA, Freynd GG, Muhamadeev IS. Cytokine status of patients with atherosclerotic lesion of carotid arteries. *Cytokines and Inflammation.* 2013;12(3):100-103 (In Russ.).]
 18. Арабидзе ГГ. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;1(10):4-19. [Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis – from the theory to practice. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2013;1(10):4-19 (In Russ.).]
 19. Almeida-Santiago C, Quevedo-Abeledo JC, Hernández-Hernández V, de Vera-González A, Gonzalez-Delgado A, González-Gay MÁ, et al. Interleukin 1 receptor antagonist relation to cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2022;12(1):13698. doi: 10.1038/s41598-022-18128-5
 20. Herder C, de Las Heras Gala T, Carstensen-Kirberg M, Huth C, Zierer A, Wahl S, et al. Circulating levels of interleukin 1-receptor antagonist and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of six population-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1222-1227. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309307
 21. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(4):964-971. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00268-9
 22. Abdulmajid B, Blanken AB, van Geel EH, Daams JG, Nurmohamed MT. Effect of TNF inhibitors on arterial stiffness and intima media thickness in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2023;42:999-1011. doi: 10.1007/s10067-023-06505-y
 23. Ait-Oufella H, Libby P. Inflammation and atherosclerosis: Prospects for clinical trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(9):1899-1905. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320155
 24. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
 25. Прудников АР, Шупакова АН. Мультифокальный атеросклероз – один из главных факторов риска, ускоряющий развитие острых сердечно-сосудистых событий. *Медицинский академический журнал.* 2018;18(2):29-42. [Prudnikov AR, Shchupakova AN. Multifocal atherosclerosis is one of the major risk factors that accelerates the development of acute cardiovascular events. *Medical Academic Journal.* 2018;18(2):29-42 (In Russ.).] doi: 10.17816/MAJ18229-42
 26. Погорелова ОА, Фомичева ОА, Трипотень МИ, Круглый ЛБ, Герасимова ЕВ, Шингареева ФФ, и др. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных ревматоидным артритом. *Кардиологический вестник.* 2020;15(4):57-65. [Pogorelova OA, Fomicheva OA, Tripoten MI, Krougly LB, Gerasimova EV, Shingareeva FF, et al. Feasibility of contrast-enhanced ultrasonography for atherosclerotic plaques in carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology Bulletin.* 2020;15(4):57-65 (In Russ.).] doi: 10.36396/MS.2020.15.4.008
 27. Дутова СВ, Саранчина ЮВ, Карпова МР, Килина ОЮ, Польша НГ, Кулакова ТС, и др. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):199-207. [Dutova VS, Saranchina JV, Karpova MR, Kilina OYu, Polshcha NG, Kulakova TS, et al. Cytokines and atherosclerosis – new research directions. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018;17(4):199-207 (In Russ.).] doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-199-207

Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Кириллова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

Волков А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0267-217X>

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>