

Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите

Е.Е. Мясоедова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней, Иваново

Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Контакты: Елена Евгеньевна Мясоедова
elenamyasoyedova@yahoo.com

Contact: Elena Evgenyevna Myasoyedova
elenamyasoyedova@yahoo.com

Поступила 18.11.2011

Цель — оценить распространенность и факторы риска артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом (РА) молодого и среднего возраста.

Материал и методы. Обследованы 222 больных РА (34% с ранним РА) без сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний. Средний возраст $47 \pm 9,7$ года; мужчин было 15%; 60% больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), среднее значение DAS 28 составило $5,77 \pm 1,1$, HAQ-DI — $1,58 \pm 0,7$. Ассоциации между факторами риска и АГ анализировали с помощью моделей логистической регрессии с поправкой на пол и возраст.

Результаты. АГ обнаружена у 153 (69,4%) больных (при раннем РА — у 55%). У 56,3% больных повышение артериального давления было впервые зафиксировано после дебюта РА. С АГ при РА возраст (отношение шансов [ОШ] 2,06; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,51–2,81), серопозитивность по РФ (ОШ=3,05; 95% ДИ 1,67–5,57), абдоминальное ожирение (ОШ=3,82; 95% ДИ 1,89–7,71), индекс массы тела (ИМТ; ОШ=1,15; 95% ДИ 1,07–1,24) и длительный прием преднизолона (ОШ=1,17; 95% ДИ 1,03–1,33). При раннем РА предикторами АГ были серопозитивность по РФ (ОШ=4,62; 95% ДИ 1,67–12,82), титр РФ (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,04–1,96), число припухших суставов из 28 (ОШ=1,14; 95% ДИ 1,03–1,27), DAS 28 (ОШ=1,64; 95% ДИ 1,001–2,67), HAQ-DI (ОШ=3,14; 95% ДИ 1,19–8,25) и ИМТ (ОШ=1,14; 95% ДИ 1,01–1,29).

Заключение. АГ широко распространена у больных РА, в том числе при раннем РА. Более чем в половине случаев АГ развивается на фоне РА и ассоциирована с традиционными факторами риска, наличием РФ и длительным приемом преднизолона. Вклад характеристик РА в развитие АГ наиболее четко прослеживается при раннем РА. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости ранней диагностики и эффективного лечения АГ при РА с адекватным контролем воспалительной активности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, факторы риска

THE PREVALENCE AND RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS E.E. Myasoyedova

Objective: to assess the prevalence and risk factors of arterial hypertension (AH) in young and middle-aged patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Two hundred and twenty-two patients with RA (34% with early RA) who had no concomitant symptoms of cardiovascular disease were examined. Their mean age was 47 ± 9.7 years (15% were males); 60% of the patients were seropositive for rheumatoid factor (RF); a mean DAS 28 score was 5.77 ± 1.1 ; a mean HAQ-DI score, 1.58 ± 0.7 . Logistic regression models were used to study associations between AH and risk factors adjusting for age and sex.

Results. AH was found in 153 (69.4%) patients with RA (55% with early RA). Elevated blood pressure was first documented in 56.3% patients after RA onset. Age (odds ratio [OR] 2.06; 95% confidence interval [CI] 1.51–2.81), RF seropositivity (OR = 3.05; 95% CI 1.67–5.57), abdominal obesity (OR = 3.82, 95% CI 1.89–7.71), body mass index (BMI) (OR = 1.15; 95% CI 1.07–1.24), and long-term prednisolone use (OR = 1.17; 95% CI 1.03–1.33) were associated with AH in RA. In early RA, RF seropositivity (OR = 4.62; 95% CI 1.67–12.82), RF titer (OR = 1.43, 95% CI 1.04–1.96), DAS 28 swollen joints (OR = 1.14; 95% CI 1.03–1.27), DAS 28 (OR = 1.64, 95% CI 1.001–2.67), HAQ-DI (OR = 3.14, 95% CI 1.19–8.25) and BMI (OR = 1.14; 95% CI 1.01–1.29) were associated with AH.

Conclusion. AH is very common in patients with RA, including those with early RA. In more than half of cases, AH develops in the presence of RA and associated with traditional risk factors, RF, and long-term prednisolone intake. The contribution of RA characteristics to the development of AH is more apparent in early RA. The findings suggest that there is a need for the early diagnosis and effective treatment of AH in RA with adequate RA activity control.

Key words: rheumatoid arthritis, arterial hypertension, risk factors

В популяции больных ревматоидным артритом (РА) артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных факторов риска и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении развития кардиоваскулярных заболеваний и смерти от кардиоваскулярных причин [1–3]. Большинство исследований указывают на мультифакторный генез АГ при РА, обусловленный вкладом традиционных факторов риска АГ и характеристик основного заболевания [1, 4–6]. Помимо традиционных факторов риска и системного

воспаления, фармакотерапия РА может являться дополнительным фактором, предопределяющим развитие АГ при РА [1, 7]. Однако относительный вклад этих факторов в развитие АГ при РА окончательно не определен. Кроме того, распространенность и факторы риска АГ при раннем РА исследованы недостаточно.

Цель исследования — оценить распространенность АГ среди больных РА молодого и среднего возраста и выявить факторы риска АГ при РА в целом и при раннем РА в частности.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках программы Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» Российской академии медицинских наук «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при ревматических заболеваниях» и одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздравсоцразвития России. В исследование включены 222 пациента с достоверным РА по критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г. [8], которые проходили стационарное лечение в ревматологическом отделении ОГУЗ Ивановской областной клинической больницы в период 2005–2006 гг. Возраст пациентов 18–60 лет (средний возраст $47 \pm 9,7$ года), мужчин было 15%. Длительность анамнеза РА на момент включения в исследование составила в среднем $6,9 \pm 7,9$ года. У 76 (34%) больных отмечен ранний РА (длительность болезни менее 1 года). Критерии исключения: ассоциированные с атеросклерозом клинические состояния, сахарный диабет, тяжелая сопутствующая патология внутренних органов.

Клиническая характеристика пациентов при исходном обследовании представлена в табл. 1. В 60% случаев наблюдали серопозитивный РА, в 73% случаев – эрозивный артрит. Внесуставные проявления РА имели 41% больных. Среднее значение по DAS 28 составило $5,77 \pm 1,1$, HAQ-DI – $1,58 \pm 0,7$. Большинство больных (87%) получали базисную терапию, из них 69% – метотрексат в дозе 10–25 мг/нед. Преднизолон в дозе $10,16 \pm 7,26$ мг/сут получали 55% больных.

Комплекс лабораторных исследований включал определение содержания в сыворотке крови ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) методом латекс-агглютинации, концентрации общего холестерина и триглицеридов. При клиническом обследовании боль-

ных выясняли наличие следующих факторов риска: курение, гиперхолестеринемия (содержание общего холестерина >5 ммоль/л), ожирение [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²], абдоминальное ожирение (объем талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин), семейный анамнез кардиоваскулярных заболеваний. В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России вычисляли индекс HAQ-DI [9]. Наличие АГ констатировали при повышении систолического артериального давления (САД) >140 и/или диастолического (ДАД) >90 мм рт. ст. по результатам трех или более измерений либо при приеме антигипертензивных препаратов [10].

Результаты обработаны в пакете программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) с помощью t-теста для независимых выборок, критериев Манна–Уитни и критерия χ^2 . Ассоциации между факторами риска и АГ анализировали с помощью моделей логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании на большой когорте больных РА молодого и среднего возраста показана высокая распространенность АГ. Так, АГ была обнаружена у 153 (69,4%) обследованных больных РА. В группе больных РА с АГ показатель САД в среднем составил $148,9 \pm 18,3$ мм рт. ст., ДАД – $92,7 \pm 10,7$ мм рт. ст., в группе больных РА без АГ – $119,3 \pm 11,8$ и $76,7 \pm 7,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ для сравнений САД и ДАД между группами). По разным данным, от 30 до 80% больных РА в российской и зарубежных популяциях имеют сопутствующую АГ [1, 5, 11–14]. Анализ данных литературы по эпидемиологии АГ

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА

Признак	Все больные РА (n=222)	РА с АГ (n=153)	РА без АГ (n=69)	p
Возраст, годы*	$47,04 \pm 9,7$	$47,53 \pm 7,8$	$41,76 \pm 11,01$	0,001
Мужчины, n (%)	33 (14,9)	26 (17)	9 (13)	0,21
Длительность РА, годы*	$6,94 \pm 7,96$	$7,8 \pm 8,6$	$7,1 \pm 8,8$	0,69
DAS 28*	$5,77 \pm 1,1$	$6,1 \pm 0,97$	$5,9 \pm 1,26$	0,50
СРБ, мг/л*	$10,15 \pm 16,4$	$17,14 \pm 23,51$	$12,96 \pm 17,1$	0,28
СОЭ, мм/ч*	$28,2 \pm 15,1$	$32,55 \pm 17,56$	$30,40 \pm 13,9$	0,47
Серопозитивность по РФ, n (%)	133 (60)	104 (68)	34 (49)	0,02
Эрозивный артрит, n (%)	162 (73)	115 (75)	48 (70)	0,54
HAQ-DI*	$1,58 \pm 0,7$	$1,61 \pm 0,56$	$1,54 \pm 0,74$	0,57
Внесуставные проявления, n (%)	91 (41)	61 (40)	31 (45)	0,59
Терапия РА, n (%)	193 (87)	136 (89)	56 (81)	0,27
– метотрексат	153 (69)	105 (69)	47 (68)	
– другие БПВП	40 (18)	31 (20)	9 (13)	
Преднизолон, n (%)	122 (55)	89 (58)	35 (51)	0,43
Доза преднизолона, мг*	$10,16 \pm 7,26$	$11,25 \pm 8,85$	$9,68 \pm 6,43$	0,27
Продолжительность приема преднизолона, годы*	$2,54 \pm 5,1$	$3,02 \pm 5,7$	$1,44 \pm 3,2$	0,12
Продолжительность приема БПВП, годы*	$1,55 \pm 2,96$	$1,9 \pm 3,2$	$0,8 \pm 2,18$	0,06
Продолжительность лечения без БПВП за время болезни, годы*	$4,11 \pm 11,35$	$4,7 \pm 13,15$	$2,7 \pm 2,18$	0,41
НПВП, n (%)	169 (76)	122 (80)	47 (68)	0,23

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.* – значения представлены в виде $M \pm \sigma$.

у больных РА показывает, что большой разброс значений определяется различиями контингента больных по возрасту и половому составу, активности, тяжести и длительности течения РА, наличием коморбидных состояний и особенностями фармакотерапии РА. Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой частоте АГ в подгруппе больных ранним РА (55%), что совпадает с данными зарубежных популяционных исследований и подтверждает наблюдения других авторов о неблагоприятном профиле кардиоваскулярного риска у больных РА уже в начале заболевания [14].

Продолжительность АГ в общей группе РА составила в среднем $6,96 \pm 6,64$ года. При этом у 67 (43,7%) больных повышение АД было впервые зафиксировано до и у 86 (56,3%) — после дебюта РА. Лечение антигипертензивными препаратами получали лишь 80 (52%) больных РА с сопутствующей АГ, из них 60 (39%) лечились систематически и 20 (13%) — эпизодически. Эти результаты подтверждают данные об относительно низком проценте больных РА, получающих лечение по поводу АГ, и неоптимальном контроле АД при РА [1]. Как и в исследовании V.F. Panoulas и соавт. [1], у наших пациентов наиболее часто используемой группой препаратов для лечения АГ при РА были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II, которые при-

нимали 52% больных, получающих антигипертензивную терапию, несколько реже использовались β -адреноблокаторы (29%) и тиазидоподобные диуретики (17%). Блокаторы кальциевых каналов (в том числе в сочетании с ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами) получали 14% больных.

Сравнительная характеристика больных РА в зависимости от сопутствующей АГ представлена в табл. 1. По сравнению с больными РА без АГ, больные РА с АГ были старше ($p=0,001$), среди них было больше пациентов с серопозитивным РА ($p=0,02$). По другим характеристикам РА и характеру фармакотерапии РА достоверных различий между группами не обнаружено, хотя можно отметить несколько большую длительность приема преднизолона больными РА с АГ по сравнению с РА без АГ, но эти различия имели лишь пограничную статистическую значимость ($p=0,06$).

При анализе распространенности факторов кардиоваскулярного риска у больных РА в зависимости от наличия АГ показано, что в группе больных РА с АГ по сравнению с группой РА без АГ были выше значения ИМТ ($27,1 \pm 4,6$ и $24 \pm 4,3$ кг/м² соответственно, $p<0,001$) и объема талии ($88,1 \pm 11,67$ и $81,18 \pm 11,97$ см соответственно; $p=0,003$), было больше лиц с ИМТ >30 кг/м² (28 и 8% соответственно; $p<0,001$). Не было отмечено достоверных раз-

Таблица 2 Факторы, ассоциированные с развитием АГ при РА и при раннем РА

Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	
	общая группа больных РА (n=222)	ранний РА (≤ 1 года) (n=76)
Возраст, годы	2,06 (1,51–2,81)*	1,52 (0,99–2,35)
Мужской пол	1,23 (0,56–2,69)	2,15 (0,52–8,84)
Длительность анамнеза РА, годы	1,15 (0,79–1,69)	—
Серопозитивность по РФ	3,05 (1,67–5,57)*	4,62 (1,67–12,82)*
Титр РФ	1,14 (0,98–1,33)	1,43 (1,04–1,96)*
ЧПС 28	1,05 (0,99–1,11)	1,14 (1,03–1,27)*
ЧБС 28	0,99 (0,96–1,04)	1,06 (0,98–1,16)
Эрозивный РА	0,74 (0,41–1,33)	0,56 (0,09–3,28)
Внесуставные проявления	1,04 (0,54–2,01)	1,12 (0,35–3,59)
DAS 28	1,11 (0,86–1,42)	1,64 (1,001–2,67)*
HAQ-DI	1,13 (0,70–1,82)	3,14 (1,19–8,25)*
СРБ, мг/л	0,96 (0,66–1,41)	0,99 (0,96–1,03)
СОЭ, мм/ч	1,01 (0,99–1,03)	1,01 (0,97–1,04)
Абдоминальное ожирение	3,82 (1,89–7,71)*	2,33 (0,79–6,79)
Курение	0,71 (0,28–1,76)	0,61 (0,15–2,39)
Семейный анамнез кардиоваскулярных заболеваний	1,42 (0,73–2,76)	2,01 (0,62–6,45)
ИМТ, кг/м ²	1,15 (1,07–1,24)*	1,14 (1,01–1,29)*
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	2,86 (1,32–6,21)*	2,05 (0,63–6,64)
Общий холестерин, ммоль/л	1,05 (0,97–1,15)	0,97 (0,84–1,12)
Триглицериды, ммоль/л	1,01 (0,95–1,08)	0,96 (0,87–1,06)
Прием преднизолона	1,15 (0,64–2,04)	0,78 (0,29–2,11)
Длительность приема преднизолона, годы	1,17 (1,03–1,33)*	1,07 (0,30–3,82)
Прием БПВП	1,46 (0,80–2,66)	1,77 (0,48–6,46)
Продолжительность приема БПВП, годы	1,00 (0,99–1,01)	0,99 (0,89–1,09)
Продолжительность лечения без БПВП за время болезни, годы	0,99 (0,91–1,08)	1,4 (0,35–1,3)
Прием НПВП	0,89 (0,39–2,05)	0,99 (0,24–4,17)

Примечание. Ассоциации представлены с поправкой на пол и возраст больных. ЧПС 28 – число припухших суставов из 28, ЧБС 28 – число болезненных суставов из 28. * – ассоциации достоверны ($p<0,05$).

личий по распространенности курения, гиперхолестеринемии, отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, уровню общего холестерина и триглицеридов у больных РА с АГ.

Для уточнения механизмов АГ при РА мы проводили регрессионный анализ факторов риска АГ у больных РА, в том числе у больных ранним РА (табл. 2). В общей группе больных РА более старший возраст, абдоминальное ожирение, более высокий ИМТ (в особенности ИМТ >30 кг/м²) и большая длительность приема преднизолона были ассоциированы с увеличением риска АГ. Предиктором АГ при раннем РА из числа традиционных факторов риска был ИМТ. Эти результаты закономерны и согласуются с описанными ранее ассоциациями возраста, ожирения и глюкокортикоидной терапии с развитием АГ, в том числе у больных РА [1]. За исключением длительности приема преднизолона, нами не было отмечено ассоциации других характеристик фармакотерапии РА с развитием АГ при РА, в том числе при раннем РА.

Ассоциация серопозитивности по РФ с наличием АГ в общей группе больных РА в нашем исследовании согласуется с общепринятой точкой зрения о неблагоприятном влиянии серопозитивности по РФ и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду на риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при РА и других ревматических заболеваниях [15–17].

В группе больных ранним РА прослеживалась более выраженная связь между наличием АГ и показателями воспалительной активности, чем в общей группе больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1286–98.
2. Gonzalez A., Maradit-Kremers H., Crowson C.S. et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64–9.
3. Serelis J., Panagiotakos D.B., Mavrommati M. et al. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. *J Rheumatol* 2011;38:236–41.
4. Goodson N.J., Silman A.J., Pattison D.J. et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:731–6.
5. Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B. et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:3444–9.
6. Попкова Т.В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium medicum* 2010;12:112–8.
7. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о патогенезе и особенностях лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите (Обзор). *Тер арх* 2011;5:24–33.
8. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
9. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 90–230.
10. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–62.
11. Саморядова О.С., Балабанова Р.М., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит с артериальной гипертензией – субтип ревматоидного артрита? *Клин ревматол* 1994;36:3–15.
12. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3:4–11.
13. Парнес Е.Я., Ермоленко Е.А. Артериальная гипертензия и центральная гемодинамика у больных ревматоидным артритом пожилого возраста. *Клин геронтол* 2000;3–4:24–7.
14. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
15. Tomasson G., Aspelund T., Jonsson T. et al. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1649–54.
16. Liang K.P., Kremers H.M., Crowson C.S. et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol* 2009;36:2462–9.
17. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthr Rheum* 2002;46:2010–9.
18. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945–51.
19. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:607–13.

Так, значимыми предикторами АГ при раннем РА были серопозитивность по РФ и нарастающий титр РФ, большее число припухших суставов из 28, более высокие значения DAS 28 и HAQ-DI. Эти данные подтверждают значимость воспаления и аутоиммунных нарушений для развития АГ и сердечно-сосудистых событий в общей популяции и в популяции больных РА [18, 19]. Ассоциация нарастающего титра РФ с наличием АГ при раннем РА свидетельствует о «дозозависимом» характере этой ассоциации, подтверждая данные некоторых более ранних исследований об увеличении риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий с увеличением титра РФ [16].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что АГ широко распространена у больных РА, в том числе при раннем РА. Менее половины больных получают систематическую антигипертензивную терапию. Более чем в половине случаев АГ развивается на фоне РА и ассоциирована с наличием традиционных факторов риска (возраст, ожирение), серопозитивностью по РФ и с более длительным приемом преднизолона. Вклад воспаления и аутоиммунных нарушений в развитие АГ наиболее четко прослеживается у больных ранним РА, у которых серопозитивность по РФ, нарастающий титр РФ, большее число припухших суставов (из 28), более высокие значения DAS 28 и HAQ-DI являются достоверными предикторами АГ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости ранней диагностики и эффективного лечения АГ при РА с адекватным контролем воспалительной активности.