

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Э.Р. Сагитова, Г.Г. Багирова

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

Контакты: Эльвира Рафкатовна Сагитова sagel.8181@mail.ru

Цель исследования — оценка информативности различных факторов риска, предрасполагающих к развитию атеросклероза сонных артерий, и возможности его прогнозирования у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Обследовано 100 больных РА в возрасте $53,4 \pm 10,1$ года. Клиническое обследование включало использование общепринятых в ревматологии методов исследования. Проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.

Результаты. Степень выраженности атеросклеротических изменений в сонных артериях у больных варьирует, данные изменения отмечаются преимущественно у пациентов старшего возраста, при большей активности и тяжести процесса. Поражение сосудов чаще выявлялось с помощью инструментальных методов, чем проявлялось клинически.

Заключение. Атеросклероз сосудов различной степени выраженности диагностирован у 80% больных РА. Изменения в сосудах не зависели от пола, длительности РА и статистически значимо нарастали с возрастом, увеличением активности процесса и индекса тяжести.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз сонных артерий

EARLY DIAGNOSIS OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.R. Sagitova, G.G. Bagirova

GOU VPO Orenburg State Medical Academy Department of Health and Social Development of Russian Federation

Aim — to estimate informing of different risk factors predisposing to development of carotid atherosclerosis and possibility of its prognostication in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 100 patients with RA were examined. Age of patients was 53.4 ± 10.1 years. Clinical examination included conventional methods of research in rheumatology. Doppler ultrasound was carried of the brachiocephalic vessels.

Results. The degree of severity of atherosclerotic changes in carotid arteries varied among different patients and more occurs in the elderly, with higher activity and severity of the process. Vascular lesions often are identified using instrumental methods than manifested clinically.

Conclusion. Atherosclerosis of varying severity was observed in 80% of RA patients. Changes in them do not depend on gender, duration of RA. There were a significant increase of the age, increased activity of the process and the index of severity.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis of the carotid arteries

Введение

Согласно данным литературы ведущей причиной снижения продолжительности жизни при ревматоидном артрите (РА) является развитие кардиоваскулярных осложнений, обусловленных наличием атеросклероза (инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, внезапная смерть) [1, 2]. Описывается несколько взаимосвязанных причин, приводящих к увеличению риска возникновения кардиоваскулярных катастроф, ассоциированных с ускоренным атеросклеротическим поражением сосудов при РА [1, 3].

Отмечено большое сходство в патогенетических механизмах РА и атеросклероза [4–7]. Установлено ускорение атеросклеротического поражения сосудов при РА [1, 3, 4, 8], зависящее от активности воспали-

тельного процесса [5] и имеющее определенное патогенетическое обоснование [2, 9–11].

Для ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов и оценки риска развития кардиоваскулярных сосудистых осложнений используется широкий спектр неинвазивных инструментальных методов. Среди них особенно информативным является определение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) с высоким разрешением [12]. Увеличение КИМ на каждые 0,1 мм сопряжено с нарастанием риска возникновения инфаркта миокарда на 11% [13]. Установлена высокая частота развития субклинического атеросклероза сонных артерий (АСА) при РА [14].

УЗИ КИМ сонных артерий служит информативным методом оценки выраженности ранних стадий атеросклероза [15].

Однако при ранней диагностике атеросклероза и отборе пациентов на УЗИ сосудов целесообразно учитывать как наличие у больных РА специфических кардиоваскулярных факторов риска, так и вклад собственно РА.

Цель исследования — оценка информативности различных факторов риска, предрасполагающих к развитию атеросклероза, и возможности его прогнозирования у больных РА.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1987) [16]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Оренбургской государственной медицинской академии, все больные подписывали информированное согласие.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Возраст больных к началу наблюдения варьировал от 21 года до 84 лет (в среднем $53,4 \pm 10,1$ года). Большинство пациентов составляли женщины (86%). Больные были включены в исследование в различные сроки от начала РА (от 6 мес до 35 лет): наиболее часто встречалась длительность заболевания от 1 до 5 и > 10 лет. Более половины пациентов были серонегативными по РФ, имели развернутую клиническую стадию, высокую степень активности по DAS28, эрозивный артрит, II рентгенологическую стадию, III функциональный класс и РА средней степени тяжести. У 31% больных были обнаружены внесуставные проявления.

Клиническое обследование больных включало применение общепринятых в ревматологии методов исследования. Активность РА оценивали с помощью суммарного индекса активности по DAS28. Вычисляли индекс тяжести с использованием методики Н.И. Коршунова (2004) [17]. Рентгенологическая стадия определялась по классификации Штейнброекера путем рентгенографии кистей.

Лабораторное исследование в обязательном порядке включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности, С-реактивного белка (СРБ), РФ.

Проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование общих, наружных и внутренних сонных, позвоночных артерий в экстракраниальном отделе с обеих сторон. Наличие АСА устанавливали на основании увеличения КИМ $\geq 0,9$ мм и/или наличия в сонных артериях бляшек [18]. За атеросклеротическую бляшку (АТБ) принимали локальное утолщение стенки артерии $\geq 1,5$ мм (крупная бляшка) или утолщение, превышающее на 50% и более толщину примыкающего неизмененного КИМ (мелкая бляшка).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА (n = 100)

Показатель	Значение
Пол:	
мужчины	14
женщины	86
Возраст, лет:	
21–44	11
45–59	67
≥ 60	22
Длительность заболевания, годы:	
< 1	19
1–5	31
5–10	19
> 10	31
Иммунологическая характеристика:	
серопозитивные по РФ*	39
серонегативные по РФ	61
Клиническая стадия:	
ранняя	19
развернутая	50
поздняя	31
Активность болезни (DAS28):	
низкая	6
средняя	42
высокая	52
Внесуставные проявления	
	31
Наличие эрозий:	
нет	42
да	58
Рентгенологическая стадия:	
I	13
II	54
III	24
IV	9
Функциональный класс	
I	3
II	19
III	75
IV	3
Индекс тяжести РА:	
легкий	5
средней тяжести	71
тяжелый	24

* РФ — ревматоидный фактор.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Для описания качественных признаков проводилось построение таблиц частот и сопряженности с вычислением интенсивных и экстенсивных показателей, расчетом и оценкой критерия χ^2 . При отличии распределения количественных признаков от нормального для сравнения 2 независимых групп использовали расчет и оценку критерия Манна—Уитни, а для сравнения ≥ 3 групп — непараметрический дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса [19].

Результаты и обсуждение

Из 100 обследованных больных РА в 80 % случаев были выявлены изменения в сонных артериях, у 20 пациентов, составивших 1-ю группу, признаки АСА отсутствовали. Во 2-ю группу вошли больные ($n = 21$) со слабо выраженным атеросклерозом, у которых имелись единичные, преимущественно односторонние бляшки, чаще мелкие ($< 0,5$ мм), и/или небольшое (1,0–1,2 мм) увеличение КИМ. Более чем у половины ($n = 59$) пациентов был констатирован выраженный атеросклероз (преимущественно двустороннее поражение сонных артерий с утолщением КИМ и множественными АТБ); эти больные составили 3-ю группу. В дальнейшем (после распределения пациентов на группы) статистически значимые ($p < 0,001$) различия между группами были подтверждены при сравнении утолщения КИМ и частоты наличия АТБ и их количества (табл. 2).

Распределение больных на группы по степени выраженности АСА позволило изучить значение различных факторов для риска его развития. Прежде всего были учтены традиционные кардиоваскулярные факторы риска: возраст, пол, наличие артериальной гипертензии (АГ), наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), повышенный индекс массы тела (ИМТ) и наличие дислипидемии (ДЛП). При этом было установлено, что у пациентов с выраженным атеросклерозом число традиционных факторов риска значимо больше, чем у больных со слабо выраженным атеросклерозом и без него ($p = 0,002$). Кроме общего количества факторов риска, на развитие атеросклероза оказывают влияние возраст пациентов (более старший состав больных 3-й группы), наличие АГ и ДЛП (повышение концентрации ОХС и ТГ), увеличение ИМТ.

Это соответствует данным других авторов [20, 21], которые также указывают, что наиболее часто встречающимися факторами сердечно-сосудистого риска у больных РА являются АГ и нарушение липидного профиля крови, при этом особое значение ДЛП и АГ как факторам риска развития атеросклероза придается именно при РА [22].

Проведено сравнение степени выраженности атеросклероза со специфическими параметрами РА. Выяв-

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от наличия АТБ (χ^2 Пирсона = 39,3, $ss = 2$, $p < 0,001$)

Наличие АТБ	Группа					
	1-я ($n = 20$)		2-я ($n = 21$)		3-я ($n = 59$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет	20	100	5	24	1	2
Есть	—	—	16	76	58	98

лено, что к развитию атеросклероза приводят 2 наиболее важных специфических параметра РА (активность по DAS28 и индекс тяжести). Высокая активность по DAS28 у больных с выраженным атеросклерозом наблюдалась значимо чаще, чем у пациентов 1-й и 2-й группы ($p = 0,025$). У больных 3-й группы высокая активность встречалась в 2 раза чаще, чем у пациентов, не имеющих атеросклероза (64,4 и 30 % случаев соответственно). Напротив, низкая активность почти в 5 раз реже отмечалась у больных с выраженным атеросклерозом, чем у пациентов без признаков АСА, — 3,4 и 15 % соответственно (рис. 1).

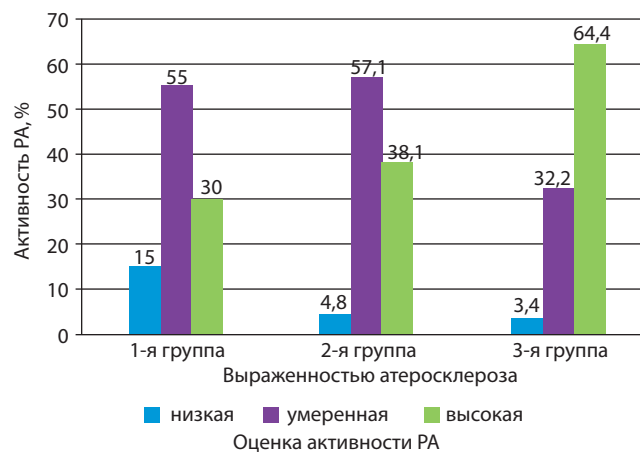


Рис. 1. Активность РА у больных с различной выраженностью атеросклероза (χ^2 Пирсона = 11,1, $ss = 4$, $p = 0,025$)

При нарастании тяжести РА выраженность АСА также постепенно увеличивалась. При выраженном атеросклерозе тяжелый артрит наблюдался в 29,8 %, легкий — в 1,7 % случаев, а у больных, не имевших атеросклероза, тяжелый артрит встречался в 3 раза реже, чем легкий (5 и 15 % соответственно). Индекс тяжести артрита был больше у пациентов с наличием атеросклероза, чем у больных без него ($p = 0,03$) (рис. 2).

Эти результаты совпадают с данными литературы [23], согласно которым толщина КИМ общих сонных артерий при РА выше, чем у здоровых пациентов, и коррелирует с длительностью и тяжестью основного процесса, что служит основанием для суждения о том,

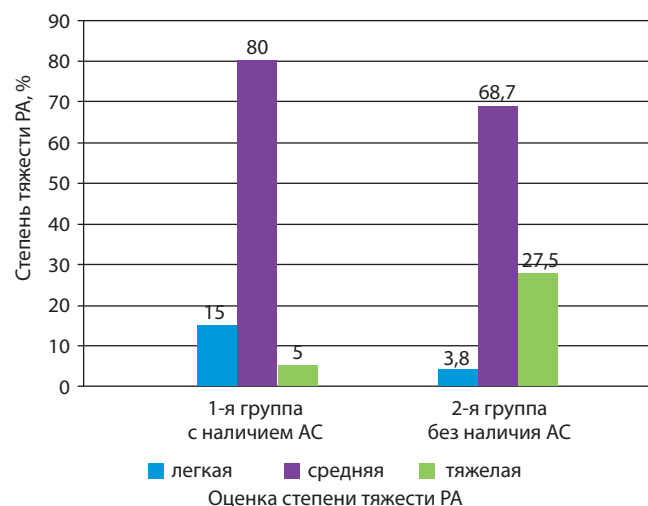


Рис. 2. Степень тяжести РА у больных с/без наличия атеросклероза (χ^2 Пирсона = 7,2, $ss = 2$, $p = 0,03$)

Таблица 3. Диагностика атеросклероза у больных РА

Группа	Признак	Величина признака	Сглаженные диагностические коэффициенты	Информативность
1-я	Наличие и размер АТБ	Отсутствуют или < 0,03	-9	1,77
		0,03–0,10	-2	0,06
		0,11–0,12	+5	0,44
		≥ 0,13	+16	1,69
				3,96
	КИМ D	≤ 0,06	-4	0,07
		0,07	-3	0,29
		0,08	-3	0,17
		0,09	+1	0,04
		0,10	+1	0,02
		0,11	+5	0,23
		0,12	+9	0,34
		≥ 0,13	+12	0,48
				1,56
	КИМ S	≤ 0,06	-3	0,10
		0,07	-3	0,20
		0,08	-3	0,17
		0,09	-1	0,03
		0,10	+2	0,04
		≥ 0,11	+6	0,30
				0,84
2-я	Наличие АГ	Нет	-3	0,49
		Есть	+3	0,49
				0,98
	ОХС, моль/л	< 3,1	-1	0,01
		3,1–4,0	-1	0,02
		4,1–5,0	0	0,00
		5,1–6,0	0	0,00
		6,1–7,0	+1	0,02
		7,1–8,0	+2	0,03
		> 8	+4	0,03
				0,11

Примечание. Способ применения диагностической таблицы — поиск коэффициентов, соответствующих обнаруженным у больного величинам признаков, и суммирование их до получения итоговых сумм: +13 (ответ: имеется атеросклероз); -13 (ответ: нет атеросклероза). Если после суммирования диагностических коэффициентов всех найденных признаков ни один из порогов не достигнут — ответ неопределенный (имеющейся информации недостаточно для дифференциальной диагностики выраженности атеросклероза с вероятностью ошибки не выше 5%).

что РА является независимым фактором риска развития атеросклероза, ассоциированным с утолщением артериальной стенки.

По данным ряда авторов, наличие АТБ в сонных артериях у больных РА ассоциируется с активностью заболевания по DAS28 [24]; неблагоприятные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, ранние признаки АСА, связаны с наличием факторов сердечно-сосудистого риска и активностью заболевания [25].

В литературе имеются сведения о том, что ускоренное развитие атеросклероза ассоциируется с наличием РФ в сыворотке крови [6] и уровнем СРБ [21].

Нам не удалось выявить связи наличия атеросклероза с длительностью РА, а также серопозитивностью по РФ и СРБ; последнее, возможно, связано с тем, что обследованные больные длительно получали противовоспалительную терапию.

Группа	Признак	Величина признака	Сглаженные диагностические коэффициенты	Информативность
2-я	Отягощенная наследственность по ССЗ	Нет	-1	0,06
		Есть	+3	0,17
				0,23
	Возраст больного, лет	≤ 20	-9	0,20
		21–30	-7	0,25
		31–40	-2	0,07
		41–50	-1	0,02
		51–60	0	0,00
		61–70	+3	0,15
		≥ 71	+4	0,13
				0,81
	ТГ	≤ 0,5	-3	0,15
		0,6–1,0	-1	0,02
		1,1–1,5	-1	0,03
		1,6–2,0	+2	0,08
		2,1–2,5	+5	0,18
		2,6–3,0	+5	0,07
		> 3,0	+8	0,07
				0,54
	ИМТ	< 21	-2	0,06
		21–25	-2	0,12
		26–30	+1	0,02
		31–35	+1	0,03
		36–40	+4	0,14
		≥ 41	+5	0,08
				0,45
3-я	Индекс тяжести РА	1	-6	0,34
		2	0	0,00
		3	+7	0,79
				1,13
	Активность по DAS28	Низкая	-6	0,34
		Умеренная	-2	0,16
		Высокая	+3	0,41
				0,91

Таблица 4. Информативность наличия атеросклероза у больных РА

Признак	Информативность (I)
Наличие и размер АТБ	3,96
КИМ D	1,56
Индекс тяжести РА	1,13
Наличие АГ	0,98
Активность по DAS28	0,91
КИМ S	0,84
Возраст	0,81
ТГ	0,54
ИМТ	0,45
Отягощенная наследственность по ССЗ	0,23
ОХС	0,11

Активность и тяжесть РА в нашем исследовании не зависели от возраста больных, т. е. тем самым мы подтвердили, что такие специфические параметры, как активность и тяжесть РА, оказывают влияние на развитие атеросклероза.

Оценка информативности всех факторов риска, predisposing к развитию атеросклероза у больных РА,

проведенная по методике Е.В. Гублера и А.А. Генкина (1973) [26], позволила составить диагностическую таблицу для выявления и прогнозирования развития атеросклероза у данной категории больных. Эти факторы представлены тремя группами признаков: 1-я группа — результаты УЗИ сонных артерий (наличие и размер АТБ, КИМ справа и слева); 2-я — некоторые традиционные кардиоваскулярные факторы риска (наличие АГ, возраст, концентрация ТГ, ИМТ, отягощенная наследственность по ССЗ, уровень ОХС); 3-я — специфические параметры РА (индекс тяжести, активность по DAS28). Информативность этих признаков отражена в табл. 3.

Ранжирование факторов по степени их информативности приведено в табл. 4.

Использование разработанной таблицы позволит сделать вывод о наличии и степени развития атеросклероза или о вероятности его прогнозирования в ревматологической практике и при проведении научных исследований.

Заключение

С целью профилактики атеросклеротического поражения сосудистого русла у больных РА необходимо учитывать как традиционные факторы кардиоваскулярного риска, так и специфические параметры (активность и индекс тяжести) основного заболевания.

Для выявления и прогнозирования развития АСА у больных РА рекомендуется использование диагностической таблицы, включающей оценку информативности всех факторов риска, predisposing к развитию атеросклероза у данной группы пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extra-articular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):862–73.
2. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(5):607–13.
3. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:115–20.
4. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН* 2003;(7):6–10.
5. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления (интервью). *Фарматека* 2005;(7):10–4.
6. Полякова С.А., Раскина Т.Ф. Кардиоваскулярные факторы риска и толщина комплекса интима-медиа у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2007;(2):24–8.
7. Paseri V., Yeh E.T. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124–6.
8. Виноградова И.Б., Удовина М.И., Едигарова О.М., Федякина Л.Ф. Острый инфаркт миокарда при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2000;(1):83–5.
9. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. *Терапевтический архив* 1998;70(9):92–5.
10. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology* 2000;39:353–9.
11. Manzi S., Wasco M.C.M. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;58:321–5.
12. Maheswaran B., Leung C.Y., Gutfinger D.E., et al. Intravascular ultrasound appearance of normal and mildly diseased coronary arteries: correlation with histologic specimens. *Am Heart J* 1995;130(5):976–86.
13. Bots D.W., Hoes A.W., Koudstaal P.J., et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432–7.
14. Мясоедова Е.Е., Мясоедова С.Е., Обжерина С.В. Бессимптомный атеросклероз сонных артерий и предикторы его развития при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина* 2009;87(7):37–41.
15. Пиляревский С.Р. Современные подходы к диагностике и профилактике прогрессирования начальных стадий атеросклероза сонных артерий. *Трудный пациент* 2005;(3):5–9.
16. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
17. Коршунов Н.И., Хрусталев О.А., Ершова О.Б. Ревматоидный артрит. В кн.: Актуальные вопросы терапии: Избранные лекции. Ч. II. Рыбинск: Рыбинский дом печати, 2004. С. 163–95.

18. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al.; The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28(12):1462–536.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002.
20. Аршин Е.В., Туев А.В., Щекотов В.В. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертензией с ревматоидным артритом. Российский кардиологический журнал 2005;(3):32–7.
21. Никитина Н.М., Ребров А.П. Применение аторвастатина у больных ревматоидным артритом с гиперлипидемией. Кардиология 2009;49(9):21–6.
22. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2009;(3):4–11.
23. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
24. Курак Т.А. Ультразвуковое исследование сонных артерий в диагностике ранних проявлений атеросклероза у больных с ревматоидным артритом. Медицинский журнал 2010;(2):76–7.
25. Шилкина Н.П., Чураков О.Ю. Эхо-структурные и гемодинамические особенности мозгового кровотока у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2006;(1):17–21.
26. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973.