Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные)

Новикова Д.С.[1], Попкова Т.В.[1], Кириллова И.Г.[1], Горбунова Ю.Н.[1], Маркелова Е.И.[1], Лучихина Е.Л.[1], Фомичева О.Г.[2], Новиков А.А.[1], Александрова Е.Н.[1], Божьева Л.А.[1], Смирнов А.В.[1], Волков А.В.[1], Каратеев Д.Е.[1], Насонов Е.Л.[1]

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; [2]ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552

Контакты:
Диана Сергеевна Новикова;
diananovikova75@yandex.ru

Contact:
Diana Novikova;
diananovikova75@yandex.ru

Поступила 14.10.14

Большинство больных ранним ревматоидным артритом (РА) до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) имеют высокий или очень высокий кардиоваскулярный риск (КВР).
Цель – оценить влияние противоревматической терапии, которая проводится в соответствии с принципом стратегии «Лечение до достижения цели», на прогрессирование атеросклероза и КВР у больных ранним РА.
Материал и методы. В исследование включено 74 пациента (72% женщин, медиана возраста – 56 лет) с ранним РА с умеренной и высокой активностью (медиана DAS28 – 5,6), не получавших ранее БПВП и глюкокортикоиды (ГК). Все больные были позитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и 87% больных – по ревматоидному фактору. Всем пациентам начата терапия метотрексатом (МТ) с эскалацией дозы до 25–30 мг/нед подкожно, при отсутствии эффекта через 3 мес к этому лечению присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Через 6 мес 39% больных достигли ремиссии, 19% – низкой активности, 35 и 7% сохранили соответственно умеренную и высокую активность РА. Большинство (69%, n=20) пациентов, достигших ремиссии, находились на монотерапии МТ, 9 (31%) – получали комбинированную терапию МТ+ГИБП, тогда как среди пациентов, не достигших ремиссии, 15 (33%) находились на монотерапии МТ, 30 (67%) получали комбинированное лечение МТ+ГИБП. Оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с определением суммарного коронарного риска по шкале SCORE, в том числе в модификации EULAR (mSCORE), атеросклероза сонных артерий (АСА) по данным дуплексного сканирования, кальциноза коронарных артерий (ККА) по данным мультиспиральной компьютерной томографии и оценка степени КВР проведены всем пациентам с ранним РА до начала терапии и после 6 мес лечения.
Результаты и обсуждение. Частота артериальной гипертензии, избыточной массы тела, абдоминального ожирения, гиподинамии, курения, сахарного диабета 2-го типа через 6 мес достоверно не изменилась. Отмечено увеличение уровня общего холестерина (ХС) на 7% ($p<0,05$), ХС липопротеидов низкой плотности на 9% ($p<0,01$), ХС липопротеидов высокой плотности на 26% ($p<0,005$), индекса массы тела (ИМТ) на 1% ($p<0,01$), снижение индекса атерогенности ($p<0,005$). Изменение концентрации показателей липидного спектра крови положительно коррелировало с динамикой ИМТ ($p<0,05$) и отрицательно – с динамикой уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка, СОЭ; $p<0,05$). Через 6 мес отмечено нарастание суммарного КВР по шкале SCORE и mSCORE ($p<0,005$). Увеличение частоты АСА с 59 до 72% и ККА с 42 до 47% привело к нарастанию доли лиц с очень высоким КВР с 67 до 76%, однако различия не достигли статистической значимости. В группах больных, получающих монотерапию МТ и МТ+ГИБП, отмечено сопоставимое нарастание частоты АСА и ККА. У больных, не достигших ремиссии РА, увеличение частоты АСА было на 18% больше, чем у тех, кто ее достиг (3%; $p=0,05$). Значимое прогрессирование АСА отмечено в группе лиц, не достигших ремиссии и не получавших статины ($p=0,05$), в то время как среди лиц, получавших статины и достигших ремиссии РА, частота АСА осталась неизменной.
Таким образом, по предварительным данным исследования РЕМАРКА, замедление прогрессирования атеросклероза у больных ранним РА возможно в случае достижения ремиссии заболевания на фоне противоревматической терапии при одновременном регулярном использовании статинов, что в дальнейшем может ассоциироваться со снижением КВР.
Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; РЕМАРКА; кардиоваскулярный риск; атеросклероз; статины.
Для ссылки: Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24–31.

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS WITHIN THE REMARCA STUDY: PRELIMINARY DATA

Novikova D.S.[1], Popkova T.V.[1], Kirillova I.G.[1], Gorbunova Yu.N.[1], Markelova E.I.[1], Luchikhina E.L.[1], Fomicheva O.G.[2], Novikov A.A.[1], Aleksandrova E.N.[1], Bozhyeva L.A.[1], Smirnov A.V.[1], Volkov A.V.[1], Karateev D.E.[1], Nasonov E.L.[1]

Most patients with early rheumatoid arthritis (RA) have a high or very high cardiovascular risk (CVR) before therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).
Objective: to evaluate the impact of antirheumatic therapy performed in accordance with the Treat-to-Target strategy on the progression of atherosclerosis and CVR in patients with early RA.
Subjects and methods. This investigation enrolled 74 patients (72% women; median age, 56 years) with early RA having moderate to high activity (median DAS28, 5.6) who had not previously received DMARDs and glucocorticoids (GCs). All patients were anticyclic citrullinated peptide antibody-positive and 87% of the patients were rheumatoid factor-positive. All patients received methotrexate (MT) subcutaneously with dose escalation up to 25–30 mg/week, in case of its inefficiency at 3 months a biological agent (BA) was added. After 6 months, 39% of the patients achieved

remission; 19% had low; 35 and 7% had moderate and high disease activity, respectively. The majority (n = 20 (69%)) who achieved remission received MT monotherapy; 9 (31%) – MT + BA whereas among the patients who did not achieve remission 15 (33%) and 30 (67%) respectively. At baseline and after 6 months of treatment, traditional CVR factors were assessed in all patients, by determining the total coronary risk by the SCORE scale, including that modified by EULAR (mSCORE), carotid artery atherosclerosis (CAA) by duplex scanning data, coronary calcification (CC) by multislice spiral computed tomography and by estimating the degree of CVR.

Results and discussion. The rates of hypertension, overweight, abdominal obesity, low activity, smoking, and type 2 diabetes mellitus did not change significantly after 6 months. There were increases in the levels of total cholesterol by 7% ($p < 0.05$), low-density lipoprotein cholesterol by 9% ($p<0.01$), high-density lipoprotein cholesterol by 26% ($p < 0.005$), and body mass index (BMI) by 1% ($p < 0.01$) and a decrease in the atherogenic index ($p<0.005$). The change in blood lipid spectrum concentrations was correlated positively with trends in BMI ($p < 0.05$) and negatively with those in the levels of inflammatory markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate; $p < 0.05$). Following 6 months, there was a rise in the total CVR according to the SCORE and mSCORE scales ($p < 0.005$). The elevations in the rates of CAA from 59 to 72% and CC from 42 to 47% resulted in an increase in the proportion of persons with very high CVR from 67 to 76%; however, the differences failed to attain statistical significance. There was a similar increase in the rates of CAA and CC in the groups of patients receiving monotherapy with MT and MT + BA. In the patients who failed to achieve remission in RA, the rise in the rate of CAA was 18% higher than in those who did (3%) ($p = 0.05$). A significant progression in CAA was noted in the persons who failed to achieve remission and received no statins ($p = 0.05$) while the rate of CAA remained unchanged among those who took statins and achieved remission in RA.

Thus, the preliminary data of the REMARCA study have shown that the progression of atherosclerosis can be delayed in patients with early RA if they achieve remission during antirheumatic therapy and simultaneously use statins regularly, which may be further associated with a reduction in CVR.

Key words: early rheumatoid arthritis; REMARCA; cardiovascular risk; atherosclerosis; statins.

For reference: Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):24–31.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-24-31

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное хроническое воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с развитием тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, поражением внутренних органов, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных, преимущественно вследствие ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. При РА отмечается повышение уровня сердечно-сосудистой летальности на 50–60% по сравнению с общей популяцией [4, 5]. И если в общей популяции за последние 20 лет зарегистрировано значительное уменьшение числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них [6], то при РА тенденция к снижению смертности от ССЗ отсутствует [7].

В последние годы в ревматологии активно внедряется стратегия ведения больных РА по принципу «Лечение до достижения цели» – **«Treat-to-Target (T2T)»**, – направленная на обеспечение ремиссии или низкой активности болезни. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), среди которых ведущее место занимает метотрексат (МТ), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) может предотвратить необратимые изменения опорно-двигательного аппарата, функциональную недостаточность и осложнения, улучшить прогноз заболевания [8]. Предварительные результаты исследования РЕМАРКА (**Р**оссийское иссл**Е**дование **М**етотрексата и биологической тер**А**пии при **Р**анних а**К**тивных **А**ртритах), проводимого в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подтверждают, что ранняя монотерапия МТ является перспективным средством достижения ремиссии у пациентов с активным РА [8, 9]. Результаты, полученные в рамках данной работы, также свидетельствуют о том, что большинство пациентов с ранним РА и умеренной или высокой активностью заболевания еще до начала терапии БПВП имеют высокий или очень высокий кардиоваскулярный риск (КВР) [10]. До сих пор остается неизвестным, способна ли стратегия «T2T» привести к снижению КВР у больных ранним РА.

Цель настоящего исследования – оценить влияние противоревматической терапии, которая проводится в соответствии с принципом стратегии «T2T», на прогрессирование атеросклероза и КВР у больных ранним РА.

Материал и методы

В исследование РЕМАРКА за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. включено 74 пациента с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство больных (72%) составили женщины (медиана возраста – 56 лет, длительности заболевания – 7 мес), серопозитивные по IgM РФ (87%) и/или АЦЦП (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса: медиана DAS28 – 5,6, не получавших ранее БПВП и глюкокортикоиды (ГК), 33 (44%) из принимали НПВП. На момент включения в исследование и в течение 6-месячного наблюдения 54 (73%) больных ранним РА регулярно принимали кардиопротективные препараты (см. табл. 1). Гипотензивную терапию получали 43 (94%) из 46 больных артериальной гипертензией (АГ). Из 50 больных, составивших группу очень высокого риска, лишь 25 (50%) получали статины. Антиагреганты получали все 12 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в 60% случаев принимали сахароснижающие препараты. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Исходно всем пациентам назначали монотерапию МТ (методжект) подкожно по 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед (в зависимости от переносимости). Через 3 мес от начала лечения оценивали эффективность терапии. В случае достижения ремиссии или «хорошего терапевтического ответа» лечение оставалось без изменений и больные продолжали получать монотерапию МТ. При недостаточной эффективности к терапии присоединяли ГИБП (24 пациента – адалимумаб в дозе 40 мг раз в 2 нед подкожно, 10 – цертолизумаба пэгол, 4 – абатацепт, 1 – тоцилизумаб).

Активность РА рассчитывали по индексу DAS28(СОЭ): высокая активность – DAS28>5,1; умеренная – 3,2⩽DAS28⩽5,1; низкая – 2,6⩽DAS28<3,2; ремиссия – DAS28<2,6. Через 6 мес 29 (39%) больных достигли ремиссии, 14 (19%) – низкой активности,

26 (35%) и 5 (7%) – сохранили соответственно умеренную и высокую активность РА. Среди пациентов, достигших ремиссии, 20 (69%) находились на монотерапии МТ и 9 (31%) получали комбинированную терапию МТ+ГИБП. Среди больных, не достигших ремиссии, 15 (33%) находились на монотерапии МТ, 30 (67%) получали комбинированное лечение МТ+ГИБП.

Всем пациентам проведена оценка традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ (АГ, курение, избыточная масса тела, семейный анамнез ССЗ, менопауза, дислипидемия, гиподинамия) с определением суммарного КВР по шкале SCORE, в том числе в модификации EULAR (mSCORE) [5, 11, 12], оценка степеней КВР (табл. 2) [12], выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД), эхокардиография, дуплексное сканирование сонных артерий, определение кальция в коронарных артериях по данным МСКТ до начала терапии и после 6 мес лечения МТ и МТ+ГИБП.

Атеросклероз сонных артерий (АСА) выявляли с помощью дуплексного сканирования в режиме реального времени, использовали линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, ультразвуковой аппарат Voluson 730 Expert (Австрия). Определяли толщину комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонных артерий (мм) в трех точках: 1-я точка – общая сонная артерия, 10 мм до луковицы; 2-я точка – 5–10 мм краниальнее начала луковицы; 3-я точка – внутренняя сонная артерия, 10 мм после разветвления с двух сторон – с определением максимальной ТКИМ. Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению ТКИМ в виде утолщения комплекса интима–медиа (от 0,9 до 1,2 мм) и обнаружению атеросклеротических бляшек (локальное увеличение ТКИМ ⩾1,2 мм) [13]. Всем пациентам проводили МСКТ коронарных артерий на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе GE LightSpeed VCT с оценкой кальциноза коронарных артерий (ККА) по стандартной методике Агатстона [14]

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы SPSS 15.0. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных или параметры для непрерывных переменных, используя медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрические критерии Манна–Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Вилкоксона. При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 (для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера). Анализ связи между непрерывными переменными проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия показателей считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Частота АГ, избыточной массы тела, абдоминального ожирения (АО), гиподинамии, курения, СД 2-го типа у больных ранним РА через 6 мес достоверно не изменилась (табл. 3). При этом отмечено увеличение уровня ОХС на 7%, ХС ЛПНП на 9%, ХС ЛПВП на 26% и ИМТ на 1%. Зарегистрировано снижение частоты низких значений ХС ЛПВП почти в 2 раза и снижение ИА (см. табл. 3). Динамика уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП,

Таблица 1 Общая характеристика больных (n=74)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	56 [46; 61]
Пол, n (%):	
мужчины	20 (28)
женщины	54 (72)
Длительность заболевания, мес*	7 [4; 8]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	15 (20)
II	54 (73)
III	5 (7)
IV	0
Функциональный класс, n (%):	
I	13 (18)
II	58 (78)
III	3 (4)
DAS28*	5,6 [5,0; 6,3]
Активность по DAS28, n (%):	
умеренная (3,2–5,1)	24 (33)
высокая (>5,1)	50 (67)
СРБ, мг/л*	24,4 [8,4; 47,9]
РФ-позитивность, n (%)	64 (87)
АЦЦП-позитивность, n (%)	74 (100)
НПВП, n (%)	33 (44)
АГТ, n (%)	43 (58)
ИАПФ/АРА, n (%)	31 (42)
БАБ, n (%)	50 (68)
БМКК дигидропиридиного ряда, n (%)	17 (23)
Антагонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	1 (1,4)
Диуретики, n (%)	10 (13)
Статины, n (%)	25 (34)
Антиагреганты, n (%)	12 (16)
Кораксан, n (%)	2 (2,7)
Сахароснижающие препараты, n (%)	3 (4)

Примечание. РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, АГТ – антигипертензивная терапия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину, БАБ – β-адреноблокаторы, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. * – указаны Me [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 2 Степени КВР

Риск	Параметры
Очень высокий	Доказанный атеросклероз любой локализации (коронарография, МСКТ и др., перенесенные ИМ, ТЛБА, АКШ, МИ, периферический атеросклероз), СД 2-го и 1-го типа с поражением органов-мишеней (микроальбуминурией), ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2), SCORE >10%
Высокий	Значительно повышенные уровни отдельных ФР (гипертензия высокой степени тяжести, семейная дислипидемия), SCORE >5% и <10%
Умеренный	SCORE >1% и <5%
Низкий	SCORE < 1%

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ИМ – инфаркт миокарда, ТЛБА – транслюминальная баллонная ангиопластика, АКШ – аортокоронарное шунтирование, МИ – мозговой инсульт, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 3 Динамика ТФР ССЗ, уровня АД, ИМТ, объема талии, уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови у больных ранним РА (n=74)

Показатель	На момент включения в исследование	Через 6 мес
АГ, n (%)	46 (62)	48 (65)
САД, мм рт.с т.#	120 [110; 140]	120 [110; 130]
ДАД, мм рт. ст. #	80 [70; 85]	80 [70; 82]
ДЛП, n (%)	55 (74)	59 (80)
ОХС, ммоль/л#	5,22 [4,63; 5,98]	5,6 [4,93; 6,36]*
ОХС >5 ммоль/л, n (%)	49 (66)	55 (74)
ХС ЛПНП, ммоль/л#	3,41 [2,84; 4,14]	3,70 [2,94; 4,26]**
ХС ЛПНП >3 ммоль/л, n (%)	50 (67)	55 (74)
ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л, n (%)	60 (81)	66 (90)
ХС ЛПВП, ммоль/л#	1,32 [1,03; 1,62]	1,66 [1,20; 1,99]***
ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л для женщин, <1,0 ммоль/л для мужчин, n (%)	21 (28)	11 (15)*
ТГ, ммоль/л#	1,13 [0,86; 1,63]	1,1 [0,77; 1,47]
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	16 (22)	13 (18)
ИА (ОХС/ХС ЛПВП)#	3,93 [3,2; 5,19]	3,48 [2,66; 4,41]***
Курение, n (%)	16 (22)	13 (18)
ИМТ, кг/м²#	25,8 [22,6; 30,8]	26,1 [22,6; 30,7]**
ИМТ ⩾25 кг/м², n (%)	40 (54)	43 (58)
ОТ, см#	91 [81; 104]	91,5 [82; 104]
ОТ >80 см для женщин, >94 см для мужчин, n (%)	50 (67)	50 (67)
СД 2-го типа, n (%)	5 (7)	5 (7)
Глюкоза, ммоль/л#	5,38 [5,00; 5,80]	5,39 [5,00; 5,84]
Глюкоза >6,0 ммоль/л, n (%)	14 (19)	14 (19)
Гиподинамия, n (%)	36 (49)	36 (49)
Менопауза, n (%)##	29 (53)	29 (53)
SCORE, %#	0,98 [0,16; 1,96]	1,12 [0,21; 2,4]***
mSCORE, %#	1,47 [0,23; 2,94]	1,68 [0,32; 3,6]***
ИБС, n (%)	12 (16)	12 (16)
АСА, n (%)	44 (59)	53 (72)
ККА, n (%)	31 (42)	34 (47)
Пациенты с очень высоким КВР, n (%)	50 (67)	56 (76)

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ДЛП – дислипидемия, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии. # – указаны Me [25-й; 75-й перцентили], ## – из 54 женщин с РА.* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,005 – достоверность различий по Вилкоксону.

ТГ положительно коррелировала с динамикой ИМТ и отрицательно – с изменением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ (табл. 4). Кроме того, изменения концентрации ОХС и ХС ЛПВП обратно коррелировали с приемом статинов. Динамика показателей липидного спектра крови и ИМТ не зависела от значений DAS28, а также проводимой терапии РА (МТ или МТ+ГИБП).

Оценка динамики суммарного КВР по шкале SCORE проведена у 58 больных ранним РА без ИБС и СД 2-го ти-

Таблица 4 Корреляции разности показателей липидного спектра крови, ИМТ, САД, SCORE, маркеров воспаления и активности РА к 6-му месяцу

Показатель	ΔСРБ, мг/л	ΔОХС, ммоль/л	ΔХС ЛПНП, ммоль/л	ΔХС ЛПВП, ммоль/л	ΔТГ, ммоль/л	ΔИМТ, кг/м²	ΔSCORE, %	ΔТКИМ, мм
ΔСРБ, мг/л	–	-0,4*	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,2	-0,3*	0,2
ΔСОЭ, мм/ч	0,6**	-0,2	-0,3*	0,0	-0,2	-0,3*	-0,2	0,1
ΔDAS28	0,6**	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	0,3*
ΔОХС, ммоль/л	-0,4*	–	0,8**	0,5**	0,4**	0,3*	0,5**	0,1
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	-0,3*	0,8**	–	0,2	0,4**	0,3*	0,6**	0,1
ΔСАД, мм рт. ст.	-0,1	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,5*	0,1
Статины, да/нет	0,0	-0,23*	-0,1	-0,3*	0,0	0,1	-0,2	-0,3*

Примечание. Δ – разность значений показателей до и через 6 мес, r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, * – p<0,05, ** – p<0,005.

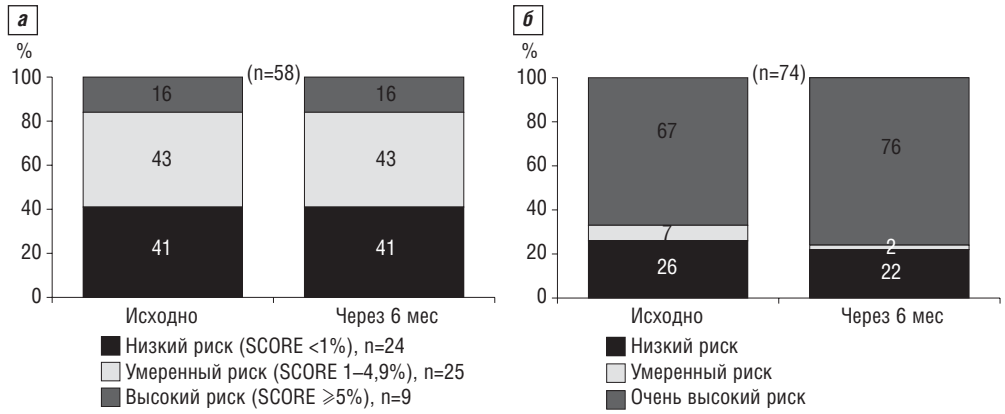

Рис. 1. Динамика mSCORE (*а*) и степеней КВР (*б*) у больных ранним РА

па. Отмечено нарастание значений суммарного КВР по шкалам SCORE и mSCORE (см. табл. 3). При этом распределение пациентов по группам КВР на основании шкалы mSCORE не изменилось (рис. 1, а). Динамика mSCORE положительно коррелировала с изменением концентрации ОХС, ХС ЛПНП в сыворотке крови, уровня САД и отрицательно – с изменением уровня СРБ.

Через 6 мес частота ИБС не изменилась (см. табл. 3). В то же время у 9 больных ранним РА впервые выявлены атеросклеротические бляшки в сонных артериях, что привело к увеличению частоты АСА на 13%. Отмечено появление 4 (5%) новых случаев ККА, что закономерно привело к увеличению доли пациентов с очень высоким КВР (с 67 до 76%; рис. 1, б).

У пациентов, которым потребовалось назначение комбинированной терапии МТ+ГИБП, зарегистрирована более высокая исходная частота АСА (72%), чем у больных, получающих монотерапию МТ (46%; p=0,03; рис. 2). Через 6 мес в группах больных, получающих монотерапию МТ и МТ+ГИБП, отмечено сопоставимое нарастание частоты АСА и ККА (см. рис. 2). В то же время частота АСА более значительно увеличилась у больных, не достигших ремиссии РА, чем у тех, кто к 6-му месяцу находился в состоянии ремиссии (рис. 3).

Среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии, доля больных, регулярно принимавших статины, была практически одинаковой (34 и 33% соответственно). Значимое прогрессирование АСА отмечено только в группе лиц, не достигших ремиссии и не получавших статины, в то время как среди тех, кто получал статины и достиг ремиссии, частота АСА осталась неизменной (рис. 4, а и б). Эти данные подтверждаются результатами корреляционного анализа: максимальная ТКИМ сонных артерий прямо коррелировала с ΔDAS28 (r=0,3; p<0,05; см. табл. 4). Также отмечены близкие к достоверным различия максимальной ΔТКИМ среди больных, получавших и не получавших статины (-0,007 [-0,090; 0,047] и 0,042 [-0,021; 0,122]; p=0,05).

Обсуждение

РА ассоциируется с высоким КВР, обусловленным общими патогенетическими механизмами РА и ССЗ (хроническое воспаление, лежащее в основе патогенеза РА и атеросклероза), накоплением классических кардиоваскулярных факторов риска и нежелательными реакциями препаратов, использующихся для лечения РА, а также недостаточным вниманием к профилактике ССО со стороны врачей-ревматологов и пациентов [4, 5]. После внедрения стратегии раннего назначения БПВП и ГИБП в рутинную клиническую практику активность и тяжесть РА уменьшились, однако возможности снижения КВР при использовании стратегии «T2T» остаются неизученными.

В нашем исследовании впервые проведена комплексная оценка динамики ТФР ССЗ у больных ранним РА на фоне монотерапии МТ и его комбинации с ГИБП. Через 6 мес показано достоверное увеличение уровня ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП параллельно со снижением концентрации СРБ, СОЭ со сходной амплитудой изменений среди пациентов, получающих монотерапию МТ

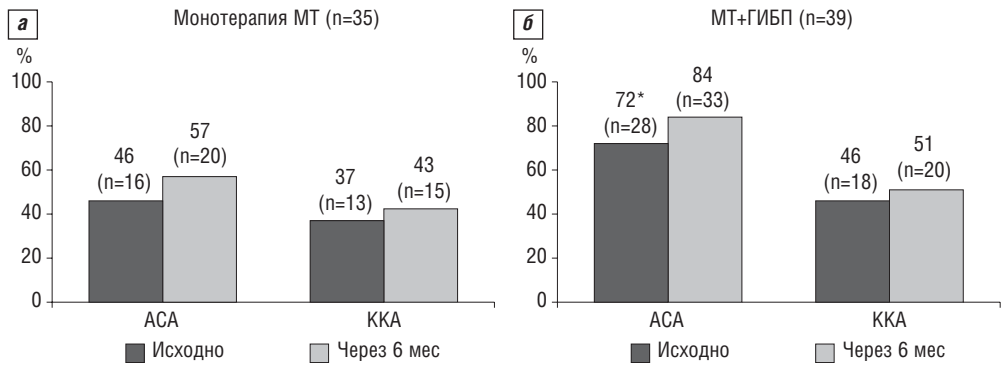

Рис. 2. Динамика АСА и ККА у больных РА, находящихся на монотерапии МТ (*а*) или получающих МТ+ГИБП (*б*). * – p=0,03 (исходная частота АСА в группе монотерапии МТ и в группе МТ+ГИБП)

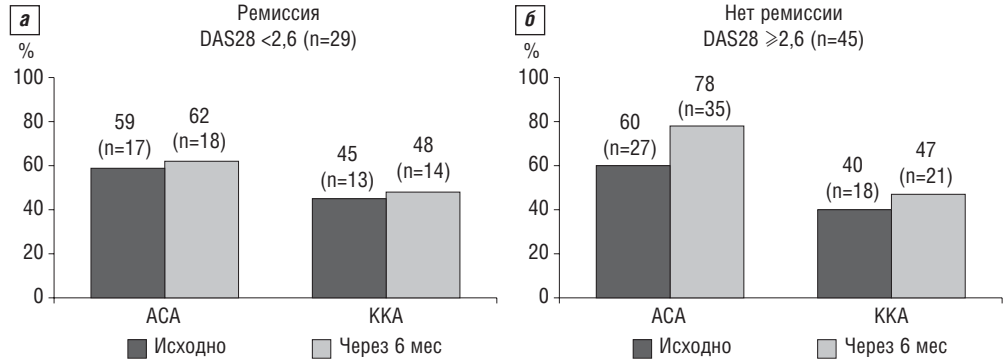

Рис. 3. Динамика АСА и ККА у больных РА, достигших (*а*) и не достигших (*б*) ремиссии заболевания. p=0,05 – разница динамики АСА в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии РА

и МТ+ГИБП. Несмотря на увеличение концентрации ОХС и ХС ЛПНП, отмечено достоверное снижение ИА – соотношения ОХС/ХС ЛПВП. Результаты Фрамингемского исследования продемонстрировали, что соотношение ОХС/ХС ЛПВП является лучшим предиктором ИБС, чем уровень ХС ЛПНП или ОХС в отдельности [15]. Наши данные сходны с результатами, полученными в ходе слепого рандомизированного исследования TEAR [16]. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с ранним активным РА, не получавших ранее БПВП/ГИБП, отмечено сопоставимое повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП примерно на 30% и снижение ИА через 6 мес на фоне монотерапии МТ, комбинированной терапии МТ+этанерцепт или МТ+сульфасалазин+гидроксихлорохин. Более выраженное повышение уровня липидов среди пациентов с ранним РА в исследовании TEAR может быть обусловлено высоким числом больных, получающих ГК перорально (до 48%), в то время как пациенты в исследовании РЕМАРКА пероральных ГК не получали. Наши результаты также согласуются с данными исследования COBRA, продемонстрировавшими повышение всех показателей липидного спектра крови и одновременное снижение ИА у пациентов с РА после начала агрессивного лечения БПВП [17]. Таким образом, изменения липидного спектра после начала эффективной терапии РА (включая монотерапию МТ) скорее связаны не с видом лечения, а со снижением активности заболевания. Показано, что у больных с высокой активностью РА уровни ОХС и ХС ЛПНП ниже, чем в общей популяции, и обратно коррелируют с концентрацией маркеров воспаления [18, 19]. В условиях высокой активности воспаления при РА «благоприятный» липидный профиль (низкие значения ОХС, ХС ЛПНП) ассоциирован с высоким риском кардиоваскулярных событий («липидный парадокс») [20], поэтому повышение показателей липидного спектра крови сразу после начала лечения может отражать «нормализацию» уровня липидов до значений перед началом РА. Роль дислипидемии в развитии ИБС и ССО при РА остается не ясной. По данным одномоментных исследований, гиперлипидемия – важный ТФР ССЗ при РА [18, 21], в то же время результаты проспективных исследований либо не подтверждают эти данные, либо показывают, что развитие ССО опрделяется не уровнем ОХС и ХС ЛПНП, а гипертриглицеридемией [22, 23]. Это может быть связано с тем, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений системы транспорта ХС крови и приводит к изменению не только количественных, но и качественных показателей липидного спектра [24]. Требуется дальнейшее изучение вклада нарушений системы транспорта ХС крови в развитие ССО при РА, особенно на фоне терапии БПВП и ГИБП.

Нами отмечено повышение ИМТ у больных РА после 6 мес терапии МТ и МТ+ГИБП. Это согласуется с данными M.S. Jurgens и соавт. [25], которые продемонстрировали увеличение ИМТ у больных ранним РА на фоне снижения активности заболевания к 6-му месяцу, независимо от проводимой терапии (МТ или МТ+ГК). По данным G. Westhoff и соавт. [26], повышение ИМТ >30 кг/м^2 у больных ранним РА ассоциировалось с менее выраженным рентгенологическим прогрессированием, чем у па-

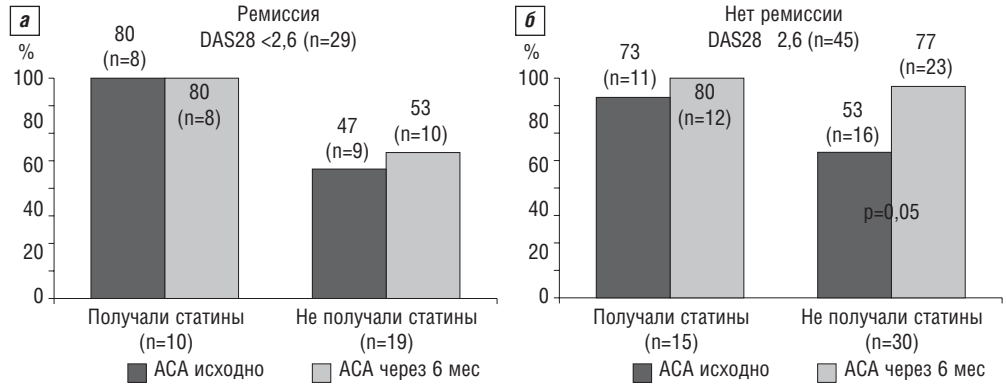

Рис. 4. Динамика АСА у больных РА, достигших (*а*) и не достигших (*б*) ремиссии заболевания, в зависимости от приема статинов

циентов с ИМТ <25 кг/м², за счет более высокой активности РА у последних. В связи с этим представляет интерес парадоксальная взаимосвязь ИМТ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. Высокий ИМТ оказывал протективное действие при условии низкой СОЭ, а дефицит ИМТ, отражающий тяжесть РА, являлся ФР сердечно-сосудистой летальности [27]. Однако в 9-летнем проспективном исследовании BARFOT показано увеличение ИМТ у больных ранним РА с 25,4 до 26 кг/м² [28]. Повышение ИМТ >28 кг/м² являлось независимым ФР тяжелого течения РА (высокой активности заболевания, короткой ремиссии, высоких значений HAQ), ускоренного развития ССО и СД. Пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, но при этом потеря мышечной массы зачастую компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани [29], поэтому требуется дальнейшее изучение нарушений жирового обмена на фоне терапии БПВП, ГИБП и уточнение нормальных границ ИМТ для больных РА.

В нашей работе также впервые показано увеличение SCORE, отмечавшееся через 6 мес после начала лечения и связанное с нарастанием уровня ОХС, ХС ЛПНП, повышением САД и снижением концентрации СРБ, не зависящее от достигнутой активности РА и проводимой терапии. Прогностическое значение данных изменений требует дальнейшего изучения.

Заключительным этапом нашего исследования стала оценка динамики атеросклеротических изменений сонных артерий и ККА. За 6 мес у 13% больных ранним РА появились новые атеросклеротические бляшки и у 5% – новые случаи ККА, что привело к увеличению доли лиц с очень высоким КВР. С целью выявления факторов, способствующих прогрессированию атеросклеротических изменений сонных артерий, мы проанализировали динамику АСА в зависимости от вида лечения РА, достигнутой активности заболевания и использования статинов. У больных, которым потребовалось назначение комбинированной терапии МТ+ГИБП, обращала на себя внимание более высокая исходная частота АСА, чем у тех, кому проводили монотерапию МТ. Можно предположить, что пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, принадлежат к более тяжелому, прогностически неблагоприятному субтипу РА, характеризующемуся также высоким КВР.

Наши результаты подчеркивают важность достижения ремиссии РА для замедления прогрессирования атеросклероза: среди пациентов с сохраняющейся умеренной или высокой активностью зарегистрировано достоверное нарастание АСА на 18% по сравнению с пациентами, достигшими ремиссии (3%). Следует отметить, что большинство пациентов, достигших ремиссии РА, находились на монотерапии МТ. Полученные данные согласуются с результатами A. Guin и соавт. [30], показавших достоверное снижение ТКИМ сонных артерий у больных ранним РА при снижении активности заболевания на фоне монотерапии МТ либо сочетания МТ с сульфасалазином и гидроксихлорохином в течение 1 года наблюдения. Интересными представляются данные первого проспективного исследования влияния низкой активности РА на риск ССО [31]. Авторами продемонстрировано, что частота фатальных ССО у больных с низкой активностью РА значимо ниже (6,9%), чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%), причем только использование МТ явилось значимым кардиопротективным фактором.

Важно подчеркнуть, что, согласно нашим данным, отсутствие новых атеросклеротических бляшек наблюдалось лишь в группе больных, достигших ремиссии РА и получавших статины, а динамика ТКИМ сонных артерий зависела только от изменения DAS28 и приема статинов. Общеизвестно, что статины являются краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики ССО, в том числе и у больных РА [32]. Недавно доказано, что низкая приверженность лечению статинами ведет к увеличению КВР как при первичной, так и при вторичной профилактике ССО, особенно у больных СД и РА [33].

Таким образом, по предварительным данным исследования РЕМАРКА, замедление прогрессирования атеросклероза у больных ранним РА возможно в случае достижения ремиссии заболевания на фоне противоревматической терапии при одновременном регулярном использовании статинов, что в дальнейшем может ассоциироваться со снижением КВР.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. Klareskog L, Cartina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376;1094–108. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
4. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. In: *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678–702].
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696
6. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ.* 2012;344:d8059. DOI: 10.1136/bmj.d8059
7. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Feb 4. DOI: 10.1002/acr.22296 [Epub. ahead of print].

8. Каратеев ДЕ. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2009;(5):4–12 [Karateev DE. Low activity and remission in rheumatoid arthritis. Clinical, immunological and morphological aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(5):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-582
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ, и др. Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-637
10. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381–6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381–6 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
12. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 Прил 2) [National recommendations about cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011;10(6 Suppl 2)].
13. Haward G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke*. 1993;24:1297–304. DOI: 10.1161/01.STR.24.9.1297
14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827–32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-T
15. Kannel WB, Wilson PW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J*. 1992;124(3):768–74. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90288-7
16. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1430–8. DOI: 10.1002/art.37916
17. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):842–5. DOI: 10.1136/ard.62.9.842
18. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):179–83. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
19. Chung CP, Giles JT, Petri M, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):535–44. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.004
20. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482–7. DOI: 10.1136/ard.2010.135871
21. Scott IC, Ibrahim F, Johnson D, et al. Current limitations in the management of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):228–32.
22. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISk (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1996–2001. DOI: 10.1136/ard.2009.126128
23. Innala L, Mü ller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R131. DOI: 10.1186/ar3442
24. Garcia-Gomez C, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop*. 2014;5(3):304–11. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.304
25. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):88–93. DOI: 10.1002/acr.21797
26. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3575–82. DOI: 10.1002/art.23033
27. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1624–9.
28. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I; BARFOT Study Group. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term follow-up from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):78–87. DOI: 10.1002/acr.21710
29. Baker JF, Von Feldt J, Mostoufi-Moab S, et al. Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar 24. DOI: 10.1002/acr.22328
30. Guin A, Chatterjee Adhikari M, Chakraborty S, et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):48–54. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.027
31. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;15:142. DOI: 10.1186/1471-2474-15-142
32. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Статины как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2011;20(1):65–73 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Statins as a basis for the prevention of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2011;20(1):65–73 (In Russ.)].
33. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des*. 2014;20(40):6314–24. DOI: 10.2174/1381612820666140620162629