

Т.А. Курак

УО «Белорусский
государственный
медицинский
университет»,
Минск, Беларусь

Л.Л. Авдей

УЗ «Минский
консультационно-
диагностический
центр»,
Минск, Беларусь

Т.В. Ильина

ГУ «Республиканский
научно-практический
центр «Кардиология»,
Минск, Беларусь

Е.Г. Оганова

УЗ «9 ГКБ»,
Минск, Беларусь,
Минск, Беларусь

Э.И. Шкребнева

УЗ «9 ГКБ»,
Минск, Беларусь

Ж.Н. Кот

УЗ «9 ГКБ»,
Минск, Беларусь

Л.В. Картун

УО «Белорусский
государственный
медицинский
университет»,
Минск, Беларусь

Н.П. Митьковская

УО «Белорусский
государственный
медицинский
университет»,
Минск, Беларусь

УДК 616.1-06:616.72-002.77

Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с ревматоидным артритом

■ **Ключевые слова:** ревматоидный артрит, атеросклероз, системное воспаление.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Курак Т.А., Авдей Л.Л., Ильина Т.В., Оганова Е.Г., Шкребнева Э.И., Кот Ж.Н., Картун Л.В., Митьковская Н.П. Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с ревматоидным артритом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, №1, С. 99–104.

Цель исследования

Определить влияние традиционных факторов риска кардиоваскулярной патологии и маркеров системного воспаления на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и усовершенствовать подходы к стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы

В исследование были включены 82 пациента с ревматоидным артритом без анамнестических указаний на наличие сердечно-сосудистых заболеваний. 38 сопоставимых по полу, возрасту и традиционным кардиоваскулярным факторам риска пациента составили группу сравнения. Обследование пациентов включало выполнение ультразвукового исследования сонных артерий, мультиспиральной компьютерной томографии со скринингом коронарного кальция и контрастированием коронарных сосудов, стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой. Изучались наличие традиционных факторов риска кардиоваскулярных событий,

активность ревматоидного артрита, показатели липидограммы, уровни высокочувствительного С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, растворимой межклеточной молекулы адгезии-1, мозгового натрийуретического пептида.

Результаты

Для пациентов с ревматоидным артритом характерны ремоделирование левого желудочка с развитием гипертрофии его стенок и диастолической дисфункции, большая масштабность атеросклеротического поражения каротидного и коронарного бассейнов. Системное воспаление у пациентов с ревматоидным артритом способствует развитию большей выраженности процессов эндотелиальной и металлопротеиназной активации с увеличением содержания в крови растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 и матриксной металлопротеиназы-9. Наиболее информативными признаками, детерминирующими степень атеросклеротического поражения коронарных и сонных сосудов у пациентов с ревматоидным артритом, являются:

показатели воспалительной активности (уровни высокочувствительного С-реактивного белка, значение индекса DAS28), содержание мозгового натрийуретического пептида, возраст и наличие артериальной гипертензии.

Заключение

У пациентов с ревматоидным артритом рекомендовано использование скрининговых диагностических процедур, включающих проведение

ультразвукового исследования сонных артерий и мультиспиральной компьютерной томографии со скринингом коронарного кальциноза, с целью стратификации кардиоваскулярного риска. С учетом влияния активности ревматоидного артрита на степень атеросклеротического поражения сосудов эта категория пациентов нуждается в тщательном мониторинге выраженности системного воспаления.

T.A. Kurak

Belarusian State
Medical University,
Minsk, Belarus

L.L. Avdej

Minsk Diagnostic Center,
Minsk, Belarus

T.V. Iljina

Scientific and Practical
Research Center «Cardiology»,
Minsk, Belarus

E.G. Oganova

Minsk City Hospital No.9,
Minsk, Belarus

E.I. Shkrebneva

Minsk City Hospital No.9,
Minsk, Belarus

Zh.N. Kot

Minsk City Hospital No.9,
Minsk, Belarus

L.V. Kartun

Belarusian State Medical
University, Minsk, Belarus

N.P. Mitkovskaya

Belarusian State Medical
University, Minsk, Belarus

Cardiovascular Risk Stratification in Patients with Rheumatoid Arthritis

■ **Key words:** *rheumatoid arthritis, atherosclerosis, systemic inflammation.*

FOR REFERENCES. Kurak T.A., Avdej L.L., Iljina T.V., Oganova E.G., Shkrebneva E.I., Kot Zh.N., Kartun L.V., Mitkovskaya N.P. Cardiovascular risk stratification in patients with rheumatoid arthritis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 100–105.

Objectives

We aimed to determine the influence of traditional risk factors for cardiovascular disease and markers of systemic inflammation on the structural and functional state of the cardiovascular system and improve approaches to cardiovascular risk stratification in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods

82 patients with rheumatoid arthritis without the history of cardiovascular disease were included into the study. 38 patients matched for age, sex and traditional cardiovascular risk factors made up a control group. The examination of the patients included carotid artery ultrasound, electron-beam contrast computer tomography with coronary artery calcium measurement, exercise stress-echocardiography. Cardiovascular disease risk factors, rheumatoid arthritis

activity, lipid levels, high sensitive C-reactive protein levels, matrix metalloproteinase-9, soluble intercellular adhesion molecule-1, brain natriuretic peptide were assessed.

Results:

Patients with rheumatoid arthritis are characterized by left ventricular remodeling with the development of its hypertrophy, diastolic dysfunction and a large-scale carotid and coronary atherosclerosis. Systemic inflammation in patients with rheumatoid arthritis promotes increases in blood levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and matrix metalloproteinase-9. The most informative features that determine the degree of coronary and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis are indicators of inflammatory activity (high-sensitivity C-reactive protein levels, the index DAS 28), the content of brain natriuretic peptide, age and presence of hypertension.

Conclusions

Rheumatoid arthritis patients are recommended to use screening diagnostic procedures, including an ultrasound of carotid arteries and measurement of coronary calcification for the stratification of cardio

vascular risk. Given the impact of the activity of rheumatoid arthritis on the degree of atherosclerosis this category of patients require close monitoring of the severity of systemic inflammation.

Введение

Раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов становятся основными патогенетическими факторами высокого риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [1–5].

РА является независимым фактором риска (ФР) многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии [6], однако течение ишемической болезни сердца у данной категории пациентов в большинстве случаев носит бессимптомный характер [4]. При РА отмечены ранние рецидивы острого коронарного синдрома, увеличение летальности после первого инфаркта миокарда, низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, высокая частота выявления нестабильных атеросклеротических бляшек и более выраженные признаки воспаления в сосудистой стенке [7, 8].

В связи с этим интерес к разработке методов ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудистого русла и выявлению факторов, позволяющих стратифицировать кардиоваскулярный риск у данной категории пациентов, становится все более обоснованным.

Цель исследования

Определить влияние традиционных ФР кардиоваскулярной патологии и маркеров системного воспаления на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и усовершенствовать подходы к стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с РА.

Материалы и методы

Обследовано 82 пациента с диагнозом РА в возрасте 52 ± 5 лет, получавших в качестве базисной терапии метотрексат. 26,83% ($n = 22$)

пациентов принимали глюкокортикостероидные гормоны в низких дозах. Ремиссия РА по Disease Activity Score 28 (DAS28) была характерна для 24,39% ($n = 20$) пациентов, низкая активность – для 30,49% ($n = 25$), средняя – для 45,12% ($n = 37$). У 13,41% ($n = 11$) пациентов были диагностированы системные проявления РА. Группу сравнения составили 38 сопоставимых по полу, возрастному составу и кардиоваскулярным ФР лиц без РА без клинических проявлений ишемической болезни сердца в возрасте 51 ± 5 года.

Клиническое обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных, оценку активности РА с использованием индекса DAS28, выраженности болей в суставах и степени влияния заболевания на общее состояние здоровья пациента с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), выявление внесуставных проявлений заболевания, оценку функциональных возможностей пациента по опроснику Health Assessment Questionnaire (HAQ), измерение антропометрических показателей и артериального давления.

Пациентам выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и сонных артерий (аппарат «Vivid-7», General Electrics (США)), стресс-эхокардиография с физической нагрузкой с использованием тредмил-теста на стресс-системе «X-Scribe» фирмы Mortara Instrument (США), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) со скринингом коронарного кальция и контрастированием коронарных артерий на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed 32 Pro» фирмы «GE Medical Systems Europe».

Исследование липидного спектра проводили энзиматическим колориметрическим методом с применением биохимического анализатора ФП-901 фирмы Labsystems (Финляндия) и диагностических ферментных наборов «Liquick CHOL-60», «Liquick TG-60», «HDL cholesterol», Cormay P.Z. Содержание липопротеина а, аполипопротеина А1, аполипопротеина В, ревматоидного фактора, высокочувствительного С-реактивного белка

(СРБ) определялось методом иммунотурбодиметрии с использованием наборов фирмы «Dialab». Проводилось исследование уровней мозгового натрийуретического пептида (МНУП), растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 и матриксной металлопротеиназы-9 методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG International, Inc. (США).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA). С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо влияющих на наличие и распространенность атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА, проведен регрессионный многофакторный анализ.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов УЗИ сонных артерий продемонстрировал более высокие значения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в группе пациентов с РА по сравнению с группой пациентов без РА (0,9 (0,8;1) и 0,8 (0,7;0,85) соответственно, $p<0,001$).

Согласно рекомендациям ASE Consensus Statement, для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study. Показатели выше 75-й процентиля в соответствующей возрастной группе считались высокими и соответствовали увеличению кардиоваскулярного риска [9]. Значения толщины КИМ выше 75-й процентиля были диагностированы у 85,19% ($n=69$) пациентов с РА и 68,42% ($n=26$) лиц группы сравнения ($p<0,05$).

Доля пациентов с РА, имеющих атеросклеротические бляшки (АСБ) в сонных артериях, составила 37,04% ($n=30$), и была достоверно больше, чем количество пациентов группы сравнения с атеросклеротическим поражением указанных сосудов (10,53% ($n=4$), $p<0,01$). Согласно классификации АСБ в сонных артериях Geroulakos и соавторов (1993 г.) [10], количество АСБ I типа (однородные эхо-негативные (мягкие) бляшки) в группе пациентов с РА было достоверно больше, чем в группе сравнения (1 (0–1) и 0 (0–0) соответственно, $p<0,05$).

По результатам эхокардиографического исследования среднее значение индекса массы

миокарда левого желудочка в группе пациентов с РА достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения и составило $91,40\pm 19,91$ г/м² и $81,98\pm 16,72$ г/м² соответственно ($p<0,05$). Индекс относительной толщины стенки левого желудочка в диастолу у пациентов с РА был статистически значимо выше, чем в группе сравнения (0,48 (0,43–0,52) и 0,44 (0,42–0,49) соответственно, $p<0,05$). Установлено увеличение доли лиц, характеризующихся ремоделированием левых отделов сердца (65,00%, 37,84%, $\chi^2=7,59$, $p<0,01$) и гипертрофией левого желудочка (15%, 0%, $\chi^2=6,18$, $p<0,01$), а также распространенности диастолической дисфункции левого желудочка (46,34%, 7,89%, $\chi^2=17,06$, $p<0,001$) среди пациентов с РА по сравнению с группой пациентов без РА.

Анализ данных МСКТ со скринингом коронарного кальция продемонстрировал более высокие значения объемного кальциевого индекса (КИ) в подгруппе пациентов с системными проявлениями РА по сравнению с показателями пациентов, не имеющих системных проявлений (0 (0–17) и 51 (0–120), $p<0,05$), причем различия КИ между подгруппой пациентов с системными проявлениями РА и группой лиц без РА также имели статистическую значимость (51 (0–120), 0 (0–2), $p<0,05$). Установлены более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, в подгруппе пациентов со средней активностью артрита по сравнению с показателями подгруппы пациентов с ремиссией РА (объемный КИ, мм³ 17 (0–47), 0 (0–1), $p<0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 15 (0–83), 0 (0–1,5), $p<0,05$; массовый КИ, мг 2 (0–7), 0 (0–0), $p<0,05$). Для пациентов со средней активностью РА характерны более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, чем аналогичные показатели в группе сравнения (объемный КИ, мм³ 17 (0–47), 0 (0–2), $p<0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 15 (0–83), 0 (0–2), $p<0,05$; массовый КИ, мг 2 (0–7), 0 (0–0), $p<0,01$).

Анализ клинической значимости полученных результатов оценивали с учетом четырех диапазонов значений КИ, согласно которым может быть определен риск сердечно-сосудистых осложнений [11]. Удельный вес пациентов, у которых значения КИ, рассчитанного по двум методикам (Агатстона и объему кальцинатов), были ≥ 101 , был достоверно больше в основной группе по сравнению с группой пациентов без РА (15,86%, 0%,

$\chi^2=6,76$, $p<0,01$ и 10,98%, 0%, $\chi^2=4,51$, $p<0,05$). Доля пациентов, характеризующихся значениями массового КИ, равными 0, составила в группе сравнения 87,88% ($n=29$), что статистически значимо превышало относительную частоту встречаемости отсутствия кальциноза в группе пациентов с РА (65,62% ($n=42$), $\chi^2=5,5$, $p<0,05$). Установлены достоверные межгрупповые отличия в удельном весе пациентов, у которых массовый КИ находился в диапазоне 11–100 (15,86%, 0%, $\chi^2=4,5$, $p<0,05$).

По результатам МСКТ с контрастированием коронарных артерий установлено увеличение кальциноза коронарных артерий у пациентов с РА при наличии стенозов коронарных сосудов вне зависимости от степени сужения в сравнении с лицами без стенозирующего атеросклероза (объемный КИ, мм³ 25,5 (2,5–98,5), 0 (0–2), $p<0,01$; КИ по методу Агатстона, ед. 44,5 (1–296), 0 (0–1), $p<0,01$; массовый КИ, мг 4 (0–30), 0 (0–0,5), $p<0,05$), а также при многососудистом поражении (КИ по методу Агатстона, ед. 208 (83–359), 12 (0–209), $p<0,05$; массовый КИ, мг 4 (0–30), 0 (0–0,5), $p<0,05$) и наличии гемодинамически значимых стенозов (объемный КИ, мм³ 107,5 (19–193), 14 (0,5–44), $p<0,05$; массовый КИ, мг 27,5 (6–50), 0 (0–4), $p<0,01$) по сравнению с однососудистым поражением и неокклюзирующим атеросклерозом венечных артерий.

Проведение стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой по субмаксимальному протоколу позволило установить, что пациенты с РА характеризовались более низкими значениями объема выполненной работы (6,51±2,56 МЕТ, 8,11±1,54 МЕТ, $p<0,05$), увеличением удельного веса лиц с низкой толерантностью к физической нагрузке (18,52%, 0%, $\chi^2=5,51$, $p<0,05$) и относительной частоты встречаемости нарушений локальной сократимости левого желудочка (33,33%, 0%, $\chi^2=10,8$, $p<0,01$) по сравнению с показателями лиц без РА.

Для категории пациентов с РА установлено повышение металлопротеиназной активности крови (уровень матриксной металлопротеиназы-9 84,00 (47,00–135,00) нг/мл, 65,75 (50,50–80,25) нг/мл, $p<0,05$) и адгезивных свойств эндотелия (уровень растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 500,0 (390,0–612,5) нг/мл и 375 (325–475) нг/мл соответственно $p<0,01$) в сочетании с более высоким уровнем МНУП 7,6 (4,3–9,0) нг/мл, 4,4 (2,8–5,0) нг/мл, $p<0,001$).

С целью определения независимых предикторов развития атеросклеротического процесса в коронарных артериях нами был проведен многофакторный анализ, где в качестве анализируемых признаков были использованы традиционные кардиоваскулярные ФР, уровень МНУП и следующие характеристики РА: длительность РА, прием глюкокортикостероидных гормонов, наличие системных проявлений РА, показатели DAS28, боли в суставах по ВАШ и функциональных возможностей по опроснику HAQ, рентгенологическая стадия поражения суставов, серопозитивность по ревматоидному фактору, уровни ревматоидного фактора, высокочувствительного СРБ.

При проведении многофакторного анализа статистически доказана зависимость наличия АСБ в сонных артериях от активности РА по показателю DAS28 (стандартизованный коэффициент 1,25, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=22,16$, $p=0,0000<<0,05$) и наличия артериальной гипертензии (стандартизованный коэффициент 0,96, характеристика полученной регрессионной модели: $p=0,0394<0,05$). С повышением активности системного воспаления при РА (показателей DAS28 и высокочувствительного СРБ) (стандартизованные коэффициенты 0,45 и 0,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=16,41$, $p=0,0003<<0,05$), а также возраста и цифр артериального давления (стандартизованные коэффициенты 0,11 и 1,59 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=20,99$, $p=0,0000<<0,05$) достоверно возрастает вероятность наличия кальциноза венечных артерий (КИ>0). Уровни высокочувствительного СРБ и МНУП у пациентов с РА обладали максимальной информативностью в детерминировании наличия КИ>100 (гемодинамически незначимых стенозов коронарных сосудов и высокого риска сердечно-сосудистых событий) (стандартизованные коэффициенты 1,18 и 1,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=25,72$ $p=0,0000<<0,05$). Выявлена зависимость наличия нарушений локальной сократимости левого желудочка от показателей высокочувствительного СРБ и МНУП (стандартизованные коэффициенты 0,24 и 0,62, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=5,52$ и 18,06, $p=0,0188<0,05$ и $p=0,0000<<0,05$ (соответственно для признаков СРБ и МНУП)).

Заключение

В связи с выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных сосудах на фоне отсутствия клинических признаков их поражения, у пациентов с РА рекомендовано использование скрининговых диагностических процедур, включающих проведение УЗИ сонных артерий и МСКТ со скринингом коронарного кальциноза, с целью стратификации кардиоваскулярного риска и определения необходимости дальнейших исследований. С учетом влияния активности РА на степень атеросклеротического поражения сосудов, эта категория пациентов нуждается в тщательном мониторингировании выраженности системного воспаления,

включающем динамическое определение уровня высокочувствительного СРБ и оценку активности по DAS28, с целью максимально ранней коррекции проводимой терапии. При стратификации риска и обследовании пациентов с РА необходимо использование дополнительного лабораторного маркера субклинической миокардиальной дисфункции МНУП ввиду его прогностического значения в отношении выраженности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на результаты исследования или их трактовку.

REFERENCES

1. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M. A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R. K., Combe B., Burmester G. R., Devlin J., Ferraccioli G., Morelli A., Hoekstra M., Majdan M., Sadkiewicz S., Belmonte M., Holmqvist A. C., Choy E., Tunc R., Dimic A., Bergman M., Toloza S., Pincus T. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*, 2008, vol. 10, no. 2, pp. 30.
2. Assous N., Touzé E., Meune C., Kahan A., Allanore Y. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital based cohort study in France. *Joint Bone Spine*, 2007, vol. 74, no. 1, pp. 66–72.
3. Full L. E., Ruisanchez C., Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 217.
4. Maradit-Kremers H., Crowson C. S., Nicola P. J., Ballman K. V., Roger V. L., Jacobsen S. J., Gabriel S. E. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 52, no. 2, pp. 402–411.
5. Nicola P. J., Maradit-Kremers H., Roger V. L., Jacobsen S. J., Crowson C. S., Ballman K. V., Gabriel S. E. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 52, no. 2, pp. 412–420.
6. Warrington K. J., Kent P. D., Frye R. L., Lymp J. F., Kopecky S. L., Goronzy J. J., Weyand C. M. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther*, 2005, vol. 7, no. 5, pp. 984–991.
7. Aubry M. C., Maradit-Kremers H., Reinalda M. S., Crowson C. S., Edwards W. D., Gabriel S. E. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2007, vol. 34, no. 5, pp. 937–942.
8. Södergren A., Stegmayr B., Lundberg V., Ohman M. L., Wällberg-Jonsson S. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007, vol. 66, no. 2, pp. 263–266.
9. Lorenz M. W., von Kegler S., Steinmetz H., Markus H. S., Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*, 2006, vol. 37, pp. 87–92.
10. Kulikov V. P. *Ultrasound diagnosis of vascular diseases* [Ultrasound diagnosis of vascular diseases]. Moscow, STROM, 2007, 512 p. (in Russian).
11. George A., Movahed A. Coronary Artery Calcium Scores: Current Thinking and Clinical Applications. *Open Cardiovasc Med J*, 2008, vol. 2, pp. 87–92.

Поступила 04.09.2017