

Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения)

Удачкина Е.В.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Кириллова И.Г.¹, Горбунова Ю.Н.¹, Маркелова Е.И.¹, Каратеев Д.Е.¹, Лучихина Е.Л.¹, Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Демидова Н.В.¹, Канонирова М.А.¹, Лукина Г.В.¹, Волков А.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Васильевна Удачкина;
helen.udachkina@gmail.com

Contact: Elena Udachkina
helen.udachkina@gmail.com

Поступила 19.02.16

Механизмы снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ранним ревматоидным артритом (РА) при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» остаются недостаточно изученными.

Цель — оценить динамику липидных параметров крови у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

Материал и методы. В рамках исследования РЕМАРКА обследованы 74 пациента [73% женщин; медиана (Ме) возраста — 56 лет] с ранним РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., с умеренной и высокой активностью (Ме DAS28-СОЭ — 5,4). После 6 мес лечения активность РА достоверно снизилась ($p < 0,05$). С 6-го по 18-й месяц значимого изменения активности РА не зарегистрировано. Через 18 мес ремиссия наблюдалась у 31 (42%) пациента: у 17 (55%) — на фоне монотерапии метотрексатом (МТ), у 14 (45%) — на фоне комбинированной терапии МТ и генно-инженерным биологическим препаратом. Уровень липидов крови определяли при включении в исследование, через 6 и 18 мес. Оценка значений липидных параметров проводилась с учетом суммарного ССР. К категории очень высокого ССР относилось 67,6% пациентов. К 18-му месяцу лечения 34 (46%) пациента находились на терапии статинами (Ме дозы аторвастатина и розувастатина — 10 мг/сут).

Результаты и обсуждение. Исходно только 12% пациентов имели оптимальные значения сразу всех липидных параметров. Концентрация общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) отрицательно коррелировала с уровнем С-реактивного белка (СРБ), DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, НAQ ($p < 0,05$). После 6 мес лечения выявлено увеличение ОХС на 7%, ХС ЛПНП — на 12,5%, ХС ЛПВП — на 19,7%, снижение индекса атерогенности на 16% ($p < 0,05$). ΔСРБ отрицательно коррелировала с ΔОХС, ΔХС ЛПНП, ΔХС ЛПВП ($r = -0,3$; $p < 0,05$). На фоне снижения активности РА перестала выявляться корреляция содержания ОХС и ХС ЛПНП с показателями воспаления, начала регистрироваться связь этих липидных параметров с традиционными факторами ССР. За период с 6-го по 18-й месяц лечения значимого изменения липидных параметров не выявлено. Терапия статинами не привела к значимому изменению концентрации липидов.

Выводы. У больных ранним РА уровень липидов отрицательно коррелирует с активностью заболевания.

На фоне противоревматического лечения концентрация липидов сильнее повышается при более интенсивном снижении уровня СРБ. При снижении активности РА уровень липидов больше коррелирует с традиционными факторами ССР, чем с маркерами воспаления.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; исследование РЕМАРКА; липиды; атеросклероз; сердечно-сосудистый риск.

Для ссылки: Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-170.

TIME COURSE OF CHANGES IN BLOOD LIPID PARAMETERS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DURING TREAT-TO-TARGET ANTIRHEUMATIC THERAPY: ACCORDING TO 18-MONTH FOLLOW-UP FINDINGS

Udachkina E.V.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Kirillova I.G.¹, Gorbunova Yu.N.¹, Markelova E.I.¹, Karateev D.E.¹, Luchikhina E.L.¹, Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Demidova N.V.¹, Kanonirova M.A.¹, Lukina G.V.¹, Volkov A.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The mechanisms for lowering a cardiovascular risk (CVR) in patients with early rheumatoid arthritis (RA) when implementing the treat-to-target strategy remain inadequately investigated.

Objective: to estimate the time course of changes in blood lipid parameters in patients with early RA during Treat-to-target antirheumatic therapy at an 18-month follow-up.

Subjects and methods. Seventy-four patients (73% women; median age, 56 years) with early RA meeting the respective 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria and moderate or high activity (median DAS28-ESR score of 5.4) were examined within the framework of the

REMARCA trial. After 6-month treatment, RA activity significantly reduced ($p < 0.05$). At months 6 to 18, no significant change in RA activity was recorded. After 18 months, remission was observed in 31 (42%) patients: in 17 (55%) on methotrexate (MTX) monotherapy and in 14 (45%) on combined therapy with MTX and a biological agent. Blood lipid levels were determined at inclusion in the investigation, 6 and 18 months later. The values of lipid parameters were estimated in terms of the total CVR. 67.6% of the patients were classified as at very high CVR. At 18 months of treatment, 34 (46%) patients were treated with statins (median atorvastatin and rosuvastatin doses were 10 mg/day each).

Results and discussion. Only 12% of the patients had optimal baseline values of just all lipid parameters. The concentration of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) correlated negatively with C-reactive protein (CRP) levels, DAS28-ESR, DAS28-CRP, and HAQ ($p < 0.05$). After 6-month treatment, there were increases in TC by 7%, LDL-C by 12.5%, and HDL-C by 19.7%, and a decrease in the atherogenic index by 16% ($p < 0.05$). Δ CRP negatively correlated with Δ TC, Δ LDL-C, and Δ HDL-C ($r = -0.3$; $p < 0.05$). A correlation of TC and LDL-C with inflammation markers broke off in the presence of lower RA activity; the investigators began recording a relationship of these lipid parameters to traditional CVR factors. Between 6th and 18th month of treatment, there was no significant change in lipid parameters. Statin therapy resulted in no considerable change in lipid concentrations.

Conclusion. The level of lipids negatively correlates with disease activity in the patients with early RA. During antirheumatic treatment, the lipid concentrations are more elevated with a more intensive decrease in CRP levels. With lowered RA activity, the level of lipids correlates with traditional CVR factors more strongly than with inflammation markers.

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

For reference: Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-170 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-164-170>

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1, 2], и высокая активность РА ассоциируется с увеличением ССР [3, 4]. Внедрение стратегии раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в рутинную клиническую практику привело к снижению активности и тяжести РА, что позволяет добиться уменьшения общей смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5, 6]. Тем не менее риск ССО у больных РА по-прежнему выше, чем в общей популяции. Более того, отсутствует снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8]. Однако исследования, которые проводятся по данной проблеме, дают противоречивые результаты [9, 10]. Механизмы снижения ССР при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» на сегодняшний день остаются недостаточно изученными. Так, например, показано, что после начала агрессивного лечения РА с помощью БПВП и ГИБП происходит повышение всех показателей липидного спектра крови [11, 12]. При этом взаимосвязь ССЗ и уровня липидных параметров, наблюдаемая в общей популяции, у больных РА не столь однозначна [10]. В условиях высокой активности воспаления при РА «благоприятный» липидный профиль, который характеризуется низкими значениями уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) общего ХС (ОХС), ассоциирован с высоким риском ССО («липидный парадокс») [4]. Все это затрудняет клиническую оценку липидного статуса у больных РА. Таким образом, влияние агрессивного лечения РА на липидные параметры крови и значение этих изменений требуют дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — оценить динамику липидных параметров крови у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

Материал и методы

В исследовании РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах) за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. включено 74 пациента с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов /

Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. С его дизайном можно ознакомиться в ранее опубликованных статьях [13, 14]. У всех пациентов при включении, а также после 6 и 18 мес лечения проводилась клиническая оценка ревматологического и кардиологического статуса, выполнялось исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), липидов. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В этой группе было 54 (73%) женщины и 20 (27%) мужчин, медиана (Ме) возраста — 56 лет, длительности заболевания — 6 мес, 88% были серопозитивны по РФ, 100% — по АЦЦП. Все больные имели умеренную или высокую активность заболевания (Ме DAS28-СОЭ — 5,4; Ме DAS28-СРБ — 5,2), не получали ранее БПВП. Активность РА определяли по индексу DAS28: высокая активность — $DAS28 > 5,1$; умеренная — $3,2 \leq DAS28 < 5,1$; низкая — $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия — $DAS28 < 2,6$. Для оценки эффективности противоревматического лечения использовался индекс DAS28-СОЭ. Через 6 мес после начала лечения выявлено достоверное снижение DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, СОЭ, уровня СРБ и РФ ($p < 0,05$). Ремиссии достигли 27 из 74 включенных в исследование пациентов (36,5%). Из 36 пациентов, которым проводилась монотерапия метотрексатом (МТ), ремиссии достигли 18 (50%). На фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП ремиссия отмечалась достоверно реже: у 9 из 38 (23,7%) больных ($p < 0,05$). За период с 6-го по 18-й месяц лечения DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и СОЭ значимо не изменились, однако концентрация СРБ достоверно увеличилась ($p < 0,05$). Несмотря на это уровень СРБ через 18 мес лечения был по-прежнему ниже исходного ($p < 0,05$). К 18-му месяцу лечения ремиссия наблюдалась у 31 (42%) пациента. Она была достигнута у 17 из 35 (48,6%) пациентов, получавших монотерапию МТ, и у 14 из 39 (36%) пациентов на фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП. Эти различия статистически недостоверны.

Всем пациентам проведена оценка традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ (табл. 2). При этом выявля-

на высокая частота артериальной гипертензии (АГ; 62,2%), атеросклероза сонных артерий (АСА; 55,4%) и атеросклероза коронарных артерий (АКА; 46%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 12 (16,2%) пациентов, и у 2 (2,7%) был инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Большинство включенных в исследование женщин (70%) находились в периоде постменопаузы.

Концентрацию ОХС и триглицеридов (ТГ) в крови определяли колориметрически, ХС ЛПНП – гомогенным энзиматическим колориметрическим методом, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – количественным фотометрическим методом. Индекс атерогенности (ИА) рассчитан по формуле: $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Оценка значений липидных параметров проводилась с учетом суммарного ССР, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (табл. 3) [15].

С этой целью определялся суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ. Расчет производился с использованием калькулятора шкалы SCORE (с учетом уровня ХС ЛПВП) на сайте Европейского общества кардиологов (<http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>). Пациенты с ИБС, АКА, АСА, СД 2-го типа относились к категории очень высокого ССР. Среди включенных в исследование больных РА преобладали пациенты с очень высоким ССР. Это было обусловлено большой частотой АКА и АСА. С целью выявления АКА всем пациентам проведена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с оценкой кальциноза коронарных артерий по стандартной методике Агатстона [16]. АСА выявляли с помощью дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при обнаружении атеросклеротических бляшек (АСБ). Критерием наличия АСБ в сонных артериях являлось локальное утолщение участка сонной артерии более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка сонной артерии более 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [17].

На протяжении всего исследования у части пациентов по показаниям проводилось лечение сердечно-сосудистыми препаратами по стандартным схемам. Терапия статинами была назначена 25 пациентам, которые относились к категории высокого и очень высокого ССР (21 пациенту – вновь, 4 – продолжили прием статинов, начатый до исследования; табл. 4).

Статистический анализ результатов проводили с помощью SPSS 15. Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. При сравнении между группами частот дискретных параметров пользовались критерием χ^2 и в ряде случаев точным критерием Фишера. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у большинства включенных в исследование пациентов уровень липидных параметров превышал индивидуальные оптимальные значения. Только у 9 (12%) из них все липидные параметры (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) находились в рекомендованном диапазоне (табл. 5).

Таблица 1 Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56 [46; 61]
Женщины, n (%)	54 (73)
Длительность РА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 8]
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	13 (17,6)
II	56 (75,7)
III	5 (6,7)
IV	0
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,4 [8,4; 48]
СО ₂ , мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [17; 48]
DAS28-СО ₂ , Me [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [4,9; 6]
Активность РА по DAS28-СО ₂ , n (%):	
умеренная	29 (39,2)
высокая	45 (60,8)
DAS28-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,6; 5,8]
Активность РА по DAS28-СРБ, n (%):	
умеренная	39 (52,7)
высокая	35 (47,3)
HAQ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,69 [0,75; 2,4]
IgM РФ, n (%)	65 (88)
АЦЦП(+), n (%)	74 (100)

Таблица 2 ТФР ССЗ и кардиологический статус пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	29 (39,2)
ИМТ, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	25,9 [22,8; 30,8]
Менопауза, n (%)	38 (70)
Курение, n (%)	15 (20,3)
Гиподинамия, n (%)	39 (52,7)
САД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	123 [110; 140]
ДАД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	80 [70; 85]
АГ, n (%)	46 (62,2)
СД 2-го типа, n (%)	5 (6,8)
ИБС, n (%)	12 (16,2)
ИМ, n (%)	2 (2,7)
ОНМК/ТИА, n (%)	0
АСА, n (%)	41 (55,4)
АКА, n (%)	34 (46)
Категории ССР, n (%):	
<1	20 (27)
1–5	4 (5,4)
5–10	0
>10	50 (67,6)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 3 Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории ССР

Липидные параметры, ммоль/л	Низкий риск (в популяции)	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛПНП	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ТГ	≤1,7	<1,7		
ХС ЛПВП		Мужчины >1,0; женщины >1,2		

Таблица 4 Терапия статинами на протяжении исследования (среди пациентов с высоким и очень высоким ССР)

Препарат	Прием статинов	
	с момента включения в исследование	с 6-го по 18-й месяц
Всего, n (%)	25 (50)	34 (68)
Аторвастатин:		
число больных, n (%)	17 (34)	19 (38)
доза, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 20]	10 [10; 20]
Розувастатин:		
число больных, n (%)	7 (14)	14 (28)
доза, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 10]	10 [5; 10]

Через 6 мес после начала лечения отмечалось значимое повышение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП ($p<0,05$; см. табл. 5). Медианы повышения ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и снижения ИА составили 7; 12,5; 19,7 и 16% соответственно. При этом число пациентов с рекомендованным уровнем ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП значительно не изменилось. Достоверного изменения концентрации ТГ не зарегистрировано. За период с 6-го по 18-й месяц лечения значимого изменения показателей липидного статуса (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ИА), как и числа пациентов с целевым уровнем липидных параметров, не выявлено. После 18 мес лечения отмечались достоверное повышение концентрации ХС ЛПВП и снижение ИА ($p<0,05$), по сравнению с исходным уровнем.

На протяжении всего исследования отмечалось увеличение ИМТ ($p<0,05$).

Исходно показатели липидного спектра крови коррелировали с другими ТФР ССЗ. Так, уровень ТГ был выше у женщин в менопаузе ($p<0,05$), положительно коррелировал с возрастом ($r=+0,3$; $p<0,05$) и ИМТ ($r=+0,5$; $p<0,01$). Более низкий уровень ХС ЛПВП отмечался

у мужчин-курильщиков, больных СД ($p<0,05$). ИА был выше у пациентов с гиподинамией ($p<0,05$) и положительно коррелировал с ИМТ ($r=+0,3$; $p<0,05$). Через 6 мес помимо выявленных исходно зарегистрированы новые связи между уровнем липидов и ТФР. Так, добавилась связь менопаузы с более высоким уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ИА ($p<0,01$). Уровень ДАД положительно коррелировал с концентрацией ТГ ($r=+0,2$; $p<0,05$) и ИА ($r=+0,3$; $p<0,05$). ИМТ коррелировал положительно с уровнем ХС ЛПНП ($r=+0,2$; $p<0,05$) и отрицательно с ХС ЛПВП ($r=-0,4$; $p<0,01$). Корреляции между уровнем липидов и ТФР ССЗ, выявленные исходно и через 6 мес, сохранялись и через 18 мес.

Обнаружена связь между показателями липидного спектра крови и активности РА. Исходно выявлена отрицательная корреляция уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и положительная корреляция ИА с DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, уровнем СРБ, НАQ (табл. 6).

После 6 мес лечения ΔСРБ отрицательно коррелировала с ΔОХС, ΔХС ЛПНП, ΔХС ЛПВП ($r=-0,3$; $p<0,05$). Таким образом, более выраженное повышение уровня липи-

Таблица 5 Динамика липидного статуса

Показатель	На момент включения в исследование	Через 6 мес лечения	Через 18 мес лечения
ОХС, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,22 [4,64; 6]	5,6 [4,94; 6,3]*	5,45 [4,82; 6,36]
Целевой уровень ОХС, n (%)	22 (30)	18 (24,3)	16 (21,6)
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,13 [0,86; 1,62]	1,1 [0,77; 1,5]	1 [0,74; 1,55]
Целевой уровень ТГ, n (%)	58 (78,4)	60 (81)	56 (75,7)
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,41 [2,84; 4,14]	3,7 [3; 4,25]*	3,36 [2,85; 4,14]
Целевой уровень ХС ЛПНП, n (%)	14 (19)	12 (16,2)	15 (20)
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,32 [1,03; 1,62]	1,65 [1,21; 2]*	1,54 [1,25; 1,9]**
Целевой уровень ХС ЛПВП, n (%)	51 (69)	61 (82,4)	56 (75,7)
ИА, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,94 [2,2; 4,2]	2,5 [1,7; 3,4]*	2,6 [1,8; 3,7]**
Все липидные параметры в диапазоне рекомендованных значений, n (%)	9 (12)	9 (12)	10 (13,5)

Примечание. * – различия между значениями на момент включения в исследование и через 6 мес после начала лечения ($p<0,05$); ** – разница между значениями на момент включения в исследование и после 18 мес лечения ($p<0,05$).

Таблица 6 Исходная корреляция между липидными параметрами и показателями активности РА

Липидный параметр	Коэффициент корреляции (r)			
	DAS28-СОЭ	DAS28-СРБ	СРБ, мг/л	HAQ
ОХС, ммоль/л	-0,2*	-0,4**	-0,3**	-0,4*
ХС ЛПНП, ммоль/л	–	-0,4**	-0,3*	–
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,4**	-0,4**	-0,3**	-0,6**
ИА	+0,3*	–	–	+0,6**

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

дов в динамике наблюдалось при более интенсивном снижении концентрации СРБ. Медиана изменения СРБ составила $-18,3$ мг/л. При снижении СРБ на 1 мг/л медиана изменения ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП составила $+0,014$; $+0,012$; $+0,008$ ммоль/л соответственно. Через 6 и 18 мес после начала лечения выявлена положительная корреляция ТГ с DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, СРБ, СОЭ ($p < 0,05$). Через 18 мес уровень СРБ отрицательно коррелировал с ХС ЛПВП ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и положительно – с ИА ($r = +0,3$; $p < 0,01$).

У части пациентов на протяжении исследования проводилась терапия статинами, и 25 больных получали их уже в первые 6 мес наблюдения. Исходный уровень ОХС, ХС ЛПНП и ИА у них был выше, чем у тех, кто в дальнейшем не получал гиполипидемической терапии ($p < 0,05$). Достоверных различий в исходном уровне показателей активности РА (DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, СОЭ, СРБ) между этими группами не выявлено. Через 6 мес концентрация ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП у пациентов, принимавших статины ($n = 25$), достоверно не изменилась. В то же время при отсутствии гиполипидемической терапии ($n = 49$) уровень этих липидных параметров достоверно увеличился ($p < 0,05$) и сравнивался со значениями в подгруппе, в которой назначались статины ($p < 0,05$). ИА снизился в обеих подгруппах ($p < 0,05$). С 6-го месяца лечения число пациентов, принимающих статины, увеличилось до 34 человек. Несмотря на это, за период с 6-го по 18-й месяц уровень липидных параметров ни в одной из подгрупп значимо не изменился.

Обсуждение

В ряде работ было показано, что у больных РА с высокой активностью заболевания уровни ОХС и ХС ЛПНП ниже, чем в общей популяции, и отрицательно коррелируют с показателями воспаления [18, 19]. У пациентов, включенных в наше исследование, значения липидных параметров (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) также отрицательно коррелировали с показателями воспаления и функциональным статусом больных и были ниже, чем в общероссийской популяции [20–22]. Однако это не исключает наличия среди больных активным РА проблемы нарушенного липидного обмена. Несмотря на то что мы включали в исследование пациентов с умеренной и высокой активностью РА, только у 12% из них все липидные параметры находились в рекомендованном диапазоне. Большая частота АСА (55,4%) и АКА (46%) среди наших больных привела к тому, что 67,6% из них были отнесены к категории очень высокого ССР, для которой рекомендованы более низкие значения ОХС и ХС ЛПНП. Уровни ОХС и ХС ЛПНП у большей доли пациентов (70 и 81% соответственно) были выше индивидуальных оптималь-

ных значений, но медиана значений этих липидных параметров находилась в пределах популяционной нормы (5,22 и 3,41 ммоль/л соответственно). С другой стороны, доля пациентов с низкой концентрацией ХС ЛПВП в нашем исследовании была не столь велика (31%). Однако известно, что на фоне хронического воспаления происходит изменение структуры ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. При этом ХС ЛПВП приобретает проатерогенные и провоспалительные свойства [23, 24].

Через 6 мес на фоне значимого снижения активности РА нами выявлено достоверное повышение уровня ОХС на 7%, ХС ЛПНП – на 12,5%, ХС ЛПВП – на 19,7% и снижение ИА – на 16%. При этом уровень липидов повышался сильнее при более интенсивном снижении концентрации СРБ. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований TEAR [11] и COBRA [12]. За период с 6-го по 18-й месяц лечения активность РА и уровень липидных параметров крови значимо не изменились. По сравнению с исходными значениями, липидный профиль через 18 мес после начала лечения отличался более высокой концентрацией ХС ЛПВП и более низким ИА.

В динамике на фоне снижения активности РА перестала выявляться корреляция ОХС и ХС ЛПНП с уровнем показателей воспаления, при этом начала регистрироваться связь этих липидных параметров с ТФР ССЗ. Это может объясняться эффектом «нормализации» концентрации ОХС и ХС ЛПНП на фоне снижения воспалительной активности и уменьшения влияния воспаления на уровень этих показателей. В свою очередь, исходная корреляция ХС ЛПВП с показателями воспаления и ТФР сохранялась на протяжении всего исследования. Положительная корреляция ТГ с признаками воспаления, выявленная в динамике на фоне снижения активности РА и повышения ИМТ, требует отдельного изучения. Все это в очередной раз демонстрирует наличие сложной связи между липидными параметрами и воспалением.

Терапия статинами, проводимая у части пациентов на протяжении исследования (медиана дозы аторвастатина и розувастатина 10 мг/сут), не оказала ожидаемого гиполипидемического действия. Возможно, липид-корректирующий эффект статинов проявился в том, что при снижении активности РА через 6 мес не зарегистрировано закономерного повышения уровней ОХС и ХС ЛПНП. Однако, несмотря на отсутствие дальнейшего достоверного изменения активности РА, к 18-му месяцу значимого гиполипидемического эффекта статинов попрежнему не наблюдалось. Для более точной оценки влияния терапии статинами на липидный спектр крови у больных с активным РА требуется проведение рандомизированного исследования. Возможно, для реализации

гиполипидемического эффекта у данной категории больных требуется применение статинов в более высоких дозах. При этом стоит отметить, что подбор адекватной дозы статинов у пациентов с высокой и умеренной активностью РА затруднен по ряду причин: опасность развития неблагоприятных реакций от применения высоких доз статинов на фоне агрессивного лечения РА, низкая приверженность пациентов гиполипидемической терапии. С другой стороны, в нашем исследовании повышение липидных параметров при снижении активности воспаления в абсолютных величинах было небольшим. Так, снижение уровня СРБ на 1 мг/л сопровождалось увеличением концентрации ОХС на 0,014 ммоль/л, ХС ЛПНП – на 0,012 ммоль/л, ХС ЛПВП – на 0,008 ммоль/л. При этом медиана изменения уровня СРБ составила -18,3 мг/л. Таким образом, при решении вопроса о проведении гиполипидемической терапии эффект «нормализации» уровня липидов, ожидаемый при снижении активности РА, вероятно, не очень актуален. Более остро стоит проблема атеросклеротического поражения сосудов у больных ранним РА. Как обсуждалось выше, в нашем исследовании АСА и АКА выявлялись с большой частотой. Это может быть обусловлено высокой распространенностью ТФР ССЗ у данных пациентов (возраст, менопауза, АГ, гиподинамия, семейный анамнез ранних ССЗ, курение) [14, 25], что согласуется с данными о большой частоте атеросклероза в целом в российской популяции [20]. Кроме того, в литературе обсуждаются аутоиммунное влияние и полиморфизм генов как причины параллельного развития РА и атеросклероза, которые также могут объяснять высокий ССР у больных ранним РА [26]. Выявленное нами атеросклеротическое поражение сосудов большей частью являлось субклиническим. Только у 12 (16,2%) пациентов была диагностирована ИБС, и не было ни одного пациента с ОНМК или ТИА

в анамнезе. Высокая частота субклинического атеросклероза у больных ранним РА свидетельствует о повышенном риске ССО в данной популяции, несмотря на «благоприятный» липидный профиль. Все это указывает на необходимость широкого применения неинвазивных визуализирующих методов обследования сердца и сосудов при стратификации ССР и выборе тактики ведения больных ранним РА.

Заключение

Уровень липидных параметров крови у больных ранним РА отрицательно коррелирует с активностью заболевания. Уменьшение активности воспаления на фоне противоревматической терапии сопровождается повышением уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и снижением ИА. Уровень липидов сильнее повышается при более интенсивном снижении концентрации СРБ. При уменьшении активности РА начинает выявляться корреляция между уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ТФР ССЗ. Среди больных ранним РА отмечается очень высокая частота АСА и АКА, в связи с чем для стратификации ССР и выбора тактики ведения больных ранним РА необходимо применять неинвазивные визуализирующие методы обследования сердца и сосудов.

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.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
2. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608-12. doi: 10.1136/ard.2005.050377
3. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1219-23.
4. 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
5. Lu L, Choi HK, Schoenfeld SR, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:137-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3507
6. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 May-Jun;33(3):391-8. Epub 2015 May 1.
7. Van den Hoek J, Roorda LD, Boshuizen HC, et al. Trend in and predictors for cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over a period of 15 years: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:692. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1730
8. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis: are patients diagnosed today also at increased risk? *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:130. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6244
9. 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
10. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1281-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204933
11. 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
12. 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
13. 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 YV,

- 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
14. 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 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
 15. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Раздел 3. Обследование пациентов и оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Москва; 2012 [*Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Natsional'noe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza. Rossiiskoe obshchestvo kardiostaticheskoi reabilitatsii i vtorichnoi profilaktiki. Diagnostika i korrektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr). Razdel 3. Obsledovanie patsientov i otsenka riska razvitiya serdechno-sosudistyykh oslozhenenii*] [Russian Society of Cardiology. National Society for the Study of Atherosclerosis. Russian Society Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V revision). Section 3. The examination of patients and evaluation of the risk of cardiovascular complications]. Moscow; 2012].
 16. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *JACC*. 1990;15:827-32. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T
 17. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6) Прил. 2:46 [National guidelines on cardiovascular prevention. The Committee of Experts RCS. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6) Suppl 2:46 (In Russ.)].
 18. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar;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. Бойцов СА, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82-6 [Boitsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012;11(3):82-6 (In Russ.)].
 21. Воробьева ЕН, Казызаева АС, Шарлаева ЕА и др. Частота дислипидемий у жителей городской популяции. Известия Алтайского государственного университета. 2014;83(3/2):30-4 [Vorob'eva EN, Kazuyaeva AS, Sharlaeva EA, et al. The frequency of dyslipidemia among residents of urban population. *Izvestiya Altaiskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2014;83(3/2):30-4 (In Russ.)].
 22. Никитин ЮП, Макаренкова КВ, Малютин СК и др. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Napiee Study. Кардиология. 2015;(5):34-9 [Nikitin YuP, Makarenkova KV, Malyutina SK, et al. Blood lipid parameters in the Russian, Polish and Czech populations: The Napiee Study. *Kardiologiya*. 2015;(5):34-9 (In Russ.)].
 23. Rizzo M, Spinola GA, Cesur M, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naive patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):502-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.015
 24. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1633-8. doi: 10.3899/jrheum.090639
 25. 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
 26. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, et al. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:147354. doi: 10.1155/2012/147354