УДК 616.13-002.2:616.72-002-022.6

Ё.У.Саидов

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ*(Представлено членом-корреспондентом АН Республики Таджикистан Н.Х.Хамидовым 5.02.2008 г.)*

Высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в результате атеросклеротического поражения сосудов продолжает вызывать пристальный интерес ученых различных специальностей. В свете воспалительной теории атеросклероза (АС) [1] представляется особенно актуальным изучение его взаимосвязи с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [2,3].

В полисиндромной картине РА определенное место занимает кардиоваскулярная симптоматика, о которой мало известно широкому кругу врачей и которая плохо диагностируется.

Сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт) относятся к числу частых причин преждевременной смерти при РА. По данным Института ревматологии РАМН [4], полученным в процессе длительного проспективного наблюдения за большой группой пациентов с РА, кардиоваскулярная патология явилась причиной летальных исходов более чем у половины больных. В этой связи само заболевание и его лечение в исследованиях последних лет признаны вероятными факторами риска кардиоваскулярного поражения [5]. Причины и механизмы этих осложнений при РА многообразны, но наиболее часто обусловлены атеросклеротическим и воспалительным поражением сосудов [2, 3, 5-7].

Взаимоотношения РА и атеросклероза начали детально изучать недавно. В патогенезе атеросклероза, особенно на ранних этапах его развития, большую роль играет воспалительный компонент (С-реактивный белок, фибриноген, фактор некроза опухоли - ФНО) [1-3, 8]. Раннее развитие атеросклероза при РА обусловлено нарушениями в системе иммунитета, а также многими другими факторами риска (ФР): специфическими, ассоциирующими с самой болезнью и её терапией и традиционными кардиоваскулярными [2,3, 5,7-10].

Среди воспалительных маркеров атеросклероза особый интерес представляет изучение С-реактивного белка (С-РБ). По данным многих исследователей [2,3,6,8], при отсутствии очевидных причин небольшое увеличение концентрации С-РБ отражает субклиническое воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом. Поэтому опреде-

ление С-РБ с помощью высокочувствительных методов является информативным лабораторным тестом оценки развития и прогрессирования атеросклероза.

Одним из методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска кардиоваскулярных катастроф является ультразвуковая каротидная сонография, позволяющая оценить толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и выявить атеросклеротические бляшки [5,11,12]. Ныне установлено, что утолщение КИМ является субклиническим проявлением атеросклероза и предиктором инфаркта миокарда [5,12].

В доступной нам литературе мы встретили единичные публикации [2,3,5,6] о распространенности факторов риска, ассоциированных с развитием атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Методы исследования

Обследовано 38 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американского колледжа ревматологов [13], наблюдавшихся в клинике прופедвтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибн Сино (на базе кардиоревматологического отделения ГКБ №5, г. Душанбе) с 2005 по 2007 гг., в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст – 42 года). Среди обследованных больных было 28 женщин и 10 мужчин.

Активность РА оценивали по индексу DAS28 (Disease activity score). Большинство больных (32) были серопозитивны по ревматоидному фактору, имели высокую активность и вторую-третью рентгенологические стадии РА. Средняя продолжительность РА составила 8.2 ± 1.6 года. У 34-х обследованных имелись различные системные проявления РА - кожный васкулит, ревматоидные узлы (РУ), полиамиотрофия, субфебрильная лихорадка, аутоиммунная анемия, кардит, синдром Рейно.

Контрольную группу составили 38 здоровых человек (26 женщин и 12 мужчин), не имеющих ревматических заболеваний, средний возраст 53 года (34-56 лет).

У всех пациентов основной и контрольной групп анализировали традиционные факторы риска атеросклероза, такие как: наследственный анамнез по кардиоваскулярным заболеваниям (КВЗ) у ближайших родственников, увеличение индекса массы тела – ИМТ ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$), гиперлипидемия (отклонение от нормы уровней общего холестерина (ОХС) более 5.0 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) более 1.2 ммоль/л), артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) устанавливали по наличию инфаркта миокарда в анамнезе или на основании типичной клинической картины стенокардии и положительных результатов нагрузочных тестов. У больных ревматоидным артритом оценивали специфические (связанные с заболеванием) факторы риска атеросклероза: длительность течения и активность воспалительного процесса, наличие системных проявлений, терапия глюкокортикоидами (ГК) – длительность приема и кумулятивную дозу.

С целью выявления субклинических форм атеросклероза проводили ультразвуковое сканирование сонных артерий с использованием линейного датчика с частотой излучения 7.0 МГц с измерением толщины комплекса интима-медиа в трех точках и вычислением среднего значения комплекса интима-медиа. Концентрацию С-РБ определяли высокочувствительным методом латекс-агглютинации согласно инструкции фирмы – изготовителя («Ольвекс диагностика», 193029, РФ, Санкт-Петербург) [6].

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вычисления t-критерия Стьюдента и корреляционным анализом.

Результаты и обсуждение

Спектр и частота традиционных факторов риска и клинических проявлений атеросклероза у больных с РА и в контрольной группе представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика традиционных факторов риска и частоты встречаемости атеросклероза у больных ревматоидным артритом и в контрольной группе

Показатель	Больные РА (n = 38)	Контроль (n = 40)
Возраст, годы	42 (20-56)	53 (33-60)**
Гиперлипидемия:		
ОХС, ммоль/л	6.8 (4.4 – 7.6)	4.5 (3.8 -5.4)*
ТГ, ммоль/л	1.58 (1.06 – 2.08)	0.48 (0.34 – 0. 42)*
Частота АГ, %	46	22**
Процент случаев:		
отягощенной наследственности по КВЗ	28	16
курения	9	12
сахарного диабета	1	2
ИМТ 25 кг/м ²	13	18
наличие 2 традиционных ФР и более	55	60
Кардиоваскулярные нарушения, n %:		
стенокардия	8/21	1/2.5
ИМ	4/10	0
инсульт	2/5	0
любые из вышеперечисленных	10/26	1/2.5**

Примечание: * – ** - различия статистически достоверны (P<0.05 – 0.001).

Следует отметить, что больные с РА по сравнению с контрольной группой были моложе (42 и 53 года соответственно; P<0.001). Однако, несмотря на это, у больных в основной группе чаще выявлялась АГ (46 и 22% соответственно; P<0.05), имели место более высокий уровень ТГ (1.58 и 0.48 ммоль/л соответственно; P<0.01), ОХС (6.8 и 4.5 ммоль/л соответственно; P<0.05) и увеличение толщины КИМ (0.92 ± 0.12 и 0.61 ± 0.08 мм соответственно; P<0.05). Частота других кардиоваскулярных факторов риска у больных РА и лиц контрольной группы не различались. В то же время частота кардиоваскулярных заболеваний (стено-

кардия, инфаркт миокарда, инсульт) была достоверно более высокой у больных РА, чем в контрольной группе (26 и 2.5% соответственно; $P < 0.01$).

В целом, в группе больных РА средний уровень С-РБ составил 12.4 ± 2.6 мг/л и был достоверно выше, чем в контроле ($P < 0.001$). Нами установлена положительная корреляция между концентрацией С-РБ и активностью болезни по индексу DAS28 ($r = 0.3$; $P < 0.001$), величиной СОЭ ($r = 0.4$; $P < 0.001$), уровнем ОХС ($r = 0.2$; $P < 0.05$) и значением КИМ ($r = 0.2$; $P < 0.05$). В контрольной группе корреляция между уровнями С-РБ и традиционными факторами риска, клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний и толщиной комплекса интима-медиа не выявлена ($P > 0.05$ во всех случаях).

Характеристика 10 больных РА, у которых имелись клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт – у 1, стенокардия – у 8, из них у 3 развился инфаркт миокарда), представлена в табл.2. Особенностью данной группы больных являются более молодой возраст (в среднем 42 года), большая длительность болезни (> 10 лет), наличие системных проявлений РА (аутоиммунная анемия, полиамиотрофия, гепатоспленомегалия, синдром Рейно, лихорадка, серозиты, депрессия, ревматоидный васкулит), высокая частота АГ (75%) и гиперлипидемии (88%), максимальное увеличение толщины КИМ (более 1 мм), а также высокий риск развития сосудистых катастроф в ближайшие 10 лет. Все пациенты длительно получали преднизолон в больших кумулятивных дозах.

По данным литературы, при РА частота ишемической болезни сердца колеблется в пределах от 10 до 27% [5,14]. По нашим данным, несмотря на относительно молодой возраст обследованных больных (42 года), клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались у 10 (26%) пациентов. Есть основание считать, что патологические изменения в сердце встречаются чаще, чем предполагалось ранее. Это можно объяснить тем, что диагностируются в основном клинически выраженные формы, а у значительной части больных имеют место субклинические варианты. В этом мы убедились при изучении толщины комплекса интима-медиа у обследованных больных. У большинства пациентов (57%) нами установлено достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (0.92 ± 0.12 мм; $P < 0.001$), что согласуется с данными других исследователей [1,5,11].

С-РБ – основной острофазовый белок, уровень которого быстро и значительно повышается в сыворотке крови в ответ на инфекцию и повреждение тканей [8]. При использовании чувствительных методов определения С-РБ показана взаимосвязь его концентрации с сердечно-сосудистым риском в общей популяции [1,6]. Согласно нашим данным, уровень С-РБ был значительно более высоким у больных РА по сравнению с контролем.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что у больных РА уровень С-РБ в определенной степени ассоциируется с активностью болезни (DAS28), уровнем СОЭ, ОХС и значением комплекса интима-медиа, что определялось и другими ис-

следователями в общей популяции больных РА [3,5,6,9]. Можно полагать, что стойкое увеличение уровня С-РБ при ревматоидном артрите является лабораторным маркером увеличения риска атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений.

Таблица 2

Характеристика больных с ревматоидным артритом, имеющих клинические проявления кардиоваскулярной патологии, n=10

Показатель	Значение показателя
Возраст, годы	42 (32-56)
Длительность болезни, мес.	120 (3-190)
Активность болезни по индексу DAS28, баллы	5.2 (3.3 - 7)
Системные проявления, n/%:	
- РУ	19/50
- аутоиммунная анемия	34/90
- ревматоидный васкулит	6/16
- лихорадка	12/32
- полиамиотрофия	32/83
- серозиты	2/5
Терапия глюкокортикоидами:	
- длительность приема, мес.	66 (24-96)
- кумулятивная доза, г	38.6 (24.6-54.4)
Традиционные факторы риска, n /%:	
- АГ	8/88
- гиперлипидемия	7/70
Толщина КИМ (КИМ > 0.9 мм), n/%	10/100

Таджикский государственный медицинский
университет им.Абуали ибн Сино

Поступило 05.02.2008 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Н.М. Кардиология. – М., 2006, 568 с.
2. Насонов Е.Л. – Терапевтический архив, 2004, №5, с.5-7.
3. Насонов Е.Л. –Терапевтический архив, 2002, №5, с.80-85.
4. Каратеев Д.Е., Иванова М.М., Балабанова Р.М., Акимова Т.Ф. – Научно-практическая ревматология, 2003, №3, с.28-30.
5. Мясоедов Е.Е., Мясоедова С.Е., Омеляненко М.Г., Обжерина С.В. – Научно-практическая ревматология, 2007, №3, с. 15-20.
6. Казначеев Л.Н., Перова Н.В., Александрова Е.Н. и др. – Клиническая медицина, 2001, №4, с. 48-51.
7. Ребров А.П., Иванова О.В. – Терапевтический архив, 2004, №5, с.79-85.
8. Pham T., Gossec L., Constantin A. et al. – Rheumatology (Oxford), 2001, v. 40, p. 1211-1220.
9. Шостак Н.А., Махныр Е.Ф., Голоухова Л.М. – Фарматека, 2005, №8, с. 50-53.
10. Ross R. – N.Engl.J.Med., 1999, v. 340, p.115-126.
11. Чураков О.Ю. – Научно-практическая ревматология, 2004, №2, с. 145.

12. Шидловская О.В., Мазуров В.И., Якушева В.А. – Научно-практическая ревматология, 2004, №2, с.146.
13. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. – Arthritis Rheum., 1988, v. 31, p.315-324.
14. Сатыбалдиев А.М. – Научно-практическая ревматология, 2004, №2, с.85.

Ё.У.Саидов

**АҲАМИЯТИ БОЛИНИИ ОМИЛҶОИ ЭҲТИМОЛИ ВА САФЕДАИ
РЕАКТИВИИ – С ДАР ИНКИШОФИ АТЕРОСКЛЕРОЗ БАРОИ БЕМОРОНИ
ГИРИФТОРИ ПОЛИАРТРИТИ ТАРБОДМОНАНД**

Дар мақолаи мазкур, оиди натиҷаҳои омӯзиш ва таҳқиқоти зухуротҳои болинию зерболинию атеросклероз, аҳамияти омилҳои эҳтимолии классики ва иловагии рушди атеросклероз, сафедаи реактиви – С дар 38 бемори мубталои полиартрити тарбодмонанд (ПТ) буда, сухан ронда мешавад. Исбот шудааст, ки дар инкишофи атеросклероз ҳамзамон бо омилҳои классикии эҳтимоли, як қатор омилҳои иловагии тавлидотан бо раванди патологӣ ПТ васл буда, низ нақши муайянеро мебозанд.

Yo.U.Saidov

**THE CLINICAL ROLE OF RISK FACTORS AND C-REACTIVE PROTEIN IN
THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN THE PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS**

In this work is shown analyze the frequency of clinical and sub clinical atherosclerotic manifestations, the prevalence of conventional risk factors, and C-reactive protein (CRP) level at 38 patients with rheumatoid arthritis (RA). RA patients developed cardiovascular diseases, as had higher levels of CRP and triglycerides, and total cholesterol. There was a positive correlation between of CRP and an increase in the thickness of intima-media complex value.