

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, В.В. Писарев, Э.С. Мач, Е.Л. Насонов  
НИИР РАМН, Москва

### Резюме

Основная причина преждевременной летальности при РА – сердечно-сосудистые осложнения (ССО) (ИМ, внезапная смерть, ОНМК). Ключевая роль в развитии ССО при РА принадлежит хроническому воспалению.

**Цель:** Проанализировать распространенность ССЗ у больных РА, значение традиционных ФР и БПВП, клинических проявлений РА в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, сравнить результаты с данными QUEST-РА.

**Материал и методы:** Проведен скрининг традиционных ФР и встречаемости ССЗ у пациентов с РА. Пациенты заполняли опросник, включавший оценку традиционных ФР ССЗ. ИБС, ИМ и ОНМК устанавливали на основании данных медицинской документации. Субклинические проявления атеросклероза выявляли с помощью УЗ сканирования сонных артерий.

**Результаты:** Скрининг традиционных ФР ССЗ проведен у 563 пациентов (496 жен. и 67 муж.), в возрасте  $47,6 \pm 0,37$  лет, с длительностью болезни  $99,4 \pm 3,7$  мес. Клинические проявления АТ встречались у 5,6%, субклинические – у 11% пациентов РА. ГЛП выявлена у 82%, повышение ИМТ – у 51%, отягощенная наследственность по ССЗ – у 44%, АГ – у 38% пациентов РА. Традиционные ФР, внесуставные проявления РА, ССО и ранние признаки АТ чаще наблюдались у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,05$ ). У мужчин толщина КИМ была больше, чем у женщин ( $p < 0,05$ ). Для оценки взаимосвязи между традиционными ФР и ССО больные РА разделены на 2 группы: I – с ССЗ, II – без ССЗ. Частота традиционных ФР – АГ, СД и повышенного ИМТ была выше у пациентов I группы, по сравнению со II. Относительный риск их развития составил 4,78, 3,06 и 2,09 соответственно ( $p < 0,05$ ). У 38% больных РА с ССЗ наблюдались системные проявления РА ( $OR=2,02$ ;  $p=0,04$ ). Установлена связь между длительностью приема плаквенила, сульфасалазина и толщиной КИМ ( $r=0,34$ ;  $p=0,0002$  и  $r=0,28$ ;  $p=0,008$ , соответственно). Ассоциации ССО с применением других БПВП не выявлено.

**Вывод.** При РА наблюдается увеличение риска ССЗ, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов, которые во многом определяются традиционными кардиоваскулярными факторами риска и патогенетическими механизмами развития заболевания.

**Ключевые слова:** Ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, традиционные факторы риска, атеросклероз, воспаление

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [1].

В настоящее время доказано, что основной причиной преждевременной летальности при РА (примерно в 40-50% случаев) являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов (инфаркт миокарда – ИМ, застойная сердечная недостаточность – ЗСН, внезапная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК), которые развиваются на 10 лет раньше, чем в популяции [2-5]. При РА отмечено двукратное уве-

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,  
НИИР РАМН  
Тел.: 8-499- 615-93-85

личение летальности от сосудистых катастроф. Нарастание риска смерти прослеживается уже в дебюте РА и ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) [6].

В многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль традиционных факторов риска (ФР) в развитии атеросклеротического поражения сосудов при РА [7-9]. Наиболее частыми ФР при РА являются артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия (ГЛП) и курение. В то же время увеличение частоты сосудистых осложнений нельзя объяснить только накоплением традиционных ФР. Ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА принадлежит хроническому воспалению, поэтому проведение эффективной противовоспалительной терапии имеет определяющее значение в профилактике этих осложнений [10-12].

В настоящее время до конца остается неясно, какие препараты, применяемые для лечения РА, оказывают положительное действие на СС систему, а какие – отрицательное.

В недавно проведенном исследовании QUEST-RA, включившем 4363 пациентов с РА из 48 клиник 15 стран, проанализирована распространенность ССО, обусловленных атеросклерозом, а также связь сосудистых катастроф с традиционными ФР, клиническими проявлениями РА и использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [13]. Были выделены страны с «низким» и «высоким» риском развития ССО.

Цель исследования: проанализировать распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди больных РА, значение традиционных ФР и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также клинических проявлений РА в развитии атеросклероза (АТ) и связанных с ним заболеваний, сравнить полученные результаты с данными QUEST-RA.

### Материал и методы

Проведен скрининг традиционных ФР и распространенности ССЗ, обусловленных АТ, у пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987) [14], поступивших на обследование в НИИ ревматологии РАМН в течение 2005-2006 гг. В стационаре пациенты РА заполняли анкету (опросник), включающую оценку традиционных ФР развития ССЗ (табл. 1). Клиническое обследование пациентов проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России [15].

Ишемическую болезнь сердца (ИБС), ИМ и ОНМК устанавливали на основании данных медицинской документации. Субклинические проявления атеросклеротического поражения сосудов выявляли с помощью ультразвукового сканирования сонных артерий. Наличие АТ устанавливали по толщине комплекса интима-медиа (КИМ) в случаях ее увеличения от 0,9 до 1,2 мм [16] и нали-

Таблица 1  
ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Факторы риска	Определение
Артериальная гипертензия	систолическое АД $\geq 140$ мм рт. ст. и/или диастолическое АД $\geq 90$ мм рт. ст. при повторном измерении или прием гипотензивных препаратов
Сахарный диабет (СД)	уровень глюкозы плазмы натощак $> 7,0$ ммоль/л или прием противодиабетических препаратов
Курение	на момент обследования, $\geq 1$ сигареты в день
Избыточная масса тела (ИМТ)	индекс массы тела (ИМТ) (вес, кг/рост, м) $^2 \geq 30$ кг/м $^2$
Отягощенная наследственность по ССЗ	семейный анамнез ранних ССЗ – у женщин $< 65$ лет и у мужчин $< 55$ лет
Дислипидемия (ДЛП): повышение уровня ХС плазмы	$> 5,0$ ммоль/л
повышение уровня ХС ЛНП	$> 3,0$ ммоль/л
повышение уровня ТГ	$> 1,80$ ммоль/л
снижение уровня ХС ЛВП	$< 0,9$ ммоль/л

чию атеросклеротических бляшек (АТБ) (локальное увеличение КИМ более 1,2 мм) [17].

Концентрацию холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови больных колориметрическим методом, уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – фотометрическим методом количественного прямого определения. Содержание уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) вычисляли по формуле Fridwald [18]:  $ХС\ ЛНП = ХС - ТГ / 2,2 - ХС\ ЛВП$ .

Статистический анализ проводился с помощью программного комплекса EpiInfo 5.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) – центр слежения за заболеваемостью и смертностью, США, Атланта). При сравнении групп использовали критерий Манн-Уитни соответственно парному t-критерию, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (ИР, 25-й – 75-й процентиль) и  $M \pm m$ . Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Скрининг традиционных ФР развития ССЗ проведен у 563 пациентов (496 жен. и 67 муж.) в возрасте  $47,6 \pm 0,37$  лет, длительностью болезни  $99,4 \pm 3,7$  мес. Большинство больных (78%) были серопозитивными по РФ. Внесуставные проявления (ревматоидные узелки (РУ), серозит, полинейропатия, кожный васкулит) в анамнезе наблюдались у 186 (33%), на момент обследования – у 131 (23,2%) пациентов с РА (табл. 2). Терапия РА включала: глюкокортикоиды (ГК) – 210 (37%) (ср. доза составила 7,5 мг/сут);

Таблица 2  
ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ РА (N=563)

Показатели	Число больных	
	абс.	%
РФ (+)	439	78
Внесуставные проявления в анамнезе	186	33
Внесуставные проявления на момент обследования:	49	9
- РУ	27	5
- серозит	50	9
- полинейропатия	10	2
- кожный васкулит	3	1

БПВП: метотрексат – 177 (31,4%) (ср. доза – 10 мг/нед.), лефлуномид – 50 (8,9%), аминохинолиновые (плаквенил) – 47 (8,3%), сульфасалазин – 55 (9,8%) пациентов.

Клинические проявления АТ встречались у 32 (5,6%) пациентов с РА: ИМ – у 11 (2%), ИБС – у 26 (5%), ОНМК – у 5 (1%); субклинические признаки АТ: наличие АТБ – у 62 (11%) пациентов. Из традиционных ФР ССЗ наиболее часто отмечались ГЛП (82%), повышение индекса массы тела (ИМТ) (51%), отягощенная наследственность по ССЗ (44%) и АГ (38%) (табл. 3).

Таблица 3  
ЧАСТОТА КЛИНИЧЕСКИХ И СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТ, ТРАДИЦИОННЫХ ФР ССЗ У БОЛЬНЫХ РА (N=563)

Клинические и субклинические проявления АТ, традиционные ФР ССЗ	абс.	%
ССЗ (все):	32	5,6
- ИМ	11	2
- ИБС	26	5
- ОНМК	5	1
Субклинические проявления:		
АТБ	62	11
Традиционные ФР ССЗ:		
ГЛП	464	82
СД	25	4,4
АГ	216	38
Курение	110	20
Повышение ИМТ	278	51
Отягощенная наследственность по ССЗ	284	44

Выявлены различия в распространенности ССО (ИБС и ИМ), субклинических проявлений АТ и традиционных ФР у больных РА в зависимости от пола (табл. 4). ССО наблюдались у 16% мужчин и 4% женщин: ИМ – у 10% и 0,8%; ИБС – у 13% и 3%, соответственно ( $p < 0,001$  во всех случаях). Ранние признаки АТ (утолщение КИМ и выявление АТБ) достоверно чаще встречались у мужчин (52,2%), чем у женщин (24,8%): АТБ обнаружены у 33% и 8%, толщина КИМ составила 1,1 [0,9-1,3] мм и 0,84 [0,75-0,98] мм соответственно ( $p = 0,0002$  во всех случаях). Аналогичные результаты получены при сравнении частоты встречаемости традиционных ФР ССЗ (ГЛП, курение и отягощенная наследственность по ССЗ) и наличия внесуставных проявлений РА, которые чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин.

Таблица 4  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ФР ССЗ У БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Показатели	Женщины n=496	Мужчины n=67
Возраст, годы [Ме (25;75 процентиль)]	50 [43;54]	51 [45;55]
Длительность болезни, годы [Ме (25;75 процентиль)]	7 [2,5;12]	3 [1,1;10]
РФ, % (95%ДИ)	78 (74-78)	79 (67-88)
Наличие системных проявлений, %	21,6	32,8*
ИМ, % (95%ДИ)	0,8 (0,2-2,1)	10 (4,3-20)*
ИБС, % (95%ДИ)	3 (3-2,5)	13 (6,3-24)*
ОНМК, % (95%ДИ)	1 (0,3-2)	0
ССО (все), % (95%ДИ)	4 (3-6)	16 (8-27)*
АТБ, % (95%ДИ)	8 (5-10)	33 (21-45)*
Толщина КИМ, мм [Ме (25;75 процентиль)]	0,84 [0,75-0,98]	1,1 [0,9-1,3]
Субклинические проявления атеросклероза (АТБ + толщина КИМ), % (95%ДИ)	24,8 (21,1-28,8)	52,2 (39,6-64,6)*
АГ, % (95%ДИ)	38 (33-42)	45 (33-57)
ГЛП, % (95%ДИ)	81 (77-84)	92 (83-98)*
СД, % (95%ДИ)	5 (3-7)	3 (0,3-10)
Курение, % (95%ДИ)	12 (10-16)	73 (61-83)*
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , % (95%ДИ)	22 (19-26)	13 (6-24)
Семейный анамнез ССЗ, % (95%ДИ)	47 (43-52)	19 (11-31)*

Примечание: \* $p < 0,05$

Для оценки взаимосвязи между традиционными ФР и ССО, обусловленными АТ, больные РА были разделены на 2 группы: I – с ССЗ (n=32) и II – без ССЗ (n=531) (табл. 5). Пациенты с РА и ССЗ были старше по возрасту, частота традиционных ФР ССЗ – АГ, сахарного диабета (СД) и повышенного индекса массы тела (ИМТ) у них была выше, чем у боль-

Таблица 5  
ТРАДИЦИОННЫЕ ФР У БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ССЗ

Факторы риска	ССЗ (+) n=32	ССЗ (-) n=531	ОР (95% ДИ)
Возраст, годы [Ме (25;75 процентиль)]	55 (51-57)*	49 (43-54)	
РФ, %	78	78	0,96 (0,43-2,12)
Системные проявления, %	38*	22	2,02 (1,01-4,02)
АГ, %	75*	36	4,78 (2,19-10,44)
ГЛП, %	88	82	1,30 (0,47-3,61)
СД, %	13*	4	3,06 (1,16-8,05)
Курение, %	31	19	1,86 (0,91-3,81)
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> , %	65*	20	2,09 (1,01-4,34)
Семейный анамнез ССЗ, %	53	44	1,43 (0,73-2,80)

Примечание: \*  $p < 0,05$

ных, не имеющих признаков ССО. Относительный риск (ОР) развития АГ, СД и ИМТ составил 4,78 (95%ДИ 2,19-10,44), 3,06 (95%ДИ 1,16-8,05) и 2,09 (95%ДИ 1,01-4,34) соответственно,  $p < 0,05$  во всех случаях. Кроме того, у 38% больных 1-ой группы против 22% во 2-ой группе наблюдались внесуставные проявления РА, при этом ОР развития ССО соответствовал 2,02 (95%ДИ 1,01-4,02) ( $p=0,04$ ).

Установлена достоверная корреляционная связь между длительностью приема аминохинолиновых препаратов, сульфасалазина и толщиной КИМ

среднем составляет 9,3%. При этом частота выявления ИМ была выше, чем цереброваскулярной патологии, что соответствует основным клинико-эпидемиологическим исследованиям [23,24,25].

По нашим данным, ССО встречались у 5,6% пациентов с РА (табл. 6). Причем различия в распространенности ИМ и ИБС были ассоциированы с полом: развитие СС событий у мужчин с РА наблюдалось значительно чаще по сравнению с женщинами, что совпадает с результатами исследований QUEST-RA [13] (табл. 7) и MONICA [26].

Таблица 6

**ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА И ЧАСТОТА ССО В ИССЛЕДОВАНИИ QUEST-RA [13] И РОССИЙСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ НИИР РАМН**

Страна	Кол-во пациентов	Возраст (годы)	Женщины, %	Длительность болезни, лет	РФ (+), %	Системные проявления*, %	СС события (все)***, %
Дания	301	58	76	12	74	34	9,9
Финляндия	304	59	72	13	75	18	11,1
Франция	389	55	78	13	75	21	3,6
Германия	225	59	84	13	61	36	17,7
Ирландия	225	57	64	11	81	30	6,6
Италия	336	61	78	10	73	13	8,9
Голландия	317	59	68	9	69	13	9,4
Польша	642	53	86	11	71	33	11,8
Испания	301	60	74	11	71	23	9,9
Швеция	248	59	72	12	82	23	8,4
Англия	126	60	78	15	84	30	10,3
Турция	309	52	85	11	69	18	6,8
Сербия	100	59	88	10	71	23	9,0
США	294	57	72	9	70	24	11,5
Аргентина	246	51	90	10	90	26	3,6
Всего	4363	57±1	78	11±9	73,7	24,3	9,3
Собственные данные	563	54	88	6	78	33**	5,6

\*- включает ревматоидные узелки (РУ), фиброз легких, васкулиты, синдром Фелти и склериты;

\*\* – включает РУ, кожный васкулит, серозит, полинейропатию;

\*\*\* – ИМ, ИБС, ОНМК, стентирование и шунтирование коронарных артерий.

( $r=0,34$ ;  $p=0,0002$  и  $r=0,28$ ;  $p=0,008$  соответственно). Ассоциации ССО с применением других БПВП не выявлено.

**Обсуждение**

В настоящей работе на большой когорте пациентов с РА показана высокая частота развития ССО, клинических и субклинических проявлений АТ. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии различных ФР (традиционных и нетрадиционных) на развитие АТ и обусловленных им тяжелых ССО, подтверждая результаты зарубежных исследований [19-21].

Данные многочисленных исследований демонстрируют существенное возрастание риска развития ССО, связанных с АТ, у больных РА: колебания стандартного показателя смертности (SMR) составляют 1,13-5,15 [22]. Риск смерти в результате ИМ выше в 2-4 раза, ОНМК – в 1,5-2 раза [23] по сравнению с общей популяцией. Анализ результатов в исследовании QUEST-RA [13] показал, что распространенность ССЗ колеблется от 3,6% до 17,7% и в

Кроме того, в данной работе впервые выявлена высокая частота ранних признаков АТ (наличие АТБ и увеличение толщины КИМ), ассоциированная с полом: у мужчин с РА в 2 раз чаще, чем у женщин, встречались субклинические проявления АТ (52% против 25%).

В другом исследовании QUEST-RA [27], на 6004 пациентах РА из 25 стран, включая Россию, проанализированы клинические проявления заболевания (выраженность суставного синдрома, наличие РУ, эрозивного артрита, РФ-позитивность, DAS 28, значения индекса HAQ), а также влияние терапии, применяемой для лечения РА, в зависимости от пола. Оказалось, что активность «ревматоидного» воспаления была более выраженной у женщин. Авторы высказали предположение о том, что половые различия в уровне активности РА могут быть связаны в большей степени с измерением активности заболевания, нежели от активности хронического воспаления, как такового. Следует учитывать, что одна из причин половых различий обусловлена особенностями оценки анализируемых

Таблица 7

КЛИНИЧЕСКИЕ И СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТ, ФР ССЗ В ИССЛЕДОВАНИИ QUEST-RA И РОССИЙСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ (НИИ РЕВМАТОЛОГИИ РАМН) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Показатели	QUEST-RA n=3403	Россия n=496		QUEST-RA n=960	Россия n=67
		Женщины	Мужчины		
Возраст, годы	56,3 (55,8-56,7)*	50 (43-54)	58,9 (58,1-59,7)	51 (45-55)	
Длительность болезни, годы	10 (9,7-10,3)*	7 (2,5-12)	8,8 (8,2-9,4)	3 (1,1-10)	
РФ-позитивность	72 (70-73)	78 (74-78)	74 (71-76)	79 (67-88)	
ИМ	2 (1-2)*	0,8 (0,2-2,1)**	8 (6-10)	10 (4,3-20)	
ИБС	“-“	3 (2-5)**	“-“	13 (6,3-24)	
ОНМК	2 (1-2)*	1 (0,3-2)	3 (2-4)	0	
ССО (все)	7 (7-8)*	4 (3-6)**	16 (14-18)	16 (8-27)	
АТБ	“-“	8 (5-10)**	“-“	33 (21-45)	
Толщина КИМ, мм	“-“	0,84 (0,75-0,98)**	“-“	1,1 (0,9-1,3)	
Субклинические проявления атеросклероза (АТБ + толщина КИМ)	“-“	24,8 (21,1-28,8)**	“-“	52,2 (39,6-64,6)	
АГ	32 (31-34)	38 (33-42)	31 (28-34)	45 (33-57)	
ГЛП	14 (13-15)	81 (77-84)**	13 (11-16)	92 (83-98)	
СД	7 (6-8)*	5 (3-7)	10 (8-12)	3 (0,3-10)	
Курение	15 (14-17)*	12 (10-16)**	26 (23-29)	73 (61-83)	
ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup>	19 (18-20)*	22 (19-26)**	13 (11-15)	13 (6-24)	
Семейный анамнез ССЗ	“-“	47 (43-52)**	“-“	19 (11-31)	
Снижение физической активности	73 (72-75)*	“-“	68 (65-71)	“-“	

Примечание: \* p<0,05 – сравнение показателей между женщинами и мужчинами в QUEST-RA; \*\* – p<0,05 – сравнение показателей между мужчинами и женщинами в Российском исследовании; “-“ – не анализировали.

Таблица 8

ФР ССЗ В ИССЛЕДОВАНИИ QUEST-RA И РОССИЙСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ (НИИ РЕВМАТОЛОГИИ РАМН)

Показатели	QUEST-RA				Российские данные (n=563)			
	ССЗ+	ССЗ-	ОР	p1	ССЗ+	ССЗ-	ОР	p2
Возраст	66,4	55,8	1,05	0,001	55	49	1,02	0,001
РФ, %	77	72	1,02	0,88	78	78	0,96	0,9
Системные проявления, %	43	23	1,52	0,001	38	22	2,02	0,04
Факторы риска, %	63	29	3,0	0,001	75	36	4,8	0,001
АГ	34	11,3	3,19	0,001	88	82	1,3	0,6
ГЛП	16	6,9	2,09	0,001	13	4	3,1	0,02
СД	12	18	0,8	0,26	31	19	1,86	0,08
Курение	18	18	1,34	0,08	65	20	2,09	0,001
ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup>					53	44	1,43	0,2
Семейный анамнез ССЗ								

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий при сравнении пациентов с и без ССЗ в исследовании QUEST-RA, p<sub>2</sub> – достоверность различий при сравнении пациентов с и без ССЗ в Российском исследовании.

показателей (DAS28, индекс HAQ) больными мужского и женского пола.

Возможно, что определенные особенности клинических проявлений РА, а также различия в частоте и выраженности кардиоваскулярных ФР у мужчин предопределяют у них раннее развитие АТ. Ранее нами [28] и другими авторами [29] у пациентов с РА была показана высокая частота выявления АТБ (47% и 44% соответственно), однако в этих исследованиях изучаемые показатели анализировались вне зависимости от пола.

Увеличение частоты развития ССО, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов при РА, обусловлено многими причинами [7]: накоплением традиционных ФР; аутоиммунным воспалением, лежащим в основе этого заболевания; побочными

эффектами противоревматической терапии [30,31].

Среди традиционных ФР ССЗ особое значение имеют ГЛП и АД, которые коррелируют с активностью воспалительного процесса (увеличением СОЭ, СРБ, провоспалительными цитокинами) и нередко связаны с противоревматической терапией [7,32-34]. Курение является важным фактором риска развития не только атеросклероза, но и РА, ассоциируется с более тяжелым течением болезни (наличием ревматоидных узелков (РУ), поражением легких, деструкцией суставов и их функциональной недостаточностью, наличием РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду), что, в свою очередь, увеличивает риск прогрессирования АТ и ССО [35,36]. Накопление традиционных ФР ССЗ наблюдается у больных РА еще до

начала заболевания, а затем локальное и системное воспаление способствует развитию клинических и субклинических проявлений АТ. Важную роль в этом процессе играет тяжесть заболевания, которая характеризуется высоким суставным счетом, системными (внесуставными) проявлениями, наличием РУ и РФ-позитивностью, а также снижением функциональной недостаточности [37].

В нашем исследовании выявлена связь ССО с традиционными ФР ССЗ и внесуставными проявлениями РА (РУ, серозитом, полинейропатией, кожным васкулитом). Ассоциация ССЗ с ГПЛ, курением, повышенной массой тела, семейным анамнезом ССЗ и внесуставными проявлениями РА подтверждает значение традиционных кардиоваскулярных ФР и хронического воспаления в развитии сосудистых катастроф у пациентов с РА, что совпадает с данными исследования QUEST-RA [13].

Учитывая определенное значение иммунных нарушений в развитии атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений при РА, важную роль в профилактике этих осложнений играет эффективная противовоспалительная терапия. Многие лекарственные средства негативно влияют на сосудистую стенку, свертывание крови, артериальное давление (АД), тем самым увеличивая риск развития ССО, однако эти эффекты могут компенсироваться их «антиатерогенным» действием за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза [7].

В этом контексте особое значение имеет исследование, в котором было показано, что лечение метотрексатом ассоциируется со снижением риска ССО [38], а также общей (на 60%) и сердечно-сосудистой (на 70%) летальности [39]. В исследовании L.T.Jacobsson и соавт. [40] риск развития первого ИМ был значительно ниже у пациентов с РА, получающих терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ . В работе S.Suissa и соавт. [41] обнаружена отрицательная корреляция между развитием ИМ и использовани-

ем некоторых БПВП. По данным QUEST-RA длительное применение БПВП (метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида, ГК и ингибиторов ФНО- $\alpha$ ) приводило к снижению риска ССО (с поправкой на традиционные ФР ССЗ) [13]. В то же время использование плаквенила не ассоциировалось со снижением риска сосудистых катастроф, хотя ранее проведенные исследования свидетельствовали о наличии у препарата антитромботических и гиполлипидемических эффектов [42].

В нашем исследовании использование аминохинолиновых препаратов (плаквенила) и сульфасалазина ассоциировалось с ранними проявлениями АТ – увеличением толщины КИМ. Возможно, эти препараты контролируют воспаление не так эффективно, как другие БПВП. Доказано, что для профилактики АТ и связанных с ним ССО важное значение имеет контроль активности заболевания с использованием более агрессивного лечения.

Таким образом, при РА наблюдается увеличение риска ССЗ, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов, которые во многом определяются традиционными кардиоваскулярными факторами риска и патогенетическими механизмами развития заболевания. Современная противовоспалительная терапия, хотя и позволяет во многих случаях контролировать развитие иммунопатологических процессов, все же недостаточно подавляет системный воспалительный процесс, увеличивающий риск ускоренного атеросклеротического поражения сосудов. Следовательно, у пациентов с РА должна проводиться такая же «агрессивная» профилактика и лечение ССО, как и при других заболеваниях, увеличивающих риск кардиоваскулярной летальности (сахарный диабет типа 2 и др.). Дальнейшее изучение представленной проблемы имеет не только важное теоретическое, но и большое практическое значение, связанное с разработкой новых подходов к профилактике и лечению атеросклеротического поражения сосудов при РА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей под ред. Насоновой В.А., Насонова Е.Л. М, Изд-во «Литттерра», 2003
2. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2006, 18, 289-97
3. Pincus T., Sokka T., Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 1234-36
4. Kitis G.D., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2003, 42, 607-13
5. Boers M., Dijkmans B., Gabriel S., et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 1734-39
6. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology*, 2005, 2-10
7. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 6-10
8. Teir J, Koduri G, Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. *Rheumatology*, 2008, 1-3
9. Giles J, Post W, Blumenthal R. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nature Clin. Pract. Rheumatol.*, 2006, 2, 6, 320-9

10. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 862-75
11. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. В кн.: Антифосфолипидный синдром. М., Из-во «Литтера», 2004, 278-98
12. Gonzalez-Gay M.A, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Sem. Arthritis Rheum.*, 2005, 35, 8-17
13. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res. Ther.*, 2008, 10, R30
14. 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, 3, 315-24
15. Ревматология 2005. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005, 25-71
16. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke.*, 1993, 24, 1297-304
17. Iannuzzi A., Michele M.D., Panico S. et al. Radical-trapping activity, blood pressure, and carotid enlargement in women. *Hypertension*, 2003, 41, 289-96
18. Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the calculation of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972, 18, 499-502
19. Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B., Cannuscio C.C., Karlson E.M. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 3444-9
20. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2737-45
21. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 435-42
22. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2002, 14, 115-20
23. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003, 107, 1303-7
24. Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 952-55
25. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increased in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 36-40
26. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mähönen M. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet*, 1999, 353, 1547-57
27. Sokka T., Toloza S., Cutolo M. et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res. Ther.*, 2009, 11, R7
28. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и соавт. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. *Тер. архив* 2007, 5, 9-14
29. Roman M.J., Moeller E., Davis A. et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 2006, 144, 249-56
30. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М., Гэотар-Медиа, 2008, 647-60
31. Gazi I.F, Voumpas D.T, Mikhailidis D. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25, 102-11
32. Del Rincon I, Williams K, Stern M. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2737-45
33. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и соавт. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Научно-практ. ревматол.*, 2007, 5, 4-10
34. Gonzalez-Gay M.A, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2005, 35, 8-17
35. Papadopoulos N.G, Alamanos Y, Voulgari P.V. et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, 23, 861-66
36. Solomon D, Curhan G, Rimm E. et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 344-49
37. Sattar N., McCrey D.W., Capell H. et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003, 108, 2957-63
38. van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk JWR. et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, 8, R 151
39. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 2002, 359, 1173 - 77
40. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe 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, 32, 1213–18
41. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.*, 2006, 55, 531-6
42. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S. et

*al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. Arthritis Res. Ther.*, 2006, 8, R 82

Поступила 10.02.09

**Abstract**

**T.V. Popkova, D.S. Novikova, V.V. Pisarev, E.S. Mach, E.L. Nasonov**  
**Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis**

Cardiovascular complications (CVC) including myocardial infarction (MI), sudden death and stroke (ST) are the main cause of premature mortality in rheumatoid arthritis (RA). Chronic inflammation plays the key role in the development of CVC in RA.

**Objective.** To analyze prevalence of cardiovascular diseases (CVD), significance of traditional risk factors (Rf), DMARDs and RA features in the development of clinical and subclinical signs of atherosclerosis (AT). To compare results with data of QUEST-RA.

**Material and methods.** Traditional Rf and CVD frequency in RA pts were assessed with a questionnaire. Coronary heart disease, MI and ST were diagnosed according to medical documents. Subclinical signs of atherosclerosis were evaluated with carotid artery sonography.

**Results.** Traditional CVD Rf were evaluated in 563 pts (496 female, 93 male) aged 54 (44-54) years with disease duration 72 (24-144) months. Clinical signs of AT were revealed in 5,6%, subclinical – in 11% of RA pts. Hyperlipidemia was present in 82%, increase of intima-media thickness – in 51%, family strain of CVD – in 44%, hypertension – in 38% of pts with RA. Traditional Rf, extra-articular features of RA, CVC and early AT signs were more frequent in men than in women ( $p < 0,005$ ). Thickness of intima-media complex in men exceed that in women ( $p < 0,005$ ). RA pts were divided into two groups (I – with CVD and II – without CVD) to assess relationship between traditional Rf and CVC. Frequency of traditional Rf (hypertension and increased intima-media thickness) in group I was higher than in group II. Relative risk of their development was 4,78 and 2,09 respectively ( $p < 0,05$ ). 38% of RA pts had extra-articular features of RA (OR=2,02;  $p = 0,04$ ). Thickness of intima-media complex correlated with duration of treatment with hydroxichloroquine and sulfasalazine ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,0002$  and  $r = 0,28$ ;  $p = 0,008$  respectively). CVC were not associated with administration of other DMARDs.

**Key words:** *Rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, traditional risk factors, atherosclerosis, inflammation*