

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.М. Никитина, А.П. Ребров, О.В. Карпова, Т.В. Мартынова

(Саратовский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. П.А. Глыбочко, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. А.П. Ребров; Областная клиническая больница, г. Саратов, гл. врач – В.Ю. Максимов)

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов. Среди причин смерти больных РА основное место занимают кардиоваскулярные заболевания, в основе которых лежит раннее развитие атеросклероза. Цель работы: оценка частоты встречаемости традиционных факторов риска и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий у больных РА в зависимости от степени коронарного риска. Наиболее часто встречающимися факторами риска кардиоваскулярной патологии у больных РА являлась артериальная гипертензия и нарушения липидного профиля крови. Отмечено утолщение ТИМ у больных РА по сравнению с контролем. Несмотря на это у большинства пациентов с РА индексы сердечно – сосудистого риска оказались низкими, что не совпадает с данными эпидемиологических исследований. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных факторов, способствующих развитию кардиоваскулярной патологии у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярные факторы риска, артериальная гипертензия, липидные нарушения, толщина интима-медиа сонных артерий.

Большое количество публикаций в последние годы посвящено связи атеросклероза и его осложнений с различными иммуновоспалительными заболеваниями [3; 12; 19]. Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов. По данным эпидемиологических исследований основной причиной смерти у данной группы больных является кардиоваскулярная патология [11; 14; 20; 17]. В этой связи актуальным для улучшения прогноза жизни при РА представляется выявление пациентов наиболее угрожаемых по развитию сердечно – сосудистых заболеваний и риску кардиоваскулярной смертности. В основе сердечно – сосудистой патологии у больных РА лежит раннее развитие атеросклероза. Вопрос о вкладе различных факторов в развитие атеросклероза у больных РА продолжает изучаться. Большинство исследователей не выявлено различий в частоте встречаемости классических факторов кардиоваскулярного риска у больных РА по сравнению со здоровыми лицами [13; 21]. Однако в исследовании G.S. Bhatia с соавт. [8] выявлено существенное различие в частоте встречаемости гипертензии, диабета, курения у больных с РА по сравнению с основной популяцией.

В качестве скринингового, доступного и относительно недорогого метода для выявления ранних атеросклеротических изменений в сосудах все шире используется метод ультразвукового исследования сонных артерий. Эхография позволяет измерить толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, оценить диаметр сонных артерий, выявить атеросклеротические бляшки. Показано, что увеличение толщины интима – медиа ассоциируется с риском развития инфаркта и инсульта [10; 16] и может являться предиктором сердечно – сосудистых событий [15].

В отечественной литературе данные о частоте встречаемости факторов риска (ФР) атеросклероза и о состоянии сонных артерий у больных РА с различной степенью коронарного риска немногочисленны [2; 4; 7], что и послужило основанием к проведению данного исследования.

Целью работы являлась оценка частоты встречаемости традиционных факторов сердечно – сосудистого риска и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий у больных РА в зависимости от степени коронарного риска.

Материалы и методы

В открытое не рандомизированное исследование было включено 100 больных (88 женщины и 12 мужчин) с достоверным диагнозом РА по критериям ACR, которые на-

ходились на лечении в отделении ревматологии Областной клинической больницы г. Саратова. Возраст пациентов – от 35 до 74 лет (ср. возраст – $53,6 \pm 8,6$ г), длительность заболевания – от 3 мес. до 34 лет (в среднем – $9,4 \pm 8,1$ года). Группу контроля составили 20 практически здоровых человека (13 женщин и 7 мужчин), ср. возраст – $49,6 \pm 8,9$ года (от 40 до 65 лет). Проведение работы было одобрено этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава». Перед включением в исследование все обследованные подписали информированное согласие.

Активность РА по DAS28 у 7 (7%) больных была низкой ($2,6 \geq \text{DAS28} < 3,2$), у 28 (28%) – умеренная ($3,2 \geq \text{DAS28} < 5,2$), у остальных (65%) – высокая ($\geq 5,2$). Серопозитивность по РФ выявлялась у 77 пациентов (77%). Системные проявления отмечались у 45% больных. Рентгенологическая стадия определялась согласно медицинской документации (протокол рентгеновского исследования, проведенного во время настоящей госпитализации, или ранее по данным предыдущих выписок или записей в амбулаторной карте): I стадия установлена у 23%, II – у 24%, III – у 24%, IV – у 29% больных.

Учитывалась терапия по поводу РА, проводимая в течение 3 месяцев перед включением в исследование. Базисные препараты получали 86% пациентов. Длительность базисной терапии составляла от нескольких месяцев до 10 лет.

Всем больным, включенным в исследование проводилось доплерографическое исследование сонных артерий.

Для получения изображения сонных артерий использовалась система ACUSON 128 XP/10, оснащенная линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий измерялась в трех точках с двух сторон. Одна точка располагалась в общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 10 мм до луковицы, вторая – на уровне бифуркации (БСА) на 5-10 мм краниальнее ее начала, третья – 10 мм после разветвления, в области внутренней сонной артерии (ВСА). Рассчитывали среднее арифметическое трех полученных показателей.

Для оценки сердечно – сосудистого риска у больных РА рассчитывались следующие индексы: SCORE – 10-ти летний риск фатальных сердечно – сосудистых осложнений [1; 5], Фрамингемский индекс сердечно – сосудистых событий [22], суммарный коронарный риск (СКР) развития ИБС в ближайшие 10 лет с использованием алгоритма, разработанного ГНИЦ профилактической медицины МЗ

РФ [6]. Обработка результатов проводилась с помощью программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 с использованием описательных методов статистики, коэффициента корреляции Пирсона, Спирмена, Т – теста для независимых выборок. Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости традиционных ФР и клинических проявлений атеросклероза у больных ревматоидным артритом представлена в таблице 1. Среди основных ФР чаще выявлялись артериальная гипертензия, повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови. Из дополнительных ФР у 74% больных отмечен высокий индекс массы тела (ИМТ), из них у 29 пациентов ИМТ превышал $29,9 \text{ кг/м}^2$, что соответствовало выраженной степени ожирения.

Таблица 1. Частота встречаемости традиционных факторов риска и клинических проявлений атеросклероза у больных ревматоидным артритом

Показатель	Больные РА (n=100)
Возраст более 50 лет у мужчин и 55 лет у женщин, %	54
Частота гиперлипидемий, %:	
ОХ > 5, ммоль/л	64
ТГ > 1,8, ммоль/л	21
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л	61
ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л	22
Частота АГ, %	63
Больные с отягощенной наследственностью по ССЗ, %	25
Курящие, %	16
Женщин в менопаузе, % от обследованных женщин	71
Сахарный диабет, %	11
ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, из них ИМТ $\geq 29 \text{ кг/м}^2$, %	74 42
Наличие двух и более факторов риска, %	72
Кардиоваскулярные нарушения, n (%):	
ИБС	11 (11)
ИМ в анамнезе	2 (2)
инсульт	1 (1)

При анализе индекса SCORE было выявлено, что среди обследованных преобладали пациенты, имеющие низкий риск фатальных сердечно – сосудистых событий (SCORE = 0-1%) – 55 %. Еще у 32 больных SCORE соответствовал умеренному риску (2-4 %). И только 13 пациентов имели высокий индекс SCORE (более 5%). Аналогичные данные были получены при определении у больных РА Фрамингемского индекса и суммарного коронарного риска. У 73 из 100 пациентов суммарный риск ИБС в ближайшие 10 лет был низким (до 20%). Таким образом, использование любого индекса, позволяющего оценить коронарный риск, возможно у больных РА, однако, в связи с преобладанием лиц с низким риском, традиционные ФР, на которых базируется выделение данных категорий риска, не могут объяснить того высокого уровня заболеваемости и смертности у больных РА, который продемонстрирован в клинических исследованиях.

При проведении доплерографии толщина интимамедиа сонных артерий в среднем была достоверно выше у больных РА ($0,66 \pm 0,32 \text{ мм}$) по сравнению с показателями в группе контроля ($0,39 \pm 0,09 \text{ мм}$, $p < 0,001$). Толщина интимамедиа (ТИМ) превышала 0,9 мм в области общей сонной артерии слева у 14 пациентов, справа – у 8; в области бифуркации слева – у 32 и справа – у 20 больных; на уровне внутренней сонной артерии слева – у 13, справа – у

10 пациентов. В группе контроля ни в одном случае толщина стенки не достигала 1,2 см, тогда как у больных РА в 7% случаях слева и 8% случаях справа толщина стенки сонной артерии превышала 1,2 см, что является абсолютным признаком атеросклеротического поражения сосуда. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту ($53,9 \pm 6,5$ и $53 \pm 6,5$ лет) и продолжительности заболевания ($8,9 \pm 7,9$ и $13,1 \pm 9,4$ лет), но различались по ТИМ сонных артерий. Толщина стенки сонных артерий у мужчин составила $0,89 \pm 0,36 \text{ мм}$ слева, $0,76 \pm 0,2 \text{ мм}$ справа, у женщин – $0,64 \pm 0,2 \text{ мм}$ слева и $0,65 \pm 0,2 \text{ мм}$ справа ($p < 0,001$ слева и $p < 0,05$ справа, соответственно).

Атеросклеротические бляшки выявлены у 19 пациентов: у 14 из них – в левой сонной артерии, у 11 пациентов – в правой, у 6 больных бляшки обнаруживались с двух сторон. При этом клинические проявления ИБС диагностировались только у трех пациентов, и одна женщина имела инсульт в анамнезе. Больные, имеющие бляшки в сонных артериях, по сравнению с пациентами без атеросклеротических изменений в сосудах были старше (средний возраст – $59,2 \pm 7,9$ и $52,5 \pm 8,1$ лет, $p < 0,05$), имели достоверно более высокие значения SCORE ($1,28 \pm 0,46$ и $1,09 \pm 0,28$, $p < 0,05$) и Фрамингемского индекса ($10,9 \pm 5,8$ и $7,9 \pm 5,3$, $p < 0,05$). Кроме того, по мере возрастания SCORE увеличивается и толщина стенки сонных артерий. Так, при SCORE до 5% ТИМ составляет $0,63 \pm 0,17 \text{ мм}$ слева и $0,62 \pm 0,23 \text{ мм}$ справа, а при SCORE более 5% – $0,88 \pm 0,24 \text{ мм}$ слева и $0,88 \pm 0,32 \text{ мм}$ справа ($p < 0,05$). Наиболее частой локализацией атеросклеротических бляшек является бифуркация общей сонной артерии (83%). Значимых различий по частоте вовлечения в процесс правой и левой сонной артерии выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь ТИМ с возрастом ($r = 0,41$, $p < 0,001$), продолжительностью заболевания ($r = 0,29$, $p = 0,004$), индексом нетрудоспособности НАQ ($r = 0,24$, $p < 0,05$). Статистически значимой связи ТИМ с индексом активности заболевания DAS28 не было выявлено. Отмечена некоторая тенденция к повышению уровня С-реактивного белка у больных РА, имеющих бляшки в сонных артериях по сравнению с пациентами без атеросклеротических изменений в сосудах ($52,1 \pm 38,0$ и $32,5 \pm 37,9 \text{ мг/л}$, $p = 0,058$). У лиц молодого возраста без признаков атеросклероза в сонных артериях ТИМ выше при системном варианте РА, чем при отсутствии системных проявлений ($0,61 \pm 0,10 \text{ мм}$ и $0,53 \pm 0,15 \text{ мм}$, $p < 0,05$). При наличии у них атеросклеротических изменений в сонных артериях, а также у лиц старше 55 лет зависимости показателя ТИМ от варианта течения РА выявлено не было ($0,63 \pm 0,13 \text{ мм}$ при системном варианте РА и $0,58 \pm 0,1 \text{ мм}$ при отсутствии системных проявлений, $p > 0,05$).

Установлена взаимосвязь между ТИМ и рядом традиционных факторов риска сердечно – сосудистой патологии. Наряду с возрастом, на ТИМ оказывает влияние уровень систолического ($r = 0,37$, $p < 0,001$) и диастолического давления ($r = 0,26$, $p < 0,05$), курение ($r = 0,23$, $p < 0,05$). Не выявлено корреляции показателей липидного обмена, индекса массы тела с ТИМ сонных артерий. Взаимосвязи получены между изменениями ТИМ и Фрамингемским индексом сердечно – сосудистого риска ($r = 0,48$, $p < 0,0001$), а также повышением индексов SCORE ($r = 0,48$, $p < 0,0001$) и СКР ($r = 0,32$, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные подтверждают связь утолщения стенки сонных артерий с традиционными факторами риска развития атеросклероза. Для оценки сердечно – сосудистого риска у всех больных РА необходимо использование различных индексов, поскольку, раннее выявление больных с высоким кардиоваскулярным риском и коррекция имеющихся факторов риска важно для увеличения продолжительности жизни больных РА [9]. По данным литературы, у больных РА выявлена зависимость распространенности атеросклеротических бляшек от продолжительности РА [18;20]. Наши данные

подтверждают эту зависимость. Также отмечена, хотя и слабая по силе, взаимосвязь атеросклеротических изменений в сонных артериях со степенью нетрудоспособности пациентов (HAQ). Мы не обнаружили изменений ТИМ в зависимости от индекса активности заболевания DAS28, что может быть связано с преобладанием в выборке пациентов, имеющих высокую активность заболевания (65%). Однако, учитывая относительно небольшую частоту выявления лиц, имеющих высокий кардиоваскулярный риск, базирующийся на учете только традиционных факторов риска, что не согласуется с данными эпидемиологических исследований, необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных факторов, способствующих развитию кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом. Перспективными в этом отношении представляются исследования маркеров воспаления – профиля цитокинов и ФНО альфа – при различной степени коронарного риска и возможностей их использования для прогнозирования развития кардиоваскулярной патологии у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Краткие Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Разработаны группой экспертов секции атеросклероза ВНОК. – М., 2005. – 11 с.
2. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. и др. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Научно-практ. ревматология. – 2007. – № 4. – С. 28-34.
3. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза // Терапевтический архив. – 1998. – № 9. – С. 92-95.
4. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестник РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6-11.

5. Оганов П.Г., Небиридзе Д.В. Возможности использования модели SCORE в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – 6(1). – С. 125.
6. Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии (Применение Европейских рекомендаций 1994 г. к Российским условиям) // Кардиология. – 1996. – № 3. – 47-53.
7. Чураков О.Ю. Состояние сонных артерий и мозгового кровотока у больных ревматоидным артритом: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Ярославль, 2005. – 31 с.
8. Bhatia, GS, Sosin, MD, Patel, JV, et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease: an unrecognized burden? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1169-1174.
9. Boers M., Dikmans A.C., Gabriel S., et al. Marking an impact of mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 1734-1739.
10. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima – media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 1432-1437.
11. Callahan L.F., Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases // Arthritis Care Res. – 1995. – № 8. – P. 229-241.
12. de Lecuw K., Sanders J.-S., Stegeman C., et al. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 753-750.
13. del Rincon I.D., K.Williams, M.P. Stern, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // Arthritis. Rheum. – 2001. – Vol. 44, N12. – P. 2737-2745.
14. Goodson N., Marks J., Lunt M., Symmon D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1595-1601.
15. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., et al. The role of carotid arterial intima- media thickness in predicting clinical coronary events // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128(4). – P. 262-269.
16. Hollander M., Bots M.L., del Sol A.J., et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction is asymptomatic elderly. The Rotterdam study // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2872-2885.
17. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population – based study // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 722-732.
18. Roman, MJ, Moeller, E, Davis, A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 249.
19. Seyahi E., Ugurlu S., Cumali R. Atherosclerosis in Takayasu arteritis // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 1202-1207.
20. Solomon D.H., Karlson E. H., Rimm E.B., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-1307.
21. Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B., et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 3444.
22. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., et al. Predictor of coronary heart disease using risk factor categories // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1837-1847.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX IN THE CAROTID ARTERY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

N.M. Nikitina, A.P. Rebrov, O.V. Karpova, T.V. Martinova
(Saratov State Medical University, Regional hospital, Saratov, Russia)

Rheumatoid arthritis (RA) is the most inflammatory disease of joints. A large proportion of the excess mortality in persons with RA is related to cardiovascular disease. Cardiovascular disease in RA may result from early development of atherosclerosis. The purpose of the work was to estimate traditional cardiovascular risk factors and thickness of the arterial intima- media analysis in patients with RA depending on a degree of coronary risk. Most often meeting cardiovascular risk factors in patients with RA were the arterial hypertension and lipid disorders of blood. The increased of TIM was observed in RA patients in comparison with control group. Despite of it at the majority of patients with RA indices of cardiovascular risk have appeared low, that does not coincide with data of epidemiological researches. Thus, the further researches are necessary for revealing the additional factors promoting development of cardiovascular pathology in patients with RA.

© ХИТРОВ Н.А. – 2007

ЛЕЧЕНИЕ СВЕРХМАЛЫМИ ДОЗАМИ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЕРИАРТРИТА ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Н.А. Хитров

(ФГУ Учебно-научный медицинский центр Управления Делами Президента РФ, г. Москва, директор – проф. В.К. Решетняк)

Резюме. Цель – сравнение оценки эффективности терапии периаартрита плечевого сустава (ППС) артрофоном (АФ) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Больные с ППС основной группы (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст $59,4 \pm 8,9$ года, давность заболевания $6,5 \pm 3,8$ года) получали АФ (по 1 таблетке 8 раз в день в течение 3 мес, при улучшении состояния дозу препарата снижали до 4 таблеток в день), пациенты контрольной группы (11 мужчин, 19 женщин, средний возраст $58,3 \pm 9,6$ года, давность заболевания $5,1 \pm 4,1$ года) — НПВП (преимущественно диклофенак в дозе 100 мг/сут с последующим снижением дозы при улучшении состояния). Больных обеих групп обследовали в день начала лечения, через 2 нед, 1 и 3 мес. Проводили осмотр, измеряли АД, массу тела, рост, а также оценивали выраженность боли в покое и при движении, объем активных движений в плечевом суставе; определяли эффективность и переносимость принимаемого препарата, а также общее состояние, которое оценивали раздельно врач и пациент. Всем больным до начала и в конце лечения выполняли общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенографию плечевого сустава в начале лечения, УЗИ сустава. На фоне лечения с использованием как АФ, так и НПВП у большинства пациентов улучшилось самочувствие (повысилось настроение, уменьшилась раздражительность, нормализовался