

Ревматоидный артрит: связь высокой активности болезни с неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска

Д.А.Аничков¹, В.Т.Тимофеев², Е.В.Царева¹, А.А.Платонова¹

¹Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак);

²Российский государственный медицинский университет, ПНИЛ патологии сердечно-сосудистой системы, Москва (зав. лабораторией – проф. С.Д.Михайлова)

У больных ревматоидным артритом (РА) наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них. Основные факторы, определяющие неблагоприятный прогноз в отношении ССЗ у больных РА – серопозитивность по ревматоидному фактору, внесуставные проявления и высокая активность заболевания. По литературным данным и результатам собственных исследований авторов, маркеры доклинического атеросклероза также тесно связаны с активностью РА. Учитывая представленные данные, можно сделать вывод, что своевременное назначение терапии имеет большое значение для снижения сердечно-сосудистого риска у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; воспалительная активность; гипертрофия левого желудочка; вариабельность сердечного ритма; синдром обструктивного апноэ во сне

Rheumatoid arthritis: a relationship of high disease activity and unfavorable cardiovascular risk profile

D.A.Anichkov¹, V.T.Timofeev², E.V.Tsareva¹, A.A.Platonova¹

¹Russian State Medical University, Department of Facultative Therapy named after Acad. A.I. Nesterov of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. N.A.Shostak);

²Russian State Medical University, Scientific Research Laboratory of Cardiovascular System Pathology, Moscow (Head of the Laboratory – Prof. S.D.Mikhaylova)

The increased cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis (RA) patients is observed. Main factors of unfavorable cardiovascular prognosis in RA include seropositivity for rheumatoid factor, extra-articular manifestations and high disease activity. According to current literature and authors' investigations, markers of subclinical atherosclerosis also closely correlated with RA activity. Taking into account presented data, it may be concluded that timely treatment can reduce cardiovascular risk in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; cardiovascular diseases; inflammatory activity; left ventricular hypertrophy; heart rate variability; obstructive sleep apnea syndrome

Несмотря на увеличение продолжительности жизни в общей популяции, у больных ревматоидным артритом (РА) наблюдается рост смертности в течение последних десятилетий. По данным исследователей из Рочестера (клиника Мейо), увеличивается разрыв между наблюдаемой и ожидаемой продолжительностью жизни больных РА, обусловленный сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1].

Какие же факторы определяют неблагоприятный прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий у больных РА? Как было показано в эпидемиологических исследованиях [2–6], больные с серопозитивным ревматоидным артритом, имеющие внесуставные проявления и высокую воспалительную активность заболевания, наиболее склонны к ССЗ. Инфаркт миокарда – частая причина смерти у больных РА – в большом числе случаев протекает в безболевой, малосимптомной форме. Не менее важными являются данные о высокой частоте внезапной сердечной смерти у больных ревматоидным артритом [7].

Представленные факты свидетельствуют о необходимости тщательной оценки сердечно-сосудистого риска у больных РА. В соответствии с современными клиническими рекомендациями необходима оценка суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний с применением

Для корреспонденции:

Аничков Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (495) 236-9920
e-mail: anitchkov@yandex.ru

Статья поступила 04.05.2009 г., принята к печати 10.06.2009 г.

Таблица 1. Суррогатные маркеры доклинического атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний

Функциональные маркеры	Дисфункция эндотелия (эндотелийзависимая вазодилатация) АД (традиционные измерения, суточное мониторирование АД) Жесткость артериальной стенки (скорость пульсовой волны, индекс аугментации)
Структурные маркеры	Толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий Гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ) КТ коронарных артерий (оценка кальциноза)

Таблица 2. Пульсовое АД и наличие внесуставных проявлений у больных РА (собственные данные)

Пульсовое АД (среднее), мм рт.ст.	Внесуставные проявления (n = 40) есть (n = 16) нет (n = 24)	p
Сутки	50 (47; 55) 45 (42; 52)	0,013
День	51 (49; 56) 45 (41; 50)	0,001
Ночь	52 (46; 58) 45 (40; 51)	0,008

Данные представлены как медиана и квартили.

шкалы SCORE [8]. Для определения риска используют следующие факторы: пол, возраст, курение, систолическое АД и общий ХС. Высоким считается риск фатального события 5% и более в течение ближайших 10 лет.

К сожалению, применение данной шкалы у больных РА может привести к недооценке риска – у подавляющего большинства больных (как правило, женщин молодого и среднего возраста) суммарный риск окажется низким. Например, у некурящей женщины 59 лет, страдающей РА, АД при измерении врачом – 140/85 мм рт.ст., уровень общего ХС 5,1 ммоль/л. При оценке по SCORE риск составляет 2%. В то же время у больной отмечается 16 припухших суставов, серопозитивность по ревматоидному фактору, СОЭ 75 мм/ч, СРБ 54 мг/л. Действительно ли у нее имеется низкий риск фатального СС события? Реальный риск ССЗ в этом случае может превышать 5%. Активное выявление дополнительных факторов риска (семейного анамнеза ССЗ, наличия абдоминального ожирения, уровня триглицеридов и ХС липопротеидов высокой плотности, нарушения толерантности к глюкозе) несколько улучшает ситуацию. Однако основное значение для пациентов с РА имеет выявление признаков доклинического атеросклероза.

Применяемые в настоящее время маркеры атеросклероза принято разделять на функциональные и структурные (табл. 1). Наиболее изученными и имеющими доказанное прогностическое значение в общей популяции являются АД, толщина комплекса интима-медиа и гипертрофия левого желудочка. Кроме того, эти маркеры доступны в повседневной клинической практике [9, 10].

Эндотелиальная дисфункция – наиболее раннее проявление атеросклероза – активно изучается в настоящее время. У 128 больных РА выявлена взаимосвязь дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла и высокого уровня С-реактивного белка, причем эта взаимосвязь оказалась независимой от традиционных факторов риска [11].

Еще один функциональный маркер атеросклероза – артериальное давление (АД), прежде всего, пульсовое. Пульсовое АД по данным суточного мониторирования – независимый предиктор фатальных форм ишемической болезни сердца [12, 13]. Кроме того, среднесуточное пульсовое АД –

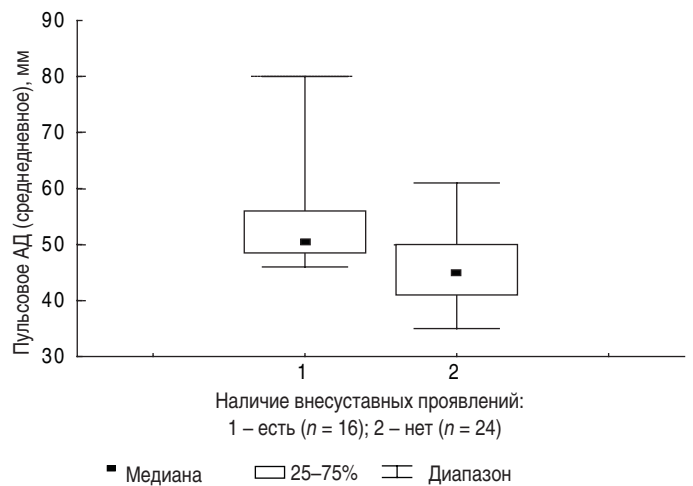


Рис. 1. Среднедневное пульсовое АД и наличие внесуставных проявлений у больных РА (n = 40; собственные данные).

косвенный маркер жесткости артериальной стенки, что подтверждено в специально проведенном исследовании [14].

По нашим собственным данным (табл. 2), у больных РА пульсовое АД по данным суточного мониторирования существенно выше при наличии внесуставных проявлений. Ранее было показано, что повышение среднесуточного пульсового АД > 53 мм рт.ст. – маркер высокого риска [15].

Особенно выраженные различия наблюдаются в отношении среднедневного пульсового артериального давления (рис. 1).

Структурные маркеры атеросклероза у больных РА также связаны с воспалительной активностью заболевания. Как было продемонстрировано в двух исследованиях, наблюдающееся уже при раннем РА увеличение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий четко связано с уровнем С-реактивного белка, что подтверждено многофакторным анализом [16, 17]. Другой структурный маркер атеросклероза – гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ > 95 г/м²) выявляется, по нашим данным, у 20 из 77 больных РА (26% случаев). Наблюдается корреляция ИММЛЖ с СОЭ ($r = 0,27$; $p = 0,019$). ИММЛЖ выше у больных с внесуставными проявлениями (94 ± 15 г/м² против 83 ± 16 г/м²; $p = 0,008$).

Высокая частота внезапной сердечной смерти при РА определяет необходимость оценки риска этого осложнения. Основные маркеры риска внезапной смерти, согласно современным рекомендациям [18], представлены в табл. 3.

При сохраненной фракции выброса у большинства пациентов с доклиническими стадиями ССЗ и очевидными ограничениями в применении нагрузочных тестов при РА наи-

Таблица 3. Маркеры внезапной сердечно-сосудистой смерти (адаптировано из АНА/ACCF/HRS Scientific Statement, 2008)

Метод оценки	Маркер
ЭхоКГ	Фракция выброса ЛЖ
ЭКГ покоя	Длительность QRS QT интервал и дисперсия QT Сигнал-усредненная ЭКГ
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Вариабельность сердечного ритма (краткосрочная) Желудочковые экстрасистолы и желудочковая тахикардия Вариабельность сердечного ритма (24 ч)
Нагрузочные тесты	Турбулентность сердечного ритма Толерантность к нагрузке, восстановление ЧСС и др.
Оценка барорефлекса	Чувствительность барорефлекса

Таблица 4. Независимые предикторы ВСП (SDNN) по данным многофакторного анализа у больных РА ($n = 23$)

Переменные, включенные в анализ*	Независимые предикторы	Парциальный коэффициент корреляции	p
Число припухших суставов	Число припухших суставов	-0,50	0,034
Общее состояние здоровья по ВАШ, мм	Курение	-0,51	0,023
Длительность РА, лет	Курение	-0,53	0,017

* в дополнение к традиционным факторам риска ССЗ и применению преднизолона.

большее значение приобретает оценка электрокардиографических маркеров. К наиболее изученным относится вариабельность сердечного ритма (ВСП) [19].

В немногочисленных исследованиях продемонстрировано снижение вариабельности сердечного ритма у больных ревматоидным артритом [20–22]. Нами обнаружена четкая взаимосвязь ВСП с воспалительной активностью РА и курением, подтвержденная многофакторным анализом [22] (табл. 4). Недавно американскими авторами показана возможность вариабельности сердечного ритма служить предиктором ответа на терапию блокаторами ФНО- α у больных ревматоидным артритом [23].

По данным проводимого в настоящее время на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РГМУ исследования, низкая ВСП ассоциируется с высокой воспалительной активностью РА (числом припухших суставов, индексами DAS и DAS28, СОЭ; r от -0,22 до -0,38; $p < 0,05$). Выявленные взаимосвязи наблюдаются как в условиях длительной (холтеровское мониторирование), так и краткосрочной (5 мин) регистрации ЭКГ. Наблюдалась статистически корреляция основного параметра вариабельности сердечного ритма (ВСП), стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов R–R (SDNN) и скорости оседания эритроцитов (рис. 2), что хорошо согласуется с данными проведенных ранее исследований.

Еще один фактор плохого прогноза в отношении сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции – синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), который является независимым предиктором артериальной гипертензии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

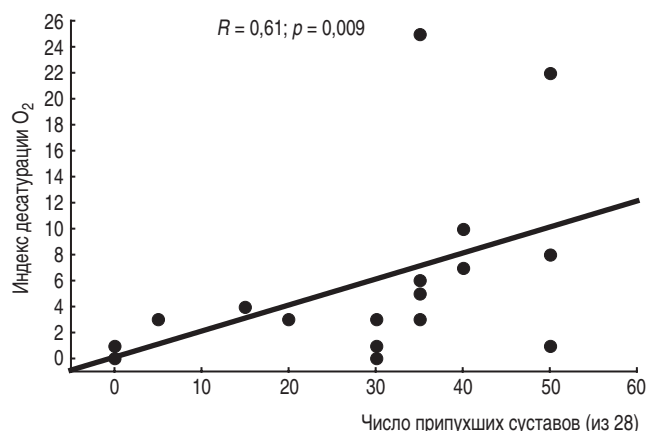


Рис. 3. Взаимосвязь индекса десатурации и числа припухших суставов у больных РА ($n = 18$; собственные данные). R – коэффициент корреляции Спирмена

Обнаружена также взаимосвязь обструктивного апноэ во сне и инсульта. Риск инфаркта миокарда и желудочковых аритмий повышен при наличии этого синдрома [24].

По данным двух исследований, проведенных в США и Японии, СОАС выявлен в 45% ($n = 80$) и в 53,1% ($n = 96$) случаев соответственно [25, 26]. По нашим предварительным данным, СОАС наблюдается у 14 из 25 больных РА (56%), что более чем в 2 раза превышает популяционную частоту – около 20% [24]. Индекс десатурации кислорода, один из основных параметров СОАС, тесно связан с числом припухших суставов у обследованных нами больных РА (рис. 3).

Суммируя представленные данные, нельзя не согласиться с мнением Sherine Gabriel, что модификация только традиционных сердечно-сосудистых факторов риска у больных РА не приведет к желаемому результату [1]. В то же время терапия РА, направленная на снижение воспалительной активности и контроль симптомов самого заболевания, может эффективно снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, как это было показано в случае метотрексата и блокаторов фактора некроза опухоли-альфа. Терапия метотрексатом приводит к существенному снижению летальности у больных РА, главным образом, за счет снижения смертности от ССЗ [27]. Терапия блокаторами ФНО- α (инфликсимабом или этанерцептом) снижает частоту сердечно-сосудистых событий у больных РА [28]. Изучено также влияние терапии РА на маркеры доклинического атеросклероза. Эзетимиб и симvastатин снижают активность заболевания и жесткость артериальной стенки, а также улучшают функцию эндотелия [29]. Инфликсимаб также снижает жесткость артериальной стенки у больных РА [30].

Насколько эффективно снижает сердечно-сосудистый риск ранняя терапия РА? В недавно опубликованном исследовании продемонстрировано улучшение липидного профиля и уменьшение толщины комплекса интима-медиа при назначении болезньюмодифицирующей терапии сразу после постановки диагноза РА [31]. При этом наблюдалось снижение активности заболевания.

Таким образом, наблюдается тесная взаимосвязь воспалительной активности РА и субклинического поражения сердечно-сосудистой системы, что подтверждается как литературными, так и нашими собственными данными. Своевременное назначение терапии имеет большое значения для снижения сердечно-сосудистого риска у больных РА.

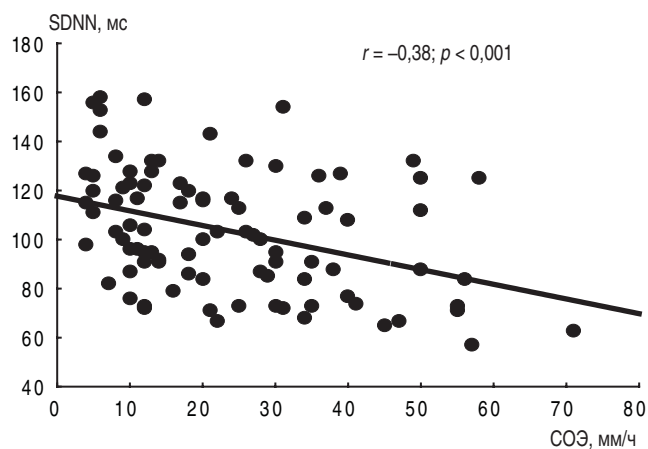


Рис. 2. Взаимосвязь ВСП и СОЭ у больных РА ($n = 90$; собственные данные).

r – коэффициент корреляции Пирсона

Литература

- Gabriel S. Heart disease in rheumatoid arthritis: changing the paradigm of systemic inflammatory disorders // *J. Rheumatol.* – 2007. – V.34. – №1. – P.220–223.
- Turesson C., McClelland R.L., Christianson T.J., Matteson E.L. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – V.66. – №1. – P.70–75.
- Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden // *J. Rheumatol.* – 1997. – V.24. – №3. – P.445–451.
- Jacobsson L.T., Turesson C., Hanson R.L. et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians // *Arthritis Rheum.* – 2001. – V.44. – P.1170–1176.
- Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – V.52. – №3. – P.722–732.
- Book C., Saxne T., Jacobsson L.T. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers // *J Rheumatol.* – 2005. V.32. – №3. – P.430–434.
- Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – V.52. – P.402–411.
- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // *Eur. Heart J.* – 2007. – V.28. – №19. – P.2375–2414.
- Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K., Jamerson K.A. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers // *Circulation.* – 2004. – V.109. – Suppl. IV. – P.31–46.
- Mancini G.B., Dahlöf B., Devereux R.B. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers // *Circulation.* – 2004. – V.109. – Suppl. IV. – P.22–30.
- Galaraga B., Khan F., Kumar P. et al. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis // *Rheumatol. (Oxford).* – 2008. – V.47. – P.1780–1784.
- de Simone G., Roman M.J., Alderman M.H. et al. Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease? // *Hypertension.* – 2005. – V.45. – №4. – P.575–579.
- Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension // *Circulation.* – 2001. – V.103. – №21. – P.2579–2584.
- Muxfeldt E.S., Fiszman R., Castelpoggi C.H., Salles G.F. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? // *Hypertens. Res.* – 2008. – V.31. – №4. – P.607–613.
- Verdecchia P. Reference values for ambulatory blood pressure and self-measured blood pressure based on prospective outcome data // *Blood Press Monit.* – 2001. – V.6. – №6. – P.323–327.
- Hannawi S., Haluska B., Marwick T.H., Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation // *Arthritis Res Ther.* – 2007. – V.9. – №6. – P.R116.
- Pahor A., Hojs R., Gorenjak M., Rozman B. Accelerated atherosclerosis in premenopausal female patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2006. – V.27. – №2. – P.119–123.
- Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation / Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V.52. – P.1179–1199.
- Kleiger R.E., Stein P.K., Bigger J.T. Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2005. – V.10. – P.88–101.
- Evrengül H., Dursunoglu D., Cobankara V. et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2004. – V.24. – №4. – P.198–202.
- Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В., Стрюк Р.И. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма // *Тер. арх.* – 2005. – №9. – С.77–80.
- Anichkov D.A., Shostak N.A., Ivanov D.S. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – V.61. – №5. – P.777–783.
- Holman A.J., Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis // *Auton. Neurosci.* – 2008. – V.143. – №1–2. – P.58–67.
- Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V.52. – P.686–717.
- Holman A.J., De Paso W.J. Prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in men with inflammatory arthritis [abstract] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V.50. – Suppl. – P.S385.
- Shimizu M., Tachibana N., Higasaka Y., Goto M. Obstructive sleep apnea in RA patients and effect of CPAP on RA activity [abstract] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – V.48. – Suppl. – P.S114.
- Choi H.K., Hernán M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study // *Lancet.* – 2002. – V.359. – P.1173–1177.
- Jacobsson L.T., Turesson C., Gülfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2005. – V.32. – №7. – P.1213–1218.
- Mäki-Petäjä K.M., Booth A.D., Hall F.C. et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – V.50. – №9. – P.852–858.
- Wong M., Oakley S.P., Young L. et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Oct. 17 [Epub ahead of print].
- Georgiadis A.N., Voulgari P.V., Argyropoulou M.I. et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients // *Semin Arthritis Rheum.* – 2008. – V.38. – №1. – P.13–19.

Информация об авторах:

Тимофеев Виталий Тимофеевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ПНИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета
 Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
 Телефон: (495) 236-9920
 E-mail: vtt3@yandex.ru

Царева Елена Викторовна, аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
 Адрес: 119049 Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
 Телефон (495) 236-9920
 E-mail: tsarevaelena@yandex.ru

Платонова Анастасия Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
 Адрес: 119049 Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
 Телефон: (495) 236-9920
 E-mail: anastasia_k25@mail.ru