

УДК 616.72-002.772

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТРАДИЦИОННЫХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫСОКОГО РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ

Отарова Жанна Залкуфовна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Елисеева Людмила Николаевна – д-р мед. наук,
профессор
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Ждмарова Ольга Ильинична – канд. мед. наук
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

В исследование включено 140 пациентов с достоверным ревматоидным артритом. Оценена взаимосвязь атеросклероза сонных артерий с традиционными факторами риска и обусловленными основным заболеванием.

На основании клинико-лабораторных критериев, учитывающих индивидуальные особенности течения заболевания, разработан способ определения высокого риска атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом. Это позволит формировать группы для обязательного ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий с целью ранней диагностики атеросклероза.

Ключевые слова: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

UDC 616.72-002.772

RELATIONSHIP OF TRADITIONAL AND SPECIFIC RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. DETERMINATION A HIGH RISK OF CAROTID ARTERIAL ATHEROSCLEROSIS.

Otarova Zhanna Zalkufovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Eliseeva Lyudmila Nikolaevna – MD,
professor
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Zhdamarova Olga Ilyinichna – MD
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

The study included 140 patients with reliable rheumatoid arthritis. The assessment of relationship between traditional and rheumatoid arthritis-related factors associated with atherosclerosis was carried out. The method based on clinical and laboratory criteria helps to determine the high risk of atherosclerosis of the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. The method allows forming groups for mandatory ultrasound examination of the brachiocephalic arteries for early diagnostics of atherosclerosis.

Key words: RHEUMATOID ARTHRITIS, ATHEROSCLEROSIS, RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS

Введение

Системное воспаление при ревматоидном артрите (РА) доказало причастность к повреждению сосудистой стенки. Наряду с традиционными факторами риска, достаточно часто диагностируемыми у этой группы больных, это приводит к высокой частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющихся основной причиной смертности при РА [10].

У больных РА сердечно-сосудистый риск (ССР) в 1,5–2,0 раза выше, чем у пациентов без артрита [8]. Считается, что высокий уровень маркеров воспаления при РА ассоциирован с развитием атеросклеротических поражений сосудистой стенки при более низких значениях липидов, что в определенной мере определяется тяжестью эндотелиальной дисфункции, сопровождающей воспаление при РА. Это приводит к быстрому и агрессивному прогрессированию атеросклероза [5, 12].

Поиск оптимального калькулятора оценки ССР и раннего выявления атеросклероза является актуальной задачей в ревматологии, в частности, и медицине в целом. Традиционно в США для оценки ССР используется шкала Framingham [9], в странах Европы – SCORE [7]. Они не учитывают наличие РА как дополнительного фактора риска. Мировой опыт показал, что вышеприведенные методы недооценивают ССР при РА, а разрабатываемые калькуляторы, не лишённые недостатков, не показали явных преимуществ [4].

В связи с этим Европейской противоревматической лигой и Европейским обществом кардиологов в условиях отсутствия доказанных ССЗ, хронической болезни почек и сахарного диабета для оценки 10-летнего ССР при РА были предложены обновленные рекомендации. Они предусматривают использование модифицированной шкалы SCORE [8], в которой учитывается пол, возраст, уровень артериального давления, общего холестерина сыворотки, статус курения. Полученный показатель умножается на коэффициент

1,5 ($mSCORE = 1,5 \cdot SCORE$). По этой шкале риск $<1\%$ считается низким, $>1\%$ и $<5\%$ – умеренным, $>5\%$ и $<10\%$ – высоким, $\geq 10\%$ – очень высоким.

По алгоритму согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [2], у всех пациентов с РА риск по калькулятору mSCORE сначала стратифицируется по ССР на низкий, умеренный, высокий и очень высокий. Далее при определении высокого и очень высокого ССР пациент с РА направляется к кардиологу для дообследования и лечения. При умеренном риске рекомендуется выполнение дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. По результатам исследования при выявлении атеросклеротических бляшек (АСБ) пациент также направляется к кардиологу. При низком риске пациентов ведет ревматолог и им предлагают рекомендации по здоровому образу жизни. Несмотря на использование корректирующего коэффициента, этот алгоритм не учитывает индивидуальные параметры, характеризующие течение РА у конкретного больного и оказывающие значительное влияние на увеличение ССР. Необходима разработка более совершенных калькуляторов, а также алгоритмов, с помощью которых можно проводить целенаправленный отбор пациентов с РА для дуплексного сканирования сонных артерий с целью раннего выявления атеросклероза.

Цель исследования: оценить факторы риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите; разработать способ определения высокого риска атеросклероза брахиоцефальных артерий и критериев отбора больных ревматоидным артритом для ранней ультразвуковой верификации атеросклероза с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 140 пациентов с достоверным по критериям ACR/EULAR 2010 РА, находившихся на лечении в

ревматологическом отделении ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени С. В. Очаповского» (г. Краснодар) с 2014 по 2017 г. Средний возраст пациентов был $53,8 \pm 11,2$ лет, среди них было 115 женщин и 25 мужчин. Длительность РА у больных на момент включения в исследование была от 6 месяцев до 40 лет. У большинства (51 %) пациентов была поздняя стадия заболевания, у остальных (37 %) – развернутая. У большей половины пациентов (у 74 %) отмечалась высокая степень активности заболевания (больные находились на стационарном лечении). Среднее значение индекса DAS28 $5,7 \pm 1,1$. Преобладали пациенты с серопозитивной по ревматоидному фактору (РФ) формой (82,8 %).

Базисное противовоспалительное лечение получали все пациенты. В основном оно включало метотрексат (79 %), остальные 21 % принимали лефлуномид или сульфасалазин. На момент госпитализации дозы метотрексата составляли от 10 до 25 мг в неделю. Все больные в индивидуальных дозах и режимах принимали нестероидные противовоспалительные препараты, 36,2 % из них получали глюкокортикостероидную терапию в дозе от 5 до 20 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Из исследования исключались больные с инфекционными, онкологическими заболеваниями, острой коронарной патологией, перенесенным инфарктом миокарда, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по классификации NYHA, первичной почечной патологией, с любыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, верифицированной артериальной гипертензией (АГ) вторичного генеза, первичной АГ 3-й степени, а также АГ с наличием ассоциированных клинических состояний.

Группу сравнения составили 40 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу с первичной АГ I и II стадий без РА.

Всем больным проведены общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

Объем лабораторных исследований был запланирован согласно стандартам оказания медицинской помощи больным РА и включал клинический и общетерапевтический биохимический анализ крови, определение в сыворотке концентрации общего холестерина, С-реактивного белка, РФ, креатинина. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) применялась формула СКD-EPI [6].

Пациентам в группах наблюдения и сравнения проводили ультразвуковое исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий с оценкой величины просвета, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), прямолинейности хода, наличия атеросклеротических бляшек (АСБ). Сонографическое исследование проводилось на диагностическом ультразвуковом сканере «EDAN» U50 (Китай) по одинаковому протоколу врачом ультразвуковой диагностики, который не был осведомлен о клинико-лабораторном статусе пациентов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили после создания компьютерных баз данных с использованием программы «Microsoft Office Excel 2019» и пакета лицензионных статистических программ STATISTICA 10.0 (StatsoftInc., USA), «Attestat» для расчета средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные признаки описаны абсолютными значениями (n) и процентными долями (%). При сравнении количественных параметров в двух независимых группах использовался U-критерий Манна – Уитни. Для оценки силы корреляционных взаимосвязей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий между процентными долями двух выборок использовали метод углового преобразования Фишера с расчетом «фи» (ϕ). Различия между пока-

зателями и коэффициентами корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика основных клинико-лабораторных параметров в группах пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа больных с ревматоидным артритом ($n = 140$)	Группа сравнения ($n = 40$)
Средний возраст, лет	$53,8 \pm 11,2$	$54,3 \pm 7,6$
Женщины, чел.	115 (82,1 %)	32 (80 %)
Мужчины, чел.	25 (17,8 %)	8 (20 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	$26,8 \pm 5,07$	$29,6 \pm 4,2^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,4 \pm 1,4$	$5,7 \pm 0,9$
Глюкоза, моль/л	$4,81 \pm 0,98$	$5,66 \pm 0,6^*$
СОЭ, мм/ч	$33,8 \pm 17,1$	$20,1 \pm 8,1^*$
Креатинин, мкмоль/л	$81,7 \pm 20,3$	$81,3 \pm 13,4$
Скорости клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	$76,8 \pm 17,4$	$76,9 \pm 13,8$
Примечание: данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.		

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, содержанию в сыворотке общего холестерина и креатинина. В обеих группах среднее значение индекса массы тела (ИМТ) было выше нормы, а в группе сравнения – значимо выше, чем у больных РА.

Согласно поставленной цели исследования, последовательно рассматривали как традиционные, так и нетрадиционные факторы, связанные с атеросклерозом сонных артерий.

Была выявлена прямая корреляция средней силы между толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) и возрастом ($r = 0,5$, $p < 0,05$). В связи с этим

в возрастных группах пациентов оценили частоту АСБ в сонных артериях (рисунок 1).

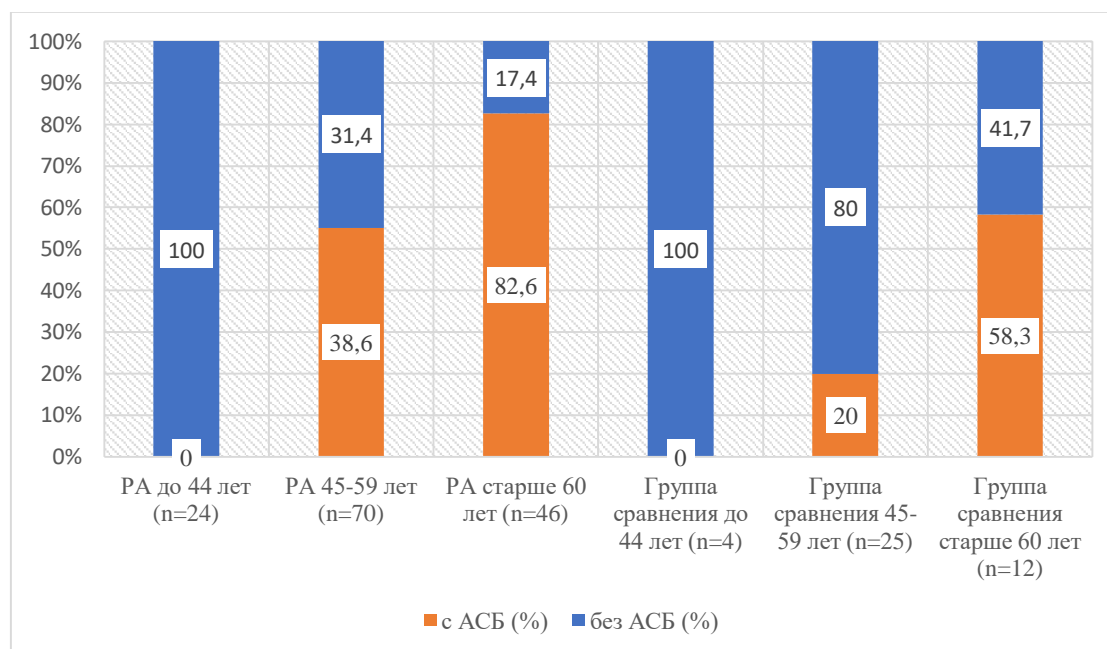


Рисунок 1 – Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях в группе пациентов с ревматоидным артритом в сравнении с возрастными группами

До 45 лет ни у больных РА, ни у пациентов в группе сравнения АСБ в сонных артериях не визуализировались. Вместе с тем у пациентов с РА, начиная с 45 лет, обнаруживался значимый рост частоты АСБ. Они выявлялись в большей половине случаев (68,6 %), превышая в 3,4 раза аналогичный показатель в соответствующей возрастной когорте группы сравнения. Выраженное увеличение частоты АСБ наблюдалось среди лиц старше 60 лет (в 2,9 раз чаще, чем у пациентов среднего возраста). Среди больных РА этот прирост также регистрировался, но не имел скачкообразного характера (в 1,2 раза чаще).

У больных РА частота АСБ в сонных артериях имела гендерные особенности (рисунок 2). Так, у мужчин с РА АСБ обнаруживались в 1,6 раза чаще, чем у женщин с РА, в 2,3 и в 3,1 раза чаще, чем у мужчин и женщин соответственно в группе сравнения.

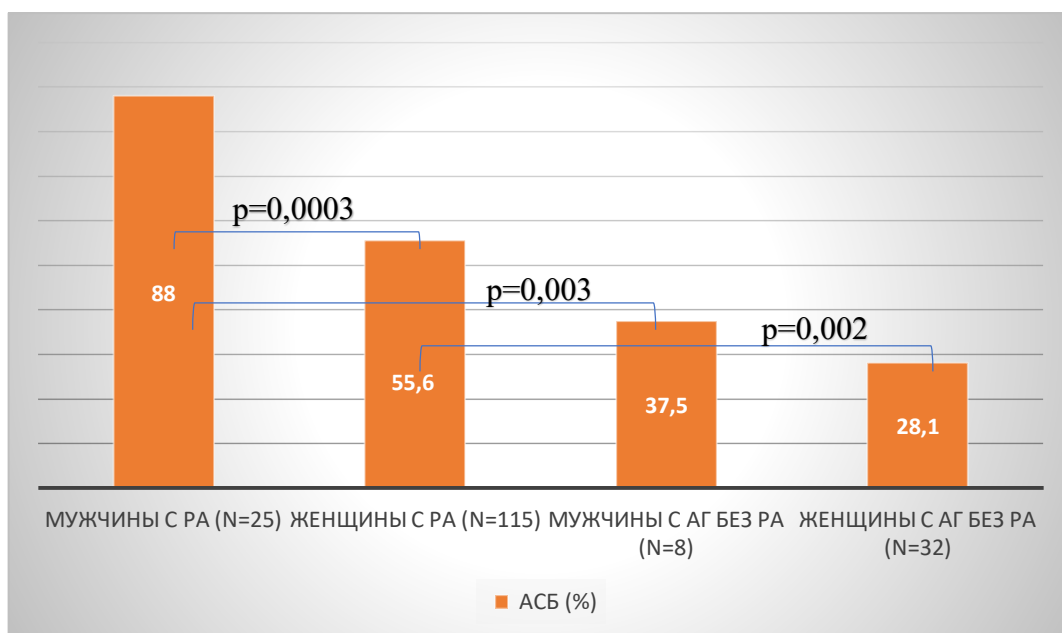


Рисунок 2 – Частота атеросклеротических бляшек в сонных артериях среди мужчин и женщин в группах с ревматоидным артритом и артериальной гипертензией без ревматоидного артрита

В обеих группах оценена доля АСБ среди пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением (рисунок 3). В группе сравнения частота АСБ у лиц с нормальной и избыточной массой тела была сопоставима и значительно увеличивалась в 2,3 и в 2,16 раза соответственно у лиц с ожирением.

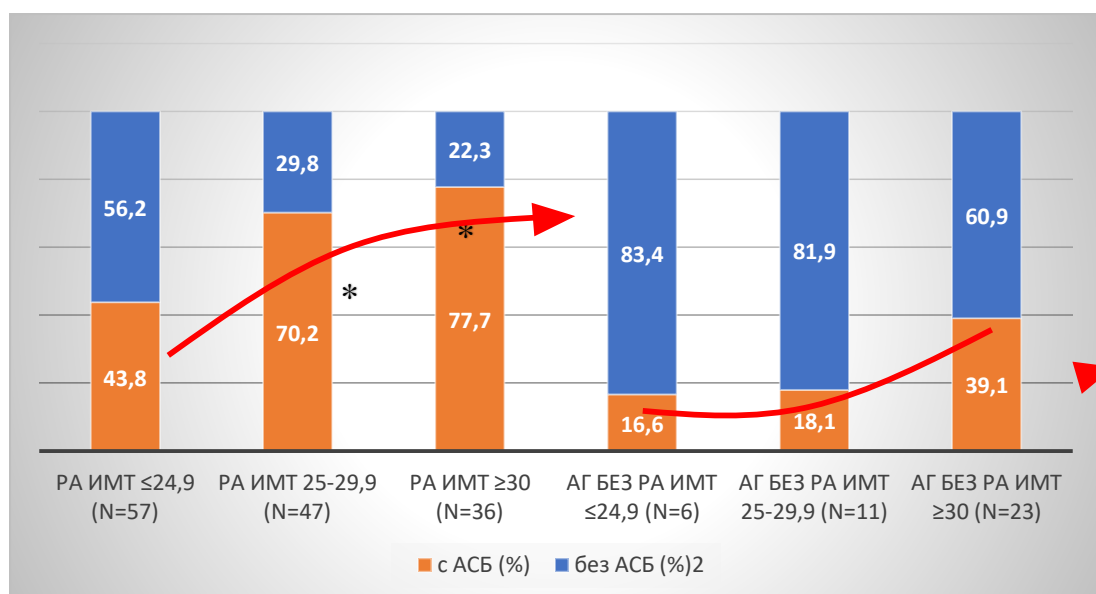


Рисунок 3 – Частота атеросклеротических бляшек в сонных артериях в группах пациентов с ревматоидным артритом и артериальной гипертензией без ревматоидного артрита в зависимости от индекса массы тела

У больных РА повышенная масса тела сопровождалась значимым приростом частоты АСБ в 1,52 раза, а при ожирении – в 1,7 раза по сравнению с лицами с нормальной массой тела. В группе сравнения значимый рост частоты АСБ выявлялся при наличии ожирения. Таким образом, по полученным нами данным, для больных РА фактором риска развития атеросклероза можно считать не только наличие ожирения, но и повышенную массу тела.

Группы по абсолютному уровню креатинина сыворотки и расчетной СКФ были сопоставимы. В то же время в группе сравнения частота АСБ среди лиц с нормальной клубочковой фильтрацией и умеренно сниженной СКФ была сопоставима и скачкообразно увеличивалась в 2 и в 1,75 раз соответственно при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (рисунок 4). Среди лиц с РА этот прирост был линейный, начиная с умеренно сниженной СКФ. Таким образом, по нашим данным, при РА увеличение частоты АСБ в сонных артериях отмечается с умеренного снижения СКФ, в отличие от группы сравнения, в которой этот рост выявлялся при выраженном уменьшении клубочковой фильтрации.

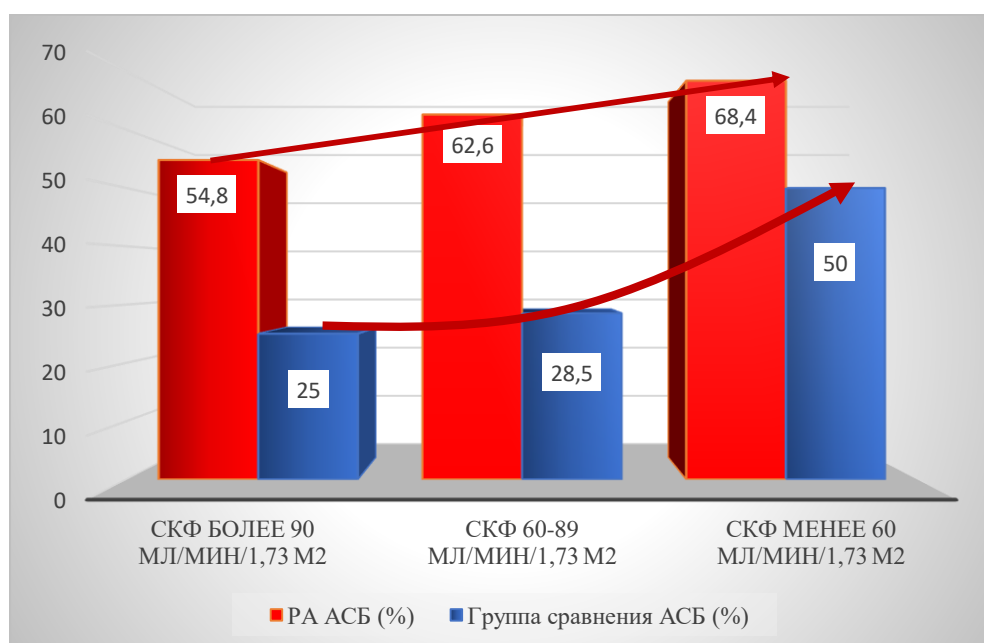


Рисунок 4 – Частота атеросклеротических бляшек в группе пациентов с ревматоидным артритом и группе сравнения в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации

Ряд авторов указывают, что у лиц с началом РА в пожилом возрасте имеются особенности течения и прогноза РА. Среди них можно отметить меньшую агрессивность течения РА, которая сочетается с большей коморбидностью [3, 11]. С учетом этого и на основе полученных нами данных, согласно которым ТКИМ имела прямую корреляцию с возрастом дебюта РА ($r = 0,55, p < 0,001$), изучены особенности сосудистых поражений у больных с дебютом РА до и после 45 лет.

Для этого пациенты были разделены на две группы: с дебютом РА до 45 лет ($n = 59$) и после 45 лет ($n = 81$). Больные в первой группе были моложе, чем во второй ($45,7 \pm 11,2$ и $59,6 \pm 6,6$ лет соответственно). Факт увеличения частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с возрастом общеизвестен. Поэтому с целью уменьшения влияний, обусловленных возрастом, среди обеих групп были выделены пациенты от 45 до 65 лет. В результате обе группы стали сопоставимы по возрасту ($54,4 \pm 6,1$ и $56,1 \pm 4,3$ года соответственно), а количество больных в первой группе оказалось 30, во второй – 56. Несмотря на сопоставимый возраст, у лиц с началом РА после 45 лет АСБ в брахиоцефальных артериях встречались 1,5 раза чаще, чем у лиц с началом до 45 лет (рисунок 5).

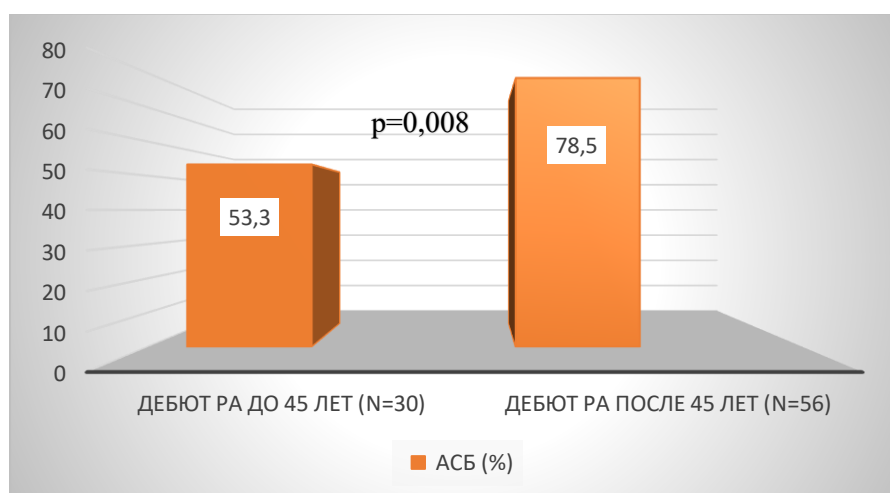


Рисунок 5 – Частота атеросклеротических бляшек в группе пациентов с ревматоидным артритом с дебютом до и после 45 лет

Резюмируя полученные результаты, нами определены клинико-лабораторные параметры, которые оказывали наибольшее влияние на увеличение частоты АСБ в сонных артериях у больных РА. Среди них, кроме описанных выше, были также суточная потеря белка с мочой более 0,1 г/сут, повышение АСТ и/или АЛТ более 25 Ед/л, наличие 20 и более болезненных суставов (ЧБС), серопозитивность по РФ, прием глюкокортикостероидов (ГКС).

На рисунке 6 продемонстрирована частота АСБ в зависимости от наличия или отсутствия фенотипического признака.

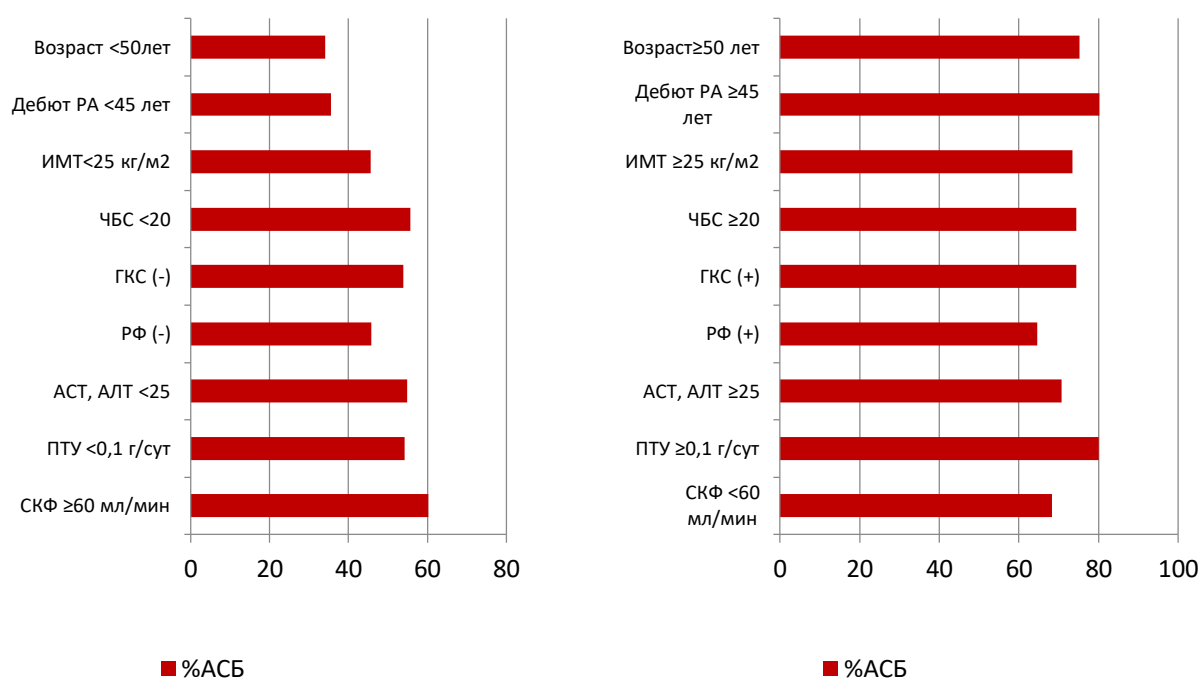


Рисунок 6 – Частота атеросклеротических бляшек в сонных артериях пациентов в зависимости от клинико-лабораторных параметров

Некоторыми авторами для раннего выявления атеросклероза предлагается всем пациентам с РА выполнять УЗИ сонных артерий [1]. Однако такой подход не учитывает индивидуальные особенности течения РА и сопряжен с

увеличением материальных, а также трудовых затрат медицинского персонала. Учитывая описанные выше закономерности, нами предпринята попытка создания алгоритма определения высокого риска атеросклероза среди больных РА, для которых должно быть инициировано дальнейшее обследование и при необходимости лечение. Алгоритм основан на представлении о том, что описанные выше факторы риска суммарно увеличивают опасность возникновения атеросклероза. Учет совокупности факторов риска способствует оптимизации стратегии раннего выявления атеросклероза сонных артерий. Предлагаемые параметры представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-лабораторные параметры, предлагаемые для оценки высокого риска атеросклероза при ревматоидном артрите

Параметр	Значение	Баллы
Возраст (А)	От 50 лет и более	1
Мужской пол (Б)	Да	1
Возраст дебюта РА (В)	От 45 лет и более	1
Индекс массы тела (Г)	$\geq 25 \text{ кг/м}^2$	1
Число болезненных суставов (Д)	≥ 20	1
Прием глюкокортикоидов (Е)	Да	1
Серопозитивность по ревматоидному фактору (Ж)	Да	1
Аланинаминотрансфераза и/или аспаратаминотрансфераза (З)	$\geq 25 \text{ Ед/л}$	1
Потеря белка с мочой в сутки (И)	$\geq 0,1 \text{ г/сут}$	1
Скорость клубочковой фильтрации (К)	$< 60 \text{ мл/мин/1,73}$	1

Согласно данным таблицы 2 каждому из описанных выше параметров присвоен 1 балл. Всем пациентам при первичном осмотре предлагается определять суммарный балл. При сумме баллов 4 и более риск атеросклероза считается высоким, что предусматривает обязательное ультразвуковое исследование сонных артерий.

При сумме баллов 4 и более АСБ в брахиоцефальных артериях визуализировались в 7,4 раза чаще, чем при сумме баллов 3 и менее (рисунок 7).

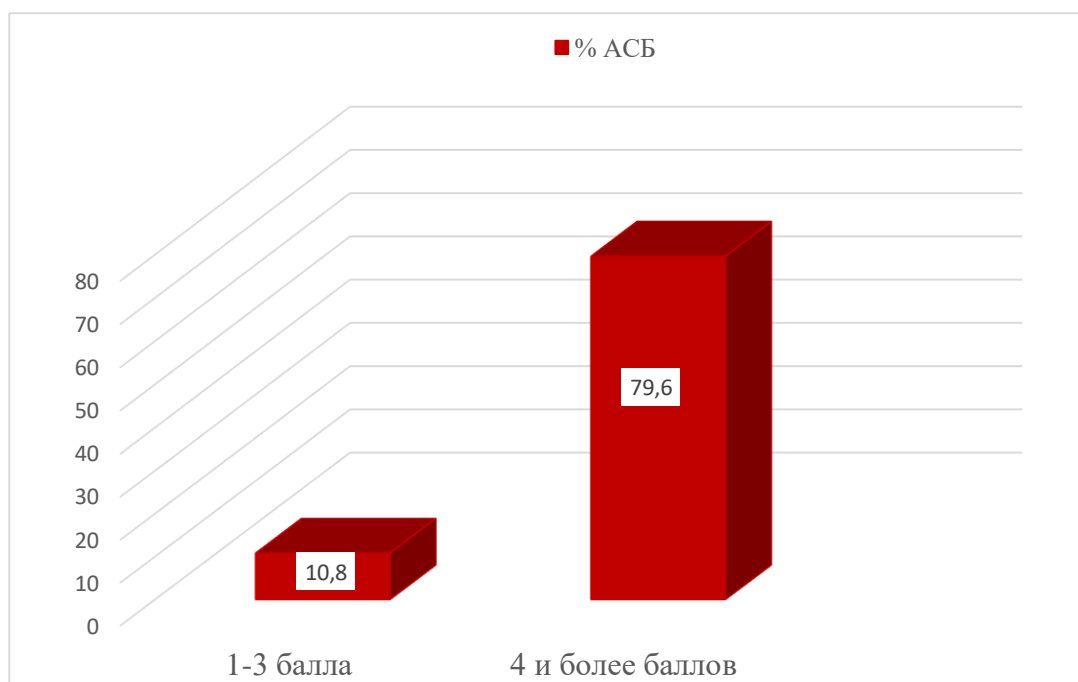


Рисунок 7 – Частота атеросклеротических бляшек в сонных артериях в зависимости от суммы баллов

Чувствительность при выявлении АСБ в сонных артериях, согласно предлагаемому способу, составила 0,95, специфичность – 0,63 (при использовании mSCORE чувствительность – 0,79, специфичность – 0,63). Способ определения высокого риска атеросклероза сонных артерий включает в себя параметры, характеризующие индивидуальные особенности течения РА, поэтому он имеет высокую чувствительность, что предпочтительно для скринингового метода. Он не сопряжен с увеличением трудозатрат медицинского персонала, удобен в использовании, позволяет выявить больных для обязательного ультразвукового исследования сонных артерий. Ввиду более высокой чувствительности применение этого метода уменьшает количество необоснованных исследований, снижая тем самым суммарное время обследования больных и материальные затраты. Это имеет большое прикладное значение, поскольку способствует раннему выявлению атеросклероза и его своевременному лечению.

По результатам настоящего исследования был сформулирован «Способ определения высокого риска атеросклероза сонных артерий при

ревматоидном артрите» (получен патент на изобретение № 2740246 от 12.01.2021).

Выводы

1. На развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите оказывают влияние как классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и специфические, характеризующие течение ревматоидного артрита.

2. Разработанный нами способ с использованием параметров, учитывающих индивидуальные особенности течения заболевания, в силу высокой чувствительности позволяет определить высокий риск атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом и усовершенствовать отбор пациентов для обязательного ультразвукового исследования сонных артерий с целью раннего выявления и своевременного лечения атеросклероза.

Список литературы

1. Пальгуева А. Ю. Субклинический атеросклероз при ревматоидном и реактивном артритах / А. Ю. Пальгуева, А. М. Литвяков // Вестник ВГМУ. – 2010. – № 3. – С. 55–65.
2. Российские клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 323–332.
3. Сатыбалдыев А. М. Ревматоидный артрит у пожилых / А. М. Сатыбалдыев // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, №12. – С. 85–92.
4. Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson, S. Rollefstad, G. D. Kitas [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №3.
5. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm / J. Robertson, M. J. Peters, I. B. McInnes [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. – 2013. – Vol. 9, № 9. – P. 513–523.
6. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate / K. Matsushita, B. K. Mahmoodi, M. Woodward, [et al.] // JAMA. 2012. – Vol. 307, №18. – P. 1941–1951.
7. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy, K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24, №11). – P. 987–1003.
8. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M. J. Peters, D. P. Symmons, D. McCarey [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 2. – P. 325–31.
9. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R. B. Sr. D'Agostino, R. S. Vasan, M. J. Pencina [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117, № 6. P. 743–753.
10. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, J. Thomas, M. Sadatsafavi [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71, № 9. – P. 1524–1529.
11. The influence of age at symptom onset and length of follow-up on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis / S. M. Naz, T. M. Farragher, D. K. Bunn, [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58, № 4. – P. 985–989.
12. Toms T. E. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors / T. E. Toms, D. P. Symmons, G. D. Kitas // Curr Vasc Pharmacol. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 301–326.