

Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом

Герасимова Е.В.¹, Попкова Т.В.¹, Новикова Д.С.¹,
Круглый Л.Б.², Фомичева О.А.², Карпов Ю.А.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А; ³119991 Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522; ²15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552; ³8, Trubetskaya St., build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Елена Владимировна Герасимова; gerasimovaev@list.ru

Contact: Elena Gerasimova; gerasimovaev@list.ru

Поступила 26.06.16

Цель исследования — определить частоту и степень атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии у больных ревматоидным артритом (РА) с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), оценить связь его развития с традиционными факторами риска (ФР), маркерами воспаления и терапией РА.

Материал и методы. В исследование включено 25 мужчин и 38 женщин с диагнозом РА и подозрением на ИБС или с верифицированной ИБС, медиана возраста — 58 [52; 63] лет, длительности РА — 10,5 [7; 23] года. 85% больных были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ), 69% — по антителам к циклическому цитруллинному пептиду (АЦПП). Медиана DAS28 — 4,7 [3,3; 5,8]. Стеноз коронарных артерий диагностировали при наличии гемодинамически значимого сужения их просвета ($\geq 50\%$).

Результаты и обсуждение. Стеноз коронарных артерий диагностирован у 22 (35%) больных (I группа), из них у 15 (68%) поражение было однососудистым, у 7 (32%) — трехсосудистым; двухсосудистого поражения не было ни у одного пациента с РА. У 41 (65%) больного изменений коронарных артерий не обнаружено (II группа). У мужчин частота стеноза коронарных артерий (15 из 25; 60%) оказалась выше, чем у женщин (7 из 38; 18%; $p < 0,05$). В I группе ИБС встречалась чаще, чем во II: инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе наблюдался у 32 и 2%, стенокардия напряжения с типичным болевым синдромом — у 77 и 32% больных соответственно ($p < 0,05$). Традиционные ФР в обеих группах встречались с одинаковой частотой. В I группе обнаружена более низкая концентрация холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), чем во II (медиана — 1,2 [1,0; 1,5] ммоль/л и 1,3 [1,2; 1,8] ммоль/л соответственно; $p = 0,025$). Атеросклеротические бляшки внутренней сонной артерии (ВСА) обнаружены у 19 и 16%, увеличение толщины интимы ВСА — у 53 и 57% больных I и II групп соответственно ($p > 0,05$). Проведенный множественный регрессионный анализ не выявил связи развития стеноза коронарных артерий с возрастом, полом, значением DAS28, СОЭ, уровнем С-реактивного белка, концентрацией ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП, применением противоревматических препаратов. Изучавшиеся показатели не позволили прогнозировать развитие стеноза коронарных артерий, хотя различия по возрасту приближались к уровню статистической достоверности: отношение шансов (ОШ) — 0,85 (95% ДИ 0,72–1,0); $p = 0,05$. Остальные параметры, включая уровень ХС ЛПВП $< 1,2$ для женщин и $< 1,0$ ммоль/л для мужчин (ОШ = 0,82; 95% ДИ 0,64–0,90; $p = 0,09$), имели меньший вес.

Выводы. У каждого третьего больного РА с подозрением на ИБС или с верифицированной ИБС диагностируется стеноз коронарных артерий. Мужской пол и низкий уровень ХС ЛПВП могут способствовать повышению риска развития стеноза коронарных артерий.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стеноз коронарных артерий; традиционные факторы риска; атеросклеротическое поражение сосудов.

Для ссылки: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):628–633.

RISK FACTORS OF CORONARY ARTERY STENOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Gerasimova E.V.¹, Popkova T.V.¹, Novikova D.S.¹, Kruglyi L.B.², Fomicheva O.A.², Karpov Yu.A.², Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to determine frequency and grade of the coronary artery (CA) damage using coronary angiography data in patients with rheumatoid arthritis (RA) and suspected coronary artery disease (CAD); to evaluate the association of its progress with traditional risk factors (TRF), inflammatory markers and antirheumatic therapy.

Subjects and methods. 25 male and 38 female RA patients with suspected or verified CAD, (median age was 58 [52; 63] years, RA duration — 10,5 [7; 23] years), were included in the study. 85% of patients were seropositive for IgM rheumatoid factor, 69% — for cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies. DAS28 median was 4,7 [3,3; 5,8]. CA stenosis was diagnosed if hemodynamically significant narrowing of the artery lumen ($\geq 50\%$) was present.

Results and discussion. CA stenosis was diagnosed in 22 (35%) patients (group I), 15 (68%) of them had single vessel damage, 7 (32%) — three-vessel involvement; the damage of two vessels was not diagnosed in any RA case. 41 (65%) patients had no lesions in CA (group II). The frequency of CA stenosis was higher in male patients (15 out of 25; 60%) than in female (7 out of 38; 18%; $p < 0,05$). CAD incidence in group I was higher than in group II: myocardial infarction (MI) history was documented in 32% and 2%, stable angina pectoris in 77% and 32% of cases respectively, $p < 0,05$. TRF incidence was similar in both groups. Concentration of serum high density lipoprotein cholesterol (HDLC) in group I was lower than in group II (median 1,2 [1,0; 1,5] vs 1,3 [1,2; 1,8] mmol/L respectively, $p = 0,025$). Carotid artery atherosclerotic plaques were detected in 19% and 16%, carotid artery intima-media thickening — in 53% and 57% of patients respectively ($p > 0,05$). The multiple regression analysis did not revealed any direct relationship of CA stenosis development with age, gender, DAS28, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, concentration of cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, HDLC, and consumption of anti-rheumatic drugs. The prediction of CA stenosis development was not possible with parameters used in this study. However, differences in age were the closest to statistical significance (OR=0,85; 95% CI [0,72–1,0], $p = 0,05$). Other parameters, including HDLC level $< 1,2$ mmol/L for women and $< 1,0$ for men (OR 0,82; 95% CI [0,64–0,90], $p = 0,09$) had less predictive power.

Conclusion: CA stenosis was diagnosed in every third patient with RA and suspected CAD or verified CAD. Male gender and low level of HDLC may increase the risk of CA stenosis.

Keywords: rheumatoid arthritis; coronary artery stenosis; traditional risk factors; atherosclerotic vascular lesions.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):628-633 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-628-633>

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением и развитием серьезных осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [1]. Несмотря на успехи в диагностике и терапии заболевания, смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА остается высокой [2, 3]. Многочисленные исследования показывают, что относительный риск развития ССО у пациентов с РА колеблется от 1,4 до 3,7 по сравнению с общей популяцией [4–6].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут предшествовать развитию РА, протекать бессимптомно и субклинически [7, 8], с развитием ССО после дебюта заболевания [9]. Высокая частота безболевой ишемии миокарда, бессимптомный инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть являются отличительными особенностями течения ишемической болезни сердца (ИБС) при РА [8]. Как показали результаты компьютерной ангиографии, атеросклеротическое поражение коронарных артерий у 2/3 пациентов с РА не сопровождается типичными болями в грудной клетке [10]. Малочисленность «критических» и «кальцинированных» стенозов коронарных артерий, увеличение частоты «ранних» и «мягких» бляшек с высоким риском распада и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки при РА потенциально способствуют быстрому развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11, 12]. Сердечно-сосудистая патология при РА характеризуется не только ускоренным развитием атеротромбоза, но и вовлечением в воспалительный процесс миокарда с развитием неишемической сердечной недостаточности. Эти изменения вносят свой вклад в повышение сердечно-сосудистого риска и могут обуславливать гипердиагностику ИБС [13]. Только у половины больных с типичными болями в грудной клетке находят ангиографическое подтверждение коронарного атеросклероза [10].

Цель настоящего исследования – определить частоту и степень атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии у больных РА с подозрением на ИБС, оценить связь его развития с традиционными факторами риска (ФР), активностью заболевания, маркерами воспаления и проводимой терапией.

Материал и методы

Работа выполнялась в рамках совместной программы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России» (НМИЦК) «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза» в соответствии с утвержденным протоколом обследования. В исследование включено 63 пациента с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской

антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2012 по 2016 г. У всех пациентов была диагностирована ИБС или имелся высокий риск ее развития, так как в момент обследования присутствовало не менее трех из пяти ФР: мужской пол, возраст старше 55 лет, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), отягощенная наследственность по ССЗ [7]. Все пациенты подписывали информированное согласие.

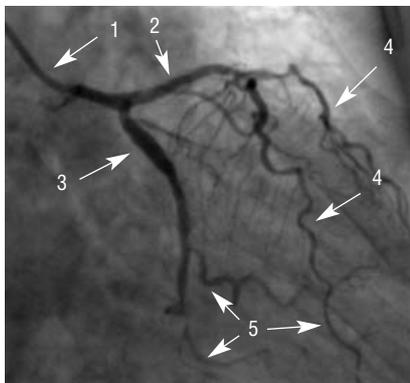
В исследование не включались лица старше 65 лет, а также имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по NYHA, ИМ давностью до 3 мес, клинически значимые пороки сердца, атриовентрикулярные блокады II и III степени и другие жизнеугрожающие аритмии, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточность), состояния, препятствующие проведению нагрузочных проб и ангиографических исследований.

Большинство (38 из 63) больных (60%) были женского пола, медиана возраста – 58 [52; 63] лет, длительности РА – 10,5 [7; 23] года, 85% больных были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ), 69% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Медиана DAS28 составляла 4,7 [3,3; 5,8]). Около половины больных (49%) имели внесуставные проявления (табл. 1).

Таблица 1 Общая характеристика пациентов с РА (n=63)

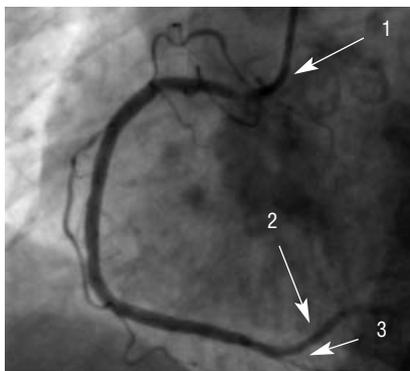
Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [52; 63]
Пол, м/ж, n (%)	25 (40) /38 (60)
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,5 [7; 23]
Активность, %:	
ремиссия	8
низкая	23
умеренная	31
высокая	38
Внесуставные проявления, %	49
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [3,3; 5,8]
РФ+, n (%)	54 (85)
АЦЦП+, n (%)	44 (69)
БПВП, n (%):	53 (84)
метотрексат	43 (68)
лефлуномид	5 (8)
сульфасалазин	3 (5)
гидроксихлорохин	2 (3)
ГИБП, n (%)	12 (19)
ГК, n (%)	24 (38)
НПВП, n (%)	34 (54)
Статины, n (%)	43 (68)

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.



1 – ствол левой коронарной артерии; 2 – передняя нисходящая артерия; 3 – огибающая артерия; 4 – диагональные артерии; 5 – артерии тупого края

Рис. 1. Левая коронарная артерия у больной РА с трехсосудистым поражением коронарных артерий. Ствол левой коронарной артерии (1): в проксимальном отделе стенозирован на 30%, далее – с неровными контурами. Передняя нисходящая артерия (2): с неровными контурами, в проксимальном сегменте стенозы 50 и 60%, в среднем сегменте после отхождения диагональной артерии (ДА; 4) стенозирована на 70%, ДА (диаметр <2 мм) в проксимальной трети стенозирована на 60%, далее – с неровными контурами. Огибающая артерия (3): в устье стенозирована на 80%, в проксимальной трети – до 40%, в дистальной трети – субтотально стенозирована. Первая артерия тупого края (АТК; 5) диаметром <2 мм, с неровными контурами, вторая АТК (диаметр <2 мм) – с неровными контурами



1 – правая коронарная артерия; 2 – заднебоковая артерия; 3 – задняя нисходящая артерия

Рис. 2. Правая коронарная артерия у больной РА с трехсосудистым поражением коронарных артерий. Правая коронарная артерия (1): субтотально стенозирована в устье, далее – с неровными контурами, заднебоковая артерия (2) – с неровными контурами, задняя нисходящая артерия (3; диаметр <2 мм) в проксимальной трети стенозирована на 60%, далее – с неровными контурами

Из БПВП 43 (68%) пациента получали метотрексат, медиана дозы – 19 [15; 20] мг/нед, реже назначались лефлуномид – 5 (8%), сульфасалазин – 3 (5%), гидроксихлорохин – 2 (3%). ГК принимали 38% больных, НПВП – 54%. Терапия ГИБП проводилась 12 (19%) больным РА.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ, включая АГ, курение, избыточную массу тела, отягощенную наследственность по ССЗ, сахарный диабет, ДЛП. Концентрации холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ХС - ТГ/5 - ХС\ ЛПВП$. Уровень С-реактивного белка (СРБ) и IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия).

Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при увеличении толщины комплекса интима–медиа (КИМ) внутренней сонной артерии (ВСА) $\geq 0,9$ мм, а также при обнаружении атеросклеротической бляшки (локальное увеличение толщины КИМ $\geq 1,2$ мм).

Коронароангиография проводилась на рентгеноангиографическом аппарате Philips Allura (США) по стандартной методике Judkins трансфеморальным или трансрадиальным доступом, с цифровой обработкой данных. Исследование проводилось в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦК (Москва). Изображение левой коронарной артерии регистрировалось не менее чем в пяти, правой – в трех различных проекциях. При выполнении исследования проводился постоянный мониторинг АД и ЭКГ в трех стандартных отведениях. Стеноз коронарных артерий диагностировался при наличии гемодинамически значимого сужения ($\geq 50\%$) их просвета.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 8.0 и SPSS 14.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий χ^2 . При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения прогностической ценности оптимального порогового уровня показателя применяли ROC-анализ, для анализа связи между несколькими независимыми и зависимой переменной – метод логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Стеноз коронарных артерий выявлен у 22 (35%) больных (м/ж – 15/7). Они составили I группу, у 15 (68%) из них обнаружено однососудистое, у 7 (32%) – трехсосудистое поражение (рис. 1, 2), двухсосудистого поражения не было ни у одного пациента. В основном поражался средний сегмент передней нисходящей артерии [у 11 (50%) больных], реже вовлекалась правая коронарная артерия: стеноз ствола диагностирован у 7 (33%), стеноз среднего сегмента – у 9 (41%) из 22 больных.

У 41 (65%; м/ж 10/31) больного РА выявлены гемодинамически незначимые стенозы – до 50% ($n=20$) или интактные коронарные артерии ($n=21$), эти пациенты составили II группу (табл. 2).

Группы больных различались по числу мужчин: в I группе их оказалось больше ($n=15$), чем во II ($n=10$; $p=0,03$). У мужчин частота стеноза коронарных артерий [15/25 (60%)] была выше, чем у женщин [7/38 (18%); $p < 0,05$]. По возрасту, длительности и активности РА, серопозитивности по РФ и АЦЦП, наличию внесуставных проявлений и проводимой фармакотерапии РА больные двух групп не различались. Терапия статинами проводилась всем пациентам I группы и 27 (56%) пациентам II группы ($p=0,02$).

В I группе ИБС встречалась чаще, чем во II: ИМ в анамнезе наблюдался у 32 и 2% ($p=0,007$), стенокардия напряжения с типичными болями – у 77 и 32% ($p=0,048$) соответственно (табл. 3). Напротив, нетипичный характер болей в грудной клетке чаще отмечался во II группе ($n=28$; 68%), чем в I ($n=4$; 18%; $p=0,03$). У больных обеих групп со стенокардией напряжения с классическим болевым синдромом ($n=30$) более чем в половине случаев ($n=17$; 56%) стеноз коронарных артерий был ангиографически подтвержден. У пациентов двух групп с нетипичным характером болей в грудной клетке только в 13% случаев выявлен

стеноз коронарных артерий. Безболевая ишемия миокарда в обеих группах наблюдалась у единичных больных.

Между I и II группами не было достоверных различий по частоте традиционных ФР (табл. 4): АГ наблюдалась у 77 и 88%, курение – у 45 и 14%, избыточная масса тела – у 45 и 32%, отягощенная наследственность по ССЗ – у 45 и 32%, сахарный диабет – у 5 и 17% больных соответственно. ДЛП зарегистрирована у 14 (64%) и 24 (58%) больных соответственно ($p>0,05$). В I группе обнаружена более низкая концентрация ХС ЛПВП (1,2 [1,0; 1,5] ммоль/л) в крови по сравнению с таковой во II группе (1,3 [1,2; 1,8]; $p=0,025$). По содержанию ХС, ХС ЛПНП и ТГ группы больных не различались.

Атеросклеротические бляшки ВСА выявлены у 19 и 16%, увеличение толщины интимы ВСА – у 53 и 56% больных I и II групп соответственно. При сравнении толщины КИМ ВСА у пациентов двух групп оказалось, что толщина КИМ левой ВСА была больше у больных I группы по сравнению со II группой (0,76 [0,70; 0,85] и 0,70 [0,69; 0,80] мм; $p=0,038$), различий в толщине КИМ правой ВСА не было.

Проведенный множественный регрессионный анализ не выявил связи развития стеноза коронарных артерий с возрастом, полом, DAS28, СОЭ, концентрациями СРБ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, толщиной КИМ ВСА, применением БПВП, ГИБП и ГК. Ни один из анализируемых показателей не имел значения для прогнозирования стено-

за коронарных артерий, хотя различия по возрасту приближались к уровню статистической достоверности [отношение шансов (ОШ) =0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,0; $p=0,05$] и уровень ХС ЛПВП <1,2 для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин (ОШ=0,82; 95% ДИ 0,64–0,90; $p=0,09$), концентрации ХС, ХС ЛПНП, DAS28, прием ГК имели еще меньший вес и также не являлись ФР стеноза коронарных артерий.

Обсуждение

Проведенное коронароангиографическое исследование у больных РА с подозрением на ИБС выявило высокую долю (35%) гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. В основном определялось однососудистое поражение среднего сегмента передней нисходящей артерии, реже – трехсосудистое поражение; двухсосудистого поражения не было ни у одного пациента.

В крупных проспективных исследованиях показана ассоциация поражения коронарных артерий с повышением риска смертности и развития основных ССО, не зависящая от традиционных ФР [14, 15]. Классификация измененной коронарных артерий с учетом выделения однососудистого, двухсосудистого и трехсосудистого поражения позволяет определить степень этого риска. По данным регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study), 12-летний уровень выживаемости пациентов с нормальными коронарными артериями составил 91% по сравнению с 74; 59 и 50% у пациентов с одно-, двух- и трехсосудистым поражением соответственно ($p<0,0010$) [16]. Наличие тяжелого поражения передней нисходящей артерии также существенно снижало уровень выживаемости [15].

М. Aubry и соавт. [11] сравнили гистологические изменения коронарных артерий по данным аутопсии пациентов с РА и без РА, умерших из-за развития тяжелых ССО. Оказалось, что у больных РА чаще развивался гемодинамически значимый стеноз передней нисходящей ар-

Таблица 2 Сравнительная характеристика пациентов с РА I и II групп

Показатель	Группа I (n=22)	Группа II (n=41)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57 [55; 63]	57 [51; 63]
Пол, м/ж, n (%)	15 (68)* / 7 (32)	10 (24)* / 31 (76)
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [3; 12]	12 [7; 28]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [4,2; 5,8]	4,89 [3,3; 5,7]
РФ+, n (%)	19 (86)	35 (85)
АЦЦП+, n (%)	15 (68)	29 (71)
БПВП, n (%):	18 (82)	36 (88)
метотрексат	15 (68)	28 (68)
лефлуномид	2 (9)	3 (7)
сульфасалазин	1 (5)	2 (5)
гидроксихлорохин	–	3 (7)
ГИБП, n (%)	5 (23)	7 (17)
ГК, n (%)	8 (36)	12 (29)
НПВП, n (%)	11 (50)	25 (61)
Статины, n (%)	22 (100)	21 (51)**

Примечание. * – $p=0,03$; ** – $p=0,02$.

Таблица 3 Частота клинических признаков ССЗ у больных РА I и II групп, n (%)

Показатель	I группа (n=22)	II группа (n=41)
ИМ в анамнезе	7 (32)	1 (2)*
Стенокардия напряжения	17 (77)	13 (32)*
Нетипичный характер боли в грудной клетке	4 (18)	28 (68)*
Безболевая ишемия миокарда	1 (5)	2 (5)

Примечание. * – $p<0,05$.

Таблица 4 Частота традиционных ФР (n (%)) и показатели липидного профиля (Ме [25-й; 75-й перцентили]) у больных РА I и II групп

Показатель	I группа (n=22)	II группа (n=41)
АГ	17 (77)	36 (88)
Курение	10 (45)	7 (14)
Избыточная масса тела	10 (45)	13 (32)
Отягощенная наследственность по ССЗ	10 (45)	13 (32)
Сахарный диабет	1 (5)	7 (17)
ДЛП	14 (64)	24 (58)
Прием статинов	22 (100)	27 (66)
ХС >5,0 ммоль/л	8 (36)	26 (63)
ХС ЛПВП <1,2 для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин	10 (45)	13 (32)
ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л	17 (77)	27 (66)
ТГ >1,7 ммоль/л	5 (23)	11 (27)
ХС, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,9]	5,5 [4,7; 6,6]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,2; 1,8]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,9; 3,8]	3,3 [2,3; 4,1]
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,6]	1,5 [1,0; 1,8]

Примечание. * – $p=0,025$.

терии ($p=0,018$) и реже – ствола левой коронарной артерии (7%) по сравнению с больными ИБС без РА (54%; $p=0,023$). При гистологическом исследовании коронарных артерий отмечены незначительные признаки атеросклеротического процесса и низкий процент «критических» стенозов, при этом у больных РА имелись более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки, чем при ИБС без РА. В недавнем исследовании G.A. Karouzas и соавт. [12] проанализированы распространенность и состав бляшек коронарных артерий по данным компьютерной ангиографии у 150 больных РА без клинических признаков ИБС и 150 лиц контрольной группы. У пациентов с РА чаще выявлялись атеросклеротические бляшки коронарных артерий (71%) по сравнению с группой контроля (45%; $p<0,0001$). При РА чаще наблюдались «мягкие» и смешанные бляшки, при ИБС – кальцифицированные. Полученные данные могут свидетельствовать об «уязвимости» бляшки коронарных артерий при РА под влиянием воспалительного процесса и, следовательно, о различных механизмах развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при РА и ИБС.

Частота ИБС в нашем исследовании, как и ожидалось, была выше среди больных с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий (I группа) по сравнению с пациентами без него (II группа): у большинства (77%) пациентов I группы выявлялась стенокардия напряжения с типичными болями, у 1/3 – ИМ в анамнезе. У 68% больных II группы, напротив, отмечался нетипичный характер болей в грудной клетке, наличие которых позволило заподозрить ИБС. У половины (57%) больных РА при наличии типичных болей в грудной клетке обнаруживаются гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, при нетипичном характере ишемических болей стенозы коронарных артерий обнаруживаются редко (в 13% случаев). Наши данные согласуются с результатами работы других исследователей [10], в которой отмечено, что у половины больных РА с типичными болями в левой половине грудной клетки и у 2/3 пациентов без клинических проявлений ИБС находят ангиографически подтвержденный коронарный атеросклероз.

Данные нашего исследования свидетельствуют, что из традиционных ФР только мужской пол и низкие уровни ХС ЛПВП могут способствовать увеличению риска развития стеноза коронарных артерий. Принадлежность к мужскому полу является одним из основных немодифицируемых ФР развития атеросклероза. В больших популяционных исследованиях выявлено, что распространенность тяжелых ССО, таких как ИМ, внезапная коронарная смерть, инсульт, заболеваний периферических сосудов выше среди мужчин, чем среди женщин [17–19]. Кроме того, ИМ у мужчин развивается на 10 лет раньше, чем у женщин [20].

В исследовании S. Rollefstad и соавт. [10] было показано, что только в 30% случаев поражения коронарных ар-

терий отмечается высокий риск развития ССО, рассчитанный по известным шкалам (SCORE, Framingham Risk Score и Reynolds Risk Score) с учетом традиционных ФР. В работе C.P. Chang и соавт. [21] в группе больных РА с изначально высоким уровнем кальция в коронарных артериях не выявлено ассоциации поражения коронарных артерий с традиционными ФР.

При проведении анализа липидного спектра крови в нашей работе обнаружено, что концентрации ХС, ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови были одинаковыми в обеих группах. Влияние на эти показатели могла оказать терапия статинами, проводившаяся всем пациентам I группы и только половине больных II группы. Выявленная более низкая концентрация ХС ЛПВП (1,2 [1,0; 1,5] ммоль/л) в I группе больных, по сравнению с таковой во II группе (1,3 [1,2; 1,8]; $p=0,025$), может свидетельствовать о негативном влиянии низкого уровня ХС ЛПВП на развитие коронарного атеросклероза.

Популяционные исследования показали, что уровень ЛПВП является лучшим предиктором развития ИБС, чем концентрация ХС и ХС ЛПНП [22–24]. Низкий уровень ЛПВП признан независимым ФР развития ИБС [25, 26]. Воспалительный процесс при РА негативно влияет на проатерогенный эффект ЛПВП, вызывая снижение уровня ХС ЛПВП, редукцию его антиоксидантной способности и уменьшая способность выведения ХС из клетки [27–32].

Таким образом, у каждого третьего больного РА с подозрением на ИБС диагностируется стеноз коронарных артерий. Комплексная оценка связи традиционных ФР с развитием стеноза коронарных артерий позволила уточнить вклад мужского пола и низкого уровня ХС ЛПВП в увеличение риска развития стеноза коронарных артерий. В нашем исследовании не обнаружено влияния активности РА, маркеров воспаления и проводимой терапии на атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что, возможно, связано с небольшим числом больных и гетерогенностью групп.

Полученные результаты и анализ существующих публикаций указывают на необходимость дальнейшего поиска ФР развития стеноза коронарных артерий у больных РА с целью своевременной диагностики и профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых катастроф.

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 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 Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331].

2. Yazdanyar A, Wasko MC, Kraemer KL, Ward MM. Perioperative all-cause mortality and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: comparison with unaffected controls and persons with diabetes mellitus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2429–37. doi: 10.1002/art.34428

3. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1809-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket224. Epub 2013 Jun 27.
4. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1996-2001. doi: 10.1136/ard.2009.126128
5. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:179-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
6. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
7. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402-11. doi: 10.1002/art.20853
8. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):131-5. doi: 10.3109/03009742.2012.723747. Epub 2012 Dec 18.
9. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x
10. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Association of Chest Pain and Risk of Cardiovascular Disease with Coronary Atherosclerosis in Patients with Inflammatory Joint Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Nov 10;2:80. doi: 10.3389/fmed.2015.00080. eCollection 2015.
11. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):937-42. Epub 2007 Mar 15.
12. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, et al. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1797-804. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203617. Epub 2013 Jul 25.
13. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015 Feb 21;36(8):482-9c. doi: 10.1093/eurheartj/ehu403. Epub 2014 Nov 27.
14. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 14;52(16):1335-43. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.027
15. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16;58(8):849-60. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.074
16. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2645-57. doi: 10.1161/01.CIR.90.6.2645
17. Ni H, Coady S, Rosamond W, et al. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009;157:46-52. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.016
18. Sidney S, Rosamond WD, Howard VJ, Luepker RV. The «heart disease and stroke statistics – 2013 update» and the need for a national cardiovascular surveillance system. *Circulation*. 2013;127:21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.155911
19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2014;129:e28-292. doi: 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12
20. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet*. 2000 Jul 22;356(9226):279-84. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02502-2
21. Chang CC, Chang ML, Huang CH, et al. Carotid intima-media thickness and plaque occurrence in predicting stable angiographic coronary artery disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1283-8. doi: 10.2147/CIA.S49166. Epub 2013 Sep 25.
22. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, et al. Value of high density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the veteran's affairs HDL Intervention trial. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2185-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000183727.90611.4f
23. Lamou-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, et al. Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:575-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157123
24. Watanabe H, Soderlund S, Soro-Paavonen A, et al. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta-, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:897-902. doi: 10.1161/01.ATV.0000209577.04246.c0
25. Williams PT, Feldman DE. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):196-202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.024. Epub 2010 Oct 23.
26. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2012 Nov-Dec;6(6):496-523. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.001. Epub 2012 Mar 23.
27. Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 14;14(3):R116. doi: 10.1186/ar3842
28. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct;60(10):2870-9. doi: 10.1002/art.24802
29. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1157-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200493. Epub 2012 Jan 20.
30. 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):164-70 [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):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170
31. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*. 1995 Dec;96(6):2758-67. doi: 10.1172/JCI118345
32. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2283-8. doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2283