

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ КАК ФАКТОР РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»*

Резюме. Обследовано 70 больных ревматоидным артритом (РА) и 29 здоровых лиц, не имеющих клинических проявлений атеросклероза и факторов риска его возникновения. Выполнено ультразвуковое исследование артериальных сосудов с проведением пробы реактивной гиперемии, измерением толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и расчетом суммарной площади поражения атеросклеротическими бляшками. Установлено, что РА сопровождается функциональными и органическими изменениями артериальных сосудов. Эти изменения коррелируют с возрастом больных, длительностью РА, суставным индексом Ричи, уровнем С-реактивного протеина, проатерогенными изменениями липидного спектра. Кроме того, у больных РА были выявлены атеросклеротические бляшки. Суммарная площадь атеросклеротического поражения ассоциируется с ревматоидным фактором и уровнем СРП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз.

Abstract. Were studied 70 patient with rheumatoid arthritis (RA) and 29 healthy subjects without clinical manifestation of the atherosclerosis or it risk factors. All patients underwent ultrasonic investigation of the arterial vassal with the reactive hyperemia test, measurement of the intima-media thickness (IMT) carotids and sizing up of the total area of atherosclerotic plaques lesion. It has been determined, that RA is accompanied by functional and organic atherosclerotic changes of arterial vessels. This signs of atherosclerosis in RA positively correlate with the age, duration of disease, Ritchie index, C-reactive protein level, proatherogenic changes in lipid profile. In patients with RA were detected atherosclerotic plaques. The total area of atherosclerotic plaques lesion is associated with rheumatoid factor and C-reactive protein level.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г. Витебск, п-т Строителей, д.12/1, кв. 92., моб. 8-033-675-48-72. – Пальгуева А.Ю.

Ревматоидный артрит (РА) является не только одним из самых распространенных ревматологических заболеваний, но и крайне важным в социально-экономическом плане из-за частого развития стойкой нетрудоспособности, а также преждевременной смертности [1]. Главной причиной сокращения продолжительности жизни при РА служат такие осложнения атеросклероза как инсульт и инфаркт миокарда [2, 3].

Наиболее ранние, предшествующие структурным изменениям сосудов, признаки атеросклероза ассоциируются с дисфункцией эндотелия. Оценить функциональное состояние эндотелия можно путем измерения поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД ПА) при восстановлении кровотока в артерии после ее кратковременного пережатия [4]. Было показано наличие взаимосвязи между изменениями эндотелиальной функции плечевой артерии и атеросклерозом коронарных артерий [5].

С середины 80-х годов XX века для оценки атеросклеротических изменений сосудов используется определение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового метода. Состояние стенки каротид репрезентирует не только местные изменения, но также служит маркером распространенности атеросклероза и тесно ассоциируется с риском развития инсульта [6, 7]. В работе Matthews et al. было показано, что у пациентов с ТИМ более 0,77 мм выявляется хотя бы одна атеросклеротическая бляшка [8]. В свою очередь, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях служит предиктором инфаркта миокарда [9]. Более того, пациенты верхней квартили площади продольного сечения атеросклеротических бляшек имеют более чем трехкратное увеличение риска развития инсульта и фатального инфаркта миокарда по сравнению с группой нижней квартили. Таким образом, раннее выявление атеросклеротических изменений артерий имеет важнейшее значение для предупреждения развития угрожающих жизни осложнений, что становится еще более актуальным у больных РА в свете последних данных о проатерогенном влиянии данного заболевания.

Целью исследования являлось изучение субклинических атеросклеротических изменений артерий (ПЗВД ПА, ТИМ, площадь атеросклеротических бляшек) у больных РА во взаимосвязи с клиническими особенностями течения суставной патологии, активностью воспалительного процесса, показателями липидного обмена и в отсутствие классических факторов риска развития атеросклероза.

Методы

В исследование были включены лица, не имеющие клинических проявлений атеросклеротической болезни и у которых отсутствовали такие факторы риска преждевременного развития атеросклероза как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, избыточная масса тела, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Обследовано 70 больных РА и 29 здоровых лиц, вошедших в контрольную группу.

Диагноз РА устанавливался в соответствии с модифицированными критериями ACR [10]. Среди обследованных 65 (92,9%) женщин и 5 (7,1%) мужчин с длительностью заболевания $8,1 \pm 5,5$ лет. Средний возраст больных РА составил $38,4 \pm 7,6$ лет. Индекс массы тела – $23,6 \pm 3,1$. Серопозитивный вариант РА был у 48 (68,5%), серонегативный – 22 (31,5%), активность воспалительного процесса I степени – 7 (10%), II – 44 (62,9%), III – 19 (27,1%) больных. Рентгенологически определяемая II стадия поражения суставов установлена в 31 (44,3%), III – в 25 (35,7%), IV – в 14 (20%) случаях. Первую степень функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата имели 28 (40%), II – 40 (57,1%), III – 2 (2,9%) человек. Системные проявления (ревматоидные узелки, амиотрофия) присутствовали в 7 (10%) случаях. Оценку суставного поражения проводили с помощью индекса Ричи, среднее значение – $12,7 \pm 6,4$. Пациентам предлагалось дать общую оценку состояния своего здоровья и выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которые составили $42,8 \pm 18,8$ и $58 \pm 13,3$, соответственно.

Определялись количественное содержание С-реактивного протеина (СРП), показатели липидного обмена (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ)) с использованием наборов фирмы «Сормау» (Польша), а так же рассчитывался индекс атерогенности (ИА). Выполнялась ультразвуковая двумерная эхография артерий в серой шкале с использованием ультразвукового аппарата «Сономед-400С» (Россия) с частотой излучения датчика 6,0-9,0 МГц. Функциональное состояние эндотелия оценивалась путем измерения ПЗВД ПА. Сопоставление ТИМ между исследуемыми группами проводилась по результатам ее оценки в сонных артериях. Для количественной оценки распространенности очагового атеросклеротического поражения артерий вычислялась суммарная площадь оснований атероматозных бляшек, выявленных во всех доступных надежной ультразвуковой визуализации артериальных сосудах (абдоминальный отдел брюшной аорты, подвздошные, бедренные, подколенные артерии, верхняя брыжеечная артерия, чревный ствол и его основные ветви – общая печеночная, селезеночная и левая желудочная артерии, а также плечевые, общие сонные и экстракраниальные отделы наружной и внутренней сонных артерий). Расчет площади основания каждой выявленной бляшки выполняли по разработанной нами методике. Исходными данными являлись: длина атеросклеротической бляшки, диаметр сосуда, длина соответствующей хорды (рис. 1).

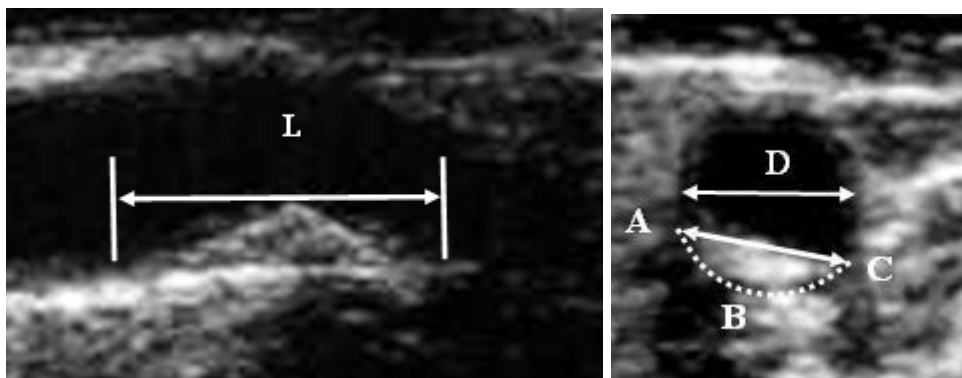


Рис. 1. Определение размеров атероматозной бляшки в сонной артерии ультразвуковым методом

На продольном (а) и поперечном (б) сечении исследуемой артерии представлена атероматозная бляшка, выступающая в просвет сосуда. L – длина бляшки, ABC – дуга, ограничивающая основание бляшки, AC хорда соответствующая дуге ABC, D – диаметр сосуда.

Использовалась формула расчета площади эллипса с дугообразной поверхностью. Так как поперечное сечение сосуда представляет собой окружность, ширина бляшки вычислялась по дуге, ограничивающей сектор, в котором она расположена. Длина дуги рассчитывалась альтернативным методом по соответствующей ей хорде. Формула расчета площади имеет вид:

$$S = \pi \times L/2 \times (2^t R \sqrt{2 - \sqrt{2 + \sqrt{4 - (\frac{A}{R})^2}}})/2$$

где S – площадь, π – число пи, L – длина атеросклеротической бляшки, t – число равных отрезков на которые делится дуга ABC, R – радиус сосуда, A – длина хорды AC. Математические вычисления проводятся с помощью пакета программы EXEL.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программами из пакета STATISTICA 6.0. Использовались методы описательной статистики, включающие оценку средних величин, стандартного отклонения ($M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – стандартное отклонение). Влияние нескольких факторов на зависимую переменную анализировалась с помощью метода множественной регрессии. Исследование связанных событий выполнялось путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки достоверности использовался U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности превышающей 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У 42 (60%) больных РА отмечалось снижение ПЗВД ПА. Реакция на гиперемию в группе РА составила $8,2 \pm 2,3\%$, что достоверно ($p < 0,001$) меньше, чем в КГ, где ПЗВД оказалась $11,7 \pm 1,5$. ТИМ при РА так же достоверно ($p < 0,001$) отличалась в сторону увеличения от результатов, полученных у здоровых лиц, $0,8 \pm 0,14$ мм и $0,63 \pm 0,05$ мм соответственно. Наличие эндотелиальной дисфункции при РА сочеталось с изменениями ТИМ сонных артерий ($r = -0,69$; $p < 0,001$).

Проведен корреляционный анализ изменения ПЗВД ПА, ТИМ и некоторых клиничко-лабораторных показателей (табл. 1).

Таблица 1

Показатели корреляции ПЗВД ПА, ТИМ и некоторых клиничко-лабораторных показателей при РА

Показатель	ПЗВД ПА	ТИМ
Возраст	– 0,5 **	0,76 **
Длительность РА	– 0,7 **	0,57 **
Индекс Ричи	– 0,48 **	0,36 *
Общая оценка состояния здоровья пациентом (по ВАШ)	– 0,2	0,3 *
Болевой синдром (по ВАШ)	– 0,02	0,09
Ревматоидный фактор (в подгруппе с серопозитивным вариантом РА)	0,25	– 0,04
СОЭ	– 0,003	– 0,001
СРП	– 0,55 **	0,77 **
ОХС	– 0,34 *	0,32 *
ХС ЛПВП	0,44 **	– 0,52 **
ХС ЛПНП	– 0,36 *	0,36 *
ТГ	– 0,09	0,07
ИА	– 0,45 **	0,47 **

* Уровень значимости $p < 0,05$. ** Уровень значимости $p < 0,001$.

Был применен метод множественной регрессии для определения влияния различных факторов на изменение ПЗВД ПА и ТИМ в группе РА. Полученные при этом коэффициенты показывают влияние каждого предиктора на зависимую переменную. В качестве независимых переменных были выбраны возраст, длительность РА, уровень СРП и суставной индекс Ричи (табл. 2).

Множественная регрессия: оценка вклада различных факторов в изменение ПЗВД ПА и ТИМ сонных артерий

а) Модель

Модель	R	R Square	Adjusted R Square	Standard error of estimate
1) ПЗВД ПА	0,79	0,62	0,59	1,5
2) ТИМ сонных артерий	0,9	0,8	0,79	0,62

б) Коэффициенты

Признак	Beta/Std. Err.		B/Std. Err.		p	
	ПЗВД ПА	ТИМ	ПЗВД ПА	ТИМ	ПЗВД ПА	ТИМ
Константа			14,9/0,97	0,3/0,04	p < 0,001	p < 0,001
Возраст	— 0,33/0,08	0,52/0,06	— 0,1/0,03	0,009/0,001	p < 0,001	p < 0,001
Длительность заболевания	— 0,43/0,09	0,26/0,06	— 0,19/0,04	0,007/0,002	p < 0,001	p < 0,001
СРП	— 0,15/0,09	0,34/0,07	— 0,06/0,04	0,008/0,002	p > 0,05	p < 0,001
Индекс Ричи	— 0,2/0,08	0,09/0,06	— 0,07/0,03	0,002/0,001	p < 0,05	p > 0,05

Количественным показателем адекватности множественной регрессии служит коэффициент детерминации R Square, который показывает долю дисперсии, объясняемой данной моделью в общей дисперсии. В нашем исследовании коэффициент детерминации для ПЗВД ПА равен 0,62, для ТИМ – 0,8, то есть учтенные в модели факторные признаки объясняют результативный признак соответственно на 62% и 80%. Скорректированные коэффициенты Adjusted R Square равны 0,59 и 0,79 свидетельствует о хороших объясняющих свойствах модели.

Атеросклеротические бляшки были обнаружены у 17 (27,2%) человек с РА. Среднее значение общей площади составило $90 \pm 30,7 \text{ мм}^2$. ПЗВД ПА и ТИМ у этих больных достоверно ($p < 0,001$) отличались от таковых в подгруппе без атеросклеротических бляшек (ПЗВД ПА $6,3 \pm 1,3\%$, ТИМ $0,96 \pm 0,08 \text{ мм}$ и ПЗВД ПА $8,9 \pm 2,2\%$, ТИМ $0,74 \pm 0,1 \text{ мм}$, соответственно). Проведен анализ взаимосвязи наличия атеросклеротических бляшек с анамнестическими данными. При РА с системными проявлениями атеросклеротические бляшки выявлялись чаще, чем в подгруппе без таковых (соответственно 83% и 21%). У 94,7% имел место серопозитивный вариант заболевания. Больные РА, в сосудах которых

регистрировались атеросклеротические бляшки, относились к более старшей возрастной группе, чем лица без очаговых изменений ($45 \pm 3,6$ лет против $36 \pm 7,3$ лет; $p < 0,001$), имели достоверно большую продолжительность заболевания ($13,7 \pm 5$ лет против $6,1 \pm 4,1$ лет; $p < 0,001$), а так же характеризовались высокими значениями суставного индекса Ричи ($16,2 \pm 5,6$ против $11,5 \pm 6,3$; $p < 0,05$). Кроме того, у лиц с очаговым атеросклерозом уровни СРП достоверно ($p < 0,001$) превышали таковые в подгруппе без атеросклеротических бляшек ($12,8 \pm 5,8$ мг/л и $6,4 \pm 4,04$ мг/л, соответственно). В то же время эти подгруппы достоверно ($p > 0,05$) не различались между собой по показателям липидного обмена, значениям СОЭ. Что свидетельствует о том, что нарушения липидного спектра не имеют главной роли в процессе атерогенеза при РА. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи между суммарной площадью атероматозного поражения и ревматоидным фактором ($r = 0,45$; $p < 0,05$), уровнем СРП ($r = 0,5$; $p < 0,05$).

Таким образом, при РА выявлены признаки преждевременного развития атеросклеротической болезни. Наиболее ранние изменения артерий – снижение ПЗВД ПА и увеличение ТИМ – ассоциировались с длительностью заболевания, распространенностью суставного поражения, уровнем СРП, а так же с проатерогенными изменениями липидного обмена. Была получена достоверная взаимосвязь между ТИМ и общей оценкой состояния здоровья больным по шкале ВАШ, отражающей все аспекты негативного влияния РА, в том числе интенсивность артралгий, возможность самообслуживания. Обращает на себя внимание тот факт, что не была выявлена корреляционная зависимость между СОЭ и изменениями сосудов атеросклеротического характера, хотя по данным других авторов СОЭ тесно сцеплена с ТИМ [11]. В некоторых исследованиях так же не было обнаружено связи между активностью РА и развитием инфаркта миокарда, что свидетельствует о первостепенной роли длительного системного воспаления, а не активности заболевания на момент исследования [12]. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что у больных РА с возрастом и по мере увеличения продолжительность заболевания происходит нарастание атеросклеротических изменений артерий. Предиктором увеличения ТИМ служит уровень СРП, в то же время уменьшение ПЗВД ПА происходит при нарастании суставного индекса Ричи.

Тесная ассоциация РА и атеросклероза может быть объяснена сходной иммунологической ситуации в основе этих заболеваний. В первую очередь это преобладание CD4+ Т-лимфоцитарной реакции в патогенезе обоих состояний [13]. CD4+ Т-лимфоциты, относящиеся к Т-хелперам 1-го типа вместе с активированными клетками моноцитарной линии являются основным источником важнейших провоспалительных и проатерогенных медиаторов – ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6 [14]. ФНО- α один из центральных цитокинов в патогенезе РА, с ним связана деградация хрящевой и костной ткани, активация синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, развитие васкулита [14]. Влияние ФНО- α на атерогенез обусловлено его способностью вызывать дисфункцию эндотелия, а так же приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки [15]. В результате применение моноклональных антител к ФНО- α у больных РА наблюдалось

улучшении показателей ЭЗВД ПА [16]. Проапоптозные эффекты ФНО- α могут быть одной из причин уменьшения количества эндотелиальных прогениторных клеток, усугубляющего атерогенез при РА [17].

Заключение

1. РА характеризуется ранним возникновением атеросклеротических изменений артериальных сосудов, в отсутствие классических факторов риска атеросклероза.

2. Изменение ПЗВД ПА и ТИМ сонных артерий коррелируют с возрастом больных, длительностью суставной патологии, индексом Ричи, уровнем СРП и проатерогенными изменениями сыворотки крови. Увеличение ТИМ также ассоциируется с негативной общей оценкой состояния своего здоровья больным по ВАШ.

3. Наибольший вклад в проатерогенные изменения сосудов при РА вносят возраст больных и длительность анамнеза заболевания. Кроме того, предиктором снижения ПЗВД ПА является выраженный суставной синдром, а нарастания ТИМ – уровень СРП.

4. Для РА характерна высокая суммарная площадь поражения артериального русла атеросклеротическими бляшками, которые выявлялись в старшей возрастной группе, при длительном течении РА с выраженным суставным поражением и высокими уровнями СРП. В подгруппе с атеросклеротическими бляшками чаще встречались системные проявления заболевания. Суммарная площадь очагов атероматоза ассоциируется с ревматоидным фактором и уровнем СРП.

Литература

1. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение) / В. И. Мазуров [и др.]. – СПб.: МедМассМедиа, 2000.
2. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis / N. Goodson // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 115-120.
3. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis not explained by traditional cardiovascular risk factors / I. D. Rincon [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2737-2748.
4. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. Celermajer [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
5. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease / Z. Jambrik [et al.] // *American Heart Journal.* – 2004. – Vol. 148. – P. 684-689.
6. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study / S. Hank Juo [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2243-2247.
7. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype / D. G. Grosset [et al.] // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – P. 382-384.
8. Stress-Induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis / K. A. Matthews [et al.] // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 1525-1530.
9. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation / J. Davis Spence // *Nature Clinical Practice Neurology.* – 2006. – Vol. 2. – P. 611-619.
10. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1988. – P. 315-324.
11. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis / B. J. Radovits [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1-15.
12. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis is not associated with disease activity / I. A. Pereira [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 364.
13. Cardiovascular Manifestations of Rheumatologic Diseases / M.J. Roman // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 2346-2355.
14. Smolen, J. S. Pro – inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects / J. S. Smolen // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 239-248.
15. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / M. J. Kaplan // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 289-297.
16. Antitumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2184-2187.
17. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis / J. Grisar [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 204-211.