

АКТИВНОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Н.М. Никитина, А.П. Ребров

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава

Контакты: Наталья Михайловна Никитина nikina02@yandex.ru

Цель исследования — оценка активности заболевания и состояния факторов кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне проведения базисной противовоспалительной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента с РА, получавшие стабильную дозу метотрексата в течение года наблюдения.

Результаты. У большинства больных РА наблюдается снижение активности заболевания на фоне проведения базисной противовоспалительной терапии. При этом у пациентов сохраняются повреждение эндотелия, нарушения его антитромбогенной и вазорегулирующей активности, возрастает жесткость сосудистой стенки, что свидетельствует о сохранении и даже нарастании выраженности эндотелиальной дисфункции.

Заключение. Полученные данные делают актуальной разработку мер по профилактике и лечению данных нарушений у больных РА. В качестве одного из таких подходов можно рассматривать назначение статинов больным РА, имеющим дислипидемию и нарушения функции эндотелия.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системное воспаление, метотрексат, липидные показатели крови, эндотелиальная дисфункция, жесткость артерий

RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS DURING BASIC ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

N.M. Nikitina, A.P. Rebrov

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Agency for Health Care

Objective: to estimate the activity of the disease and assess cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis (RA) during basic anti-inflammatory therapy.

Subjects and methods. The study enrolled 62 patients with RA who had taken a stable dose of methotrexate during one-year follow-up.

Results. Most patients with RA are observed to have a lower disease activity during basic anti-inflammatory therapy. At the same time, damage to the endothelium and its impaired antithrombogenic and vasoregulatory activity preserve and vascular wall stiffness increases, which is suggestive of the retention of endothelial dysfunction and even its increase.

Conclusion. The findings make urgent the elaboration of measures to prevent and treat these disorders in patients with RA. The use of statins in RA patients having dyslipidemia and endothelial dysfunction can be regarded as one of these approaches.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic inflammation, methotrexate, blood lipid parameters, endothelial dysfunction, arterial stiffness

Введение

Ревматоидный артрит (РА) остается наиболее распространенным и тяжелым из всех воспалительных заболеваний суставов, частота встречаемости которого в популяции колеблется от 0,5 до 1–2% [1]. По данным официальной статистики (2008), 0,61% взрослого населения Российской Федерации страдает РА [2]. Несмотря на осуществление более ранней диагностики и совершенствование методов лечения данного заболевания, продолжительность жизни пациентов существенно не изменяется [3]. Результаты проведен-

ных исследований показали, что основной причиной возникновения преждевременной летальности при РА являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4], в основе которых лежит атеросклеротическое поражение сосудов [5]. В связи с этим особое внимание исследователей уделяется изучению роли различных факторов риска в развитии ССЗ у больных РА.

В настоящее время первостепенную роль в комплексе терапии больных РА играют базисные противовоспалительные препараты, «золотым стандартом» среди которых остается метотрексат. Данные литера-

туры о влиянии терапии метотрексатом на кардиоваскулярный риск у больных РА противоречивы. Так, с одной стороны, метотрексат способствует повышению уровня гомоцистеина крови, являющегося независимым фактором риска развития ССЗ, с другой, по данным эпидемиологических исследований [6], эффективность препарата оказалась настолько высокой, что было отмечено снижение летальности больных РА от инфаркта миокарда в период от начала и до широкого применения препарата. Снижение как общей смертности, так и смертности от ССЗ на фоне терапии метотрексатом продемонстрировано и в ряде других работ [7, 8]. Несмотря на это, в исследовании S. Gabriel и соавт. [9] показано сохранение высоких показателей смертности у больных РА, не имеющих тенденции к ее снижению в течение 40 лет наблюдения. Эти данные не позволяют сделать однозначный вывод о том, что использование базисной противовоспалительной терапии может привести к уменьшению летальности у больных РА.

В литературе недостаточно освещен вопрос и о факторах, влияющих на степень кардиоваскулярного риска, варьирующую в зависимости от эффективности проводимой противовоспалительной терапии [10], а изучение этих аспектов, несомненно, представляет научный и практический интерес.

Цель исследования — оценка активности заболевания и состояния факторов кардиоваскулярного риска у больных РА на фоне проведения базисной противовоспалительной терапии.

Материалы и методы

На первом этапе работы в исследование были включены 112 больных РА, получающих в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат, повторное обследование которых проводили через 1 год. Для оценки эффективности проводимой терапии и изменений факторов кардиоваскулярного риска из этой базы данных были отобраны 32 пациента с РА, получавшие стабильную дозу метотрексата в течение 1 года наблюдения (титрацию дозы при амбулаторном ведении больных не проводили). В качестве симптоматической терапии пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или преднизолон в дозе, не превышающей 10 мг/сут, на протяжении всего периода наблюдения.

Диагноз РА устанавливали на основании критериев ACR (American College of Rheumatology, 1987) [11]. Средний возраст больных составил $52,1 \pm 10$ лет, продолжительность РА — $6,4 \pm 5,8$ года. Преобладали пациенты со II–III рентгенологическими стадиями артрита, имеющие функциональную недостаточность II–III функционального класса (средний индекс функциональной трудоспособности HAQ $1,8 \pm 0,7$), с умеренной и высокой активностью заболевания (средний индекс DAS28 $5,41 \pm 1,74$). Боль-

ные были обследованы дважды: исходно и через 12 мес. К моменту проведения повторного обследования средняя продолжительность терапии метотрексатом составила $26,3 \pm 16,1$ мес, средняя доза препарата — $10,3 \pm 7,4$ мг/нед. Большинство (30 из 32) пациентов принимали фолиевую кислоту в дозе ≥ 5 (5–15, в среднем 7,8) мг/нед, исключая дни приема метотрексата.

Оценку эффективности противовоспалительной терапии осуществляли на основании критериев Европейской антиревматической лиги — EULAR (European League Against Rheumatism) [12]. В соответствии с критериями эффективности EULAR в зависимости от степени изменений и достигнутого уровня активности болезни результат у каждого пациента трактовали как отсутствие эффекта, умеренный или хороший эффект терапии.

Проведена оценка динамики таких показателей воспалительной активности, как уровни фибриногена, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), факторов кардиоваскулярного риска — липидного спектра крови (с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «ДДС», ЗАО «Диакон-ДС», Россия, на анализаторе крови фирмы Hitachi), уровня артериального давления — АД, показателей жесткости артерий на артериографе TensioClinic (TensioMed, Венгрия).

Антитромбогенные свойства сосудистой стенки (антикоагулянтная и фибринолитическая активность) оценивали при осуществлении модифицированной манжеточной пробы, оригинальная методика которой предложена В.П. Балудой и соавт. [13]. Активность антитромбина III (АТ III) в плазме крови определяли коагулометрическим методом по U. Abildgaard с использованием набора реагентов НПО «Ренам». Расчет индекса антикоагулянтной активности сосудистой стенки (АКАСС) проводили по формуле

$$\text{индекс АКАСС} = (\text{АТ III}_1 - \text{АТ III}_0) \times 100\% / \text{АТ III}_0,$$

где АТ III₁ — активность АТ III после окклюзии, АТ III₀ — исходная его активность.

Положительные значения индекса АКАСС свидетельствуют об усилении антикоагулянтной активности плазмы крови, произошедшем в результате проведения манжеточной пробы, нулевое значение — об отсутствии данной реакции, отрицательные — о снижении антикоагулянтной активности. Фибринолитическую активность плазмы крови определяли с использованием набора реагентов НПО «Ренам» методом, основанным на вычислении времени лизиса эуглобулинового сгустка фибрина. Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки (ФЛАСС) рассчитывали по формуле

$$\text{индекс ФЛАСС} = (t_0 - t_1) \times 100\% / t_0,$$

где t_0 — исходное время лизиса эуглобулинового сгустка, t_1 — время его лизиса после окклюзии.

Положительные значения индекса ФЛАСС свидетельствуют о повышении фибринолитической активности плазмы при проведении манжеточной пробы, нулевое значение — об отсутствии данной реакции, отрицательные — о снижении фибринолитической активности.

В качестве маркеров повреждения эндотелия исследовали уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу J. Hladovcs [14] и активность фактора Виллебранда (ФВ) с применением набора реагентов НПО «Ренам».

Оценку вазорегулирующей активности стенки сосудов осуществляли в пробах с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Исследование проводили в триплексном режиме. Оценку вазорегулирующей функции эндотелия осуществляли по стандартным методикам посредством проведения доплерографии ПА в пробах с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) рассчитывали как относительное увеличение диаметра ПА на фоне реактивной гиперемии [15].

Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Проведение работы было одобрено Этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 6.0. Характер распределения данных в изучаемых выборках оценивали графическим методом и с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты имели вид $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, Q_1 и Q_3 — соответственно первый (25%) и третий (75%) квартили. При нормальном распределении использовали критерий t (парный — при изучении динамики показателей внутри группы). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении оценки эффекта терапии по критериям EULAR выявлено, что среди пациентов, принимавших метотрексат регулярно, через 1 год на-

блюдения только у 18,8% больных не было получено ответа на терапию, у 32,3% — ответ на терапию оценивали как хороший, а у остальных (49%) — как умеренный. При осуществлении оценки ответа больного на терапию обычно не учитывают объем необходимой обезболивающей терапии и изменение степени функциональной активности пациентов. В связи с этим нами проанализирована динамика индекса НАQ у пациентов, получающих метотрексат. Установлено, что у 62,5% больных через 1 год наблюдения индекс НАQ остался на прежнем уровне, у 25% — отмечено уменьшение его на 18,8% (что характеризует повышение функциональной активности пациентов на фоне проведения терапии метотрексатом), в 12,5% случаев зафиксировано повышение индекса НАQ. При этом выявлена потребность в использовании НПВП: исходно 62,5% пациентов регулярно принимали НПВП, при повторном обследовании — только 25% ($p < 0,05$).

Таким образом, у большинства больных ответ на терапию был получен, подтверждением чего служат результаты исследования уровней воспалительных маркеров крови в динамике (табл. 1). По-видимому, именно снижение выраженности воспаления способствует уменьшению потребности в дополнительном приеме НПВП и повышению функциональной активности пациентов.

Таблица 1. Характеристика уровней маркеров системного воспаления у больных РА ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходно	Через 12 мес
Фибриноген, г/л	4,93±0,65	4,38±0,68 *
ВчСРБ, мг/л (медиана)	7,9 (1,3–22,4)	7,5 (0,8–14,6) *
ИЛ-6, пг/мл	26,1±1,4	10,47±1,42 **
ФНО-α, пг/мл (медиана)	2,5 (0–5,54)	0 (0–1,5)*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Нами проанализирована динамика липидного спектра крови и показателей жесткости артерий у больных РА (табл. 2). Результаты наблюдения свидетельствуют о выявлении только одного благоприятного сдвига в спектре крови у пациентов, регулярно получающих базисную терапию, — увеличения в динамике уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — ХЛПВП (1,22±0,44 и 1,56±0,36 ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). При этом уровень общего холестерина (ОХ) существенно не изменялся (4,78±0,01 и 5,09±1,08 ммоль/л соответственно, $p > 0,05$). В то же время на фоне проведения базисной терапии у больных РА сохранялись нарушения эла-

Таблица 2. Особенности факторов риска у больных РА ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходно	Через 12 мес
ОХ, ммоль/л	4,78 $\pm$ 1,01	5,09 $\pm$ 1,08
ХЛПВП, ммоль/л	1,22 $\pm$ 0,44	1,56 $\pm$ 0,36*
Индекс атерогенности, усл. ед.	2,74 $\pm$ 0,21	2,5 $\pm$ 0,56
САД, мм рт. ст.	133,3 $\pm$ 20,4	134,6 $\pm$ 23,4
ДАД, мм рт. ст.	78,8 $\pm$ 8,9	79,2 $\pm$ 10,1
ИА, %:		
брахиальный	-2,8 $\pm$ 29,4	1,52 $\pm$ 32,8
аортальный	30,8 $\pm$ 13,2	33,3 $\pm$ 13,9
СПВА, м/с	11,2 $\pm$ 3,2	12,1 $\pm$ 3,3

Примечание. * $p < 0,001$. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ИА — индекс аугментации, СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте

стических свойств артерий — тенденция к повышению жесткости артерий (рост индекса аугментации), что отражает увеличение сосудистого сопротивления на периферии сосудистого русла.

Следовательно, можно предположить, что проведение базисной противовоспалительной терапии не способствует предотвращению нарушений эластических свойств сосудистой стенки, что, безусловно, определяет необходимость динамического контроля показателей жесткости артерий.

У больных РА исходно установлено снижение индекса АКАСС по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы. В процессе наблюдения отмечено увеличение показателя АКАСС по сравнению с исходным уровнем: 0 (0–2,7)%; 2,1 (0–2,4)%, $p < 0,05$, но нормализации его не происходило. Индекс ФЛАСС у больных РА исходно был существенно ниже, чем у пациентов контрольной группы, и эти нарушения сохранялись на фоне проводимой терапии: 0 (0–12,5)% — у больных РА; 12,4 (0–28,3)% — у пациентов группы контроля, $p < 0,05$.

Нами была проанализирована также выраженность повреждения эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных РА в процессе наблюдения (табл. 3). Существенных изменений выраженности повреждения эндотелия не выявлено, однако установлено прогрессирующее ухудшение вазорегулирующей функции эндотелия. Это объясняет данные других исследователей, отметивших сохранение темпов развития атеросклероза, несмотря на проведение терапии базисными противовоспалительными препаратами [16].

Таблица 3. Выраженность повреждения эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных РА и пациентов контрольной группы

Показатель	Больные РА ($n=32$)		Группа контроля ($n=28$)
	Исходно	Через 12 мес	
ЭЗВД, % ($M \pm \sigma$)	11,9 $\pm$ 7,8	6,8 $\pm$ 6*	17,8 $\pm$ 9,1
Активность ФВ, % (медиана)	132 (112–224)	150 (112–165,5)	80 (80–135)
Уровень ЦЭК, $\times 10^4$ /л (медиана)	5 (3–7,5)	6 (3,5–8,5)	6 (5–7)

Примечание. * $p < 0,05$ (значимость различий по сравнению с исходными показателями)

Заключение

Таким образом, у большинства пациентов, получающих постоянную базисную противовоспалительную терапию, достигнут положительный ответ на лечение, что способствует уменьшению потребности в дополнительном приеме НПВП и повышению функциональной активности больных. При изучении факторов кардиоваскулярного риска установлено, что в течение года выявление позитивных сдвигов имело место лишь в липидном профиле крови в виде увеличения уровня ХЛПВП. При этом у пациентов зафиксировано наличие признаков повреждения эндотелия и отсутствие нормализации индексов АКАСС и ФЛАСС, что свидетельствует о сохранении на фоне проводимой терапии нарушений АКАСС. В течение 1 года лечения у больных РА не происходило улучшения вазорегулирующей функции эндотелия, а жесткость сосудистой стенки артерий возрастала, в связи с чем можно сделать вывод о сохранении и даже нарастании выраженности эндотелиальной дисфункции. Этот факт может объяснить имеющиеся в настоящее время данные о том, что даже адекватная противовоспалительная терапия по поводу РА не определяет выживаемость пациентов, так как не замедляет развитие атеросклероза, важную роль в развитии которого играет эндотелиальная дисфункция. В то же время возможно, что для улучшения функционального состояния эндотелия большое значение имеет даже не сам факт достижения противовоспалительного эффекта, а доза базисных препаратов, длительность периода отсутствия воспалительной активности (продолжительность ремиссии). В связи с тем что на фоне проведения базисной противовоспалительной терапии метотрексатом сохраняются повреждение эндотелия и нарушения его функциональной активности, актуальной проблемой является разработка мер по профилактике и лечению данных нарушений. В качестве одного из таких подходов можно рассматривать назначение статинов больным РА, имеющим дислипидемию и нарушения функции эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит. СПб: Мед Масс Медиа, 2000.
2. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;(4):4–13.
3. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303–7.
4. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722–32.
5. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Miranda-Fillooy J.A. et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 2006;60:673–7.
6. Krishnan E., Lingala V.B., Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004;110:1774–9.
7. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;259:1173–7.
8. Singer R.B. Mortality in rheumatoid arthritis patients with or without methotrexate. *J Insur Med* 2003;35:144–9.
9. Gabriel S., Crowson C.S., O'Fallon W.M. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;27:2529–33.
10. Peters M.J.L., van Halm V.P., Voskuyl A.E. et al. Prospective study reveals rheumatoid arthritis to be an important independent risk factor for incident cardiovascular disease. Program and abstracts of EULAR 2008: The Annual European Congress of Rheumatology; June 11–14, 2008; Paris, France. FRI0074. *Ann Rheum Dis* 2008;67(suppl II):309.
11. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
12. van Riel P.L., van Gestel A.M., Scott D.L. EULAR Handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. Alphen Aan Den Rijn, The Netherlands: Van Zuiden Communications B.V.; 2000.
13. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена гемостаза. *Гематология и трансфузиология* 1987;32(9):51–3.
14. Hladovec J., Prerovsky V., Stanek V. et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr* 1978;56:1033–6.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–5.
16. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.