

Связь между концентрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом

Т.Н. Гавва, Т.В. Попкова, А.В. Смирнов, Э.С. Мач, Д.С. Новикова, Е.Н. Александрова,
А.А. Новиков, Н.В. Демин, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Исследовать связь между сывороточным уровнем вч-СРБ, МПКТ и кардиоваскулярными нарушениями у больных РА.

Материал и методы. Обследованы 132 пациентки с достоверным диагнозом РА, в среднем возрасте 50 лет (45-53) и с длительностью заболевания 132 мес. (48-216). Контрольная группа – 50 условно здоровых женщин без РЗ, сопоставимого возраста. Измерение МПКТ проводилось методом дихроматической рентгеновской денситометрии на аппарате фирмы Gologic по шейке левой бедренной кости. Концентрацию СРБ определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением (вч-СРБ) на анализаторе BN 100 (Dade Behring, Германия).

Результаты. Показатель МПКТ у пациенток с РА был ниже, чем в контрольной группе $-1,4$ SD и $-0,45$ SD соответственно ($p=0,00001$). Нормальный показатель МПКТ определен у 38,5%, остеопения у 47%, ОП у 14,5 % пациенток.

ИБС и НМК встречались при РА у 25% и в контроле у 6% жен. ($p=0,004$), АТБ и утолщение КИМ: у 65% и у 35% соответственно ($p=0,003$). В группах больных с остеопенией ($n=62$) и ОП ($n=19$) НМК и ИБС встречались чаще ($p<0,05$), длительность РА была больше ($p=0,02$), концентрации вч-СРБ и показатель СКР был выше ($p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно). АТБ и утолщение КИМ в группах с нормальной и сниженной МПКТ встречались с одинаковой частотой. Выявлено увеличение случаев ИБС, повышение СКР и вч-СРБ у больных с остеопенией и ОП ($n=81$). Ср. уровень вч-СРБ в сыворотке больных РА был достоверно выше, чем в контроле. Ср. значения вч-СРБ при нормальной МПКТ, остеопении и ОП соответствовали 7,02 мг/л (2,4-14,5), 9,3 мг/л (4,4-22), 15,3 мг/л (8,6-36,2) ($p=0,001$).

При разделении больных РА по медиане концентрации вч-СРБ: ср. уровень вч-СРБ 3,9 мг/л ($n=65$) и 22 мг/л ($n=67$), показатель МПКТ во II группе был достоверно ниже ($p=0,016$). При разделении с учетом интерквартильного распределения уровня вч-СРБ: ср. уровень вч-СРБ $\leq 3,9$ мг/л ($n=33$), вч-СРБ 3,9 – 9,01 мг/л ($n=33$), вч-СРБ 9,01 до 22,1 мг/л ($n=34$), вч-СРБ от 22,1 мг/л и выше ($n=33$), выявлена достоверная связь между увеличением концентрации вч-СРБ, снижением МПКТ и ИМТ ($p<0,05$). Различий по традиционным факторам риска в сравниваемых группах не обнаружено.

Заключение. Установлено, что у больных РА при снижении МПКТ нарастают клинические проявления атеросклероза, показатели СКР и концентрация вч-СРБ. Повышение СРБ может отражать как воспалительную активность заболевания, так и являться маркером атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, С-реактивный белок, минеральная плотность костной ткани

В течение последнего десятилетия круг заболеваний, развитие которых связано с хроническим

иммунным воспалением, неуклонно расширяется [1]. Особое внимание привлечено к изучению «иммуновоспалительного» компонента патогенеза атеросклероза [2-6], который в настоящее время рассматривается как «воспалительное заболевание» человека. В то же время получены данные о том, что патология сердечно-сосудистой системы (кальцификация аорты и клапанов сердца, атеро-

склеротическое поражение сосудов) может быть патогенетически связана с развитием остеопороза (ОП) [7-10], в том числе в связи с общими иммунопатологическими механизмами, лежащими в основе этих заболеваний.

Кроме того, увеличение сывороточного уровня некоторых лабораторных маркеров, которые используются для оценки активности воспаления при заболеваниях человека, с одной стороны, является «предиктором» сердечно-сосудистых катастроф в популяции [11-13], а с другой стороны, ассоциируется со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличением риска остеопоротических переломов [14,15]. Среди них особое внимание уделяется С-реактивному белку (СРБ), синтез которого регулируется провоспалительными цитокинами — интерлейкином (ИЛ)-6 и ИЛ-1, фактором некроза опухоли (ФНО)- α , играющими важную роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (РА). Полагают, что определение концентрации СРБ с помощью высокочувствительных методов (т.н. высокочувствительный — вч-СРБ) может быть информативным лабораторным тестом для оценки риска развития сосудистых осложнений атеросклероза и ОП [12,14].

РА — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов [16], для которого характерно увеличение риска как сердечно-сосудистых катастроф [6,7,17,18], так и развитие ОП и его осложнений — остеопоротических переломов костей скелета [19-27]. Обсуждается несколько причин, приводящих к взаимосвязанному (и взаимодополняющему?) увеличению риска этих патологических состояний. К ним относятся: накопление классических факторов риска (возраст, курение, гиповитаминоз D, постменопауза и др.), характерных как для атеросклеротического поражения сосудов, так и ОП; синтез «провоспалительных» медиаторов (ИЛ-1, 6, 17, ФНО- α и др.), который лежит в основе патогенеза РА; гипергомоцистеинемия; а также побочные эффекты противоревматической терапии, в первую очередь, применение глюкокортикоидов (ГК) [5-12].

Однако изучению связи между атеросклеротическим поражением сосудов и развитием ОП при ревматических заболеваниях посвящено очень мало работ.

Целью нашего исследования явилось выявление связи между сывороточным уровнем вч-СРБ, МПКТ и сердечно-сосудистыми нарушениями, обусловленными атеросклерозом у больных РА.

Материал и методы

Обследованы 132 пациентки с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов от 1987 г. [28]. Средний возраст пациенток составил 50 (45-52) лет, длительность

болезни 132 (48-216) мес. Характеристика больных представлена в табл. 1. Клиническое обследование пациенток проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России [29]. Активность РА определяли по индексу DAS-4, значение которого <2,4 соответствовало низкой, 2,4-3,7 — средней и >3,7 — высокой степени активности. Как видно из таблицы, большинство пациенток были старше 40 лет и имели большую длительность заболевания. У большинства больных определялась высокая (46%) и средняя (35%) степень активности заболевания; 77% пациенток были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ). Все больные получали базисные противовоспалительные препараты, около трети — ГК.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА (N=132)

Показатели	Количество	% или (25%-75%)
Средний возраст (лет)	50	45-53
Менопауза	71	54
Длительность заболевания (мес.)	132	48-216
Активность заболевания (DAS-4):		
-низкая (<2,4)	25	18,5
-средняя (2,4-3,7)	47	35
-высокая (>3,7)	60	46
РФ-позитивные	101	77
Внесуставные проявления:		
-ревматоидные узелки	26	20
-микроринфаркты околоногтевого ложа	11	8
-нейропатия	39	30
-синдром Шегрена	11	8
- МПКТ > -1SD	51	38,5
- МПКТ -1 $\geq$ SD > -2,5	62	47
- МПКТ $\leq$ -2,5 SD	19	14
Кардиоваскулярные заболевания:		
- АГ	87	66
- ИБС+ИМ	27	20,5
- ИБС, развившаяся после РА	21	16
- НМК	6	4,5
- Утолщение КИМ ($\geq$ 0,9 мм)	84	63,5
- АТБ (КИМ $\geq$ 1,2 мм)	16	12

Контрольную группу составили 50 условно здоровых женщин без ревматических заболеваний, сопоставимых по возрасту с обследованными больными.

Концентрацию холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови колориметрическим методом [30], уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) — фотометрическим методом количественного прямого определения. Содержание уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) вычисляли по формуле Fridwald [31]: ХС-ЛНП=ХС-

ТГ/2,2-ХС-ЛВП. Для оценки кардиоваскулярного риска анализировались следующие показатели [32,33]: семейный анамнез (раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС) у ближайших родственников, инфаркт миокарда (ИМ) или внезапная сердечная смерть у мужчин <55 лет или у женщин <65 лет); увеличение индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²; дислипидемия (ДЛП): отклонение от нормы уровней липидов и липопротеидов крови (уровня общего ХС >5,0 ммоль/л, ТГ >1,8 ммоль/л, ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л, ХС-ЛВП <1,0 ммоль/л); артериальная гипертензия (АГ) – повышение артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов; курение; менопауза; сахарный диабет.

Показатель суммарного коронарного риска (СКР) – риска развития ИБС в ближайшие 10 лет рассчитывали по алгоритму, рекомендованному ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ [34]. Показатель СКР $\geq 20\%$ расценивали как высокий риск.

Концентрацию СРБ определяли высокочувствительным иммунофлуориметрическим методом с латексным усилением (вч-СРБ) на анализаторе BN 100 (Dade Behring, Германия). Исследуемые сыворотки хранились при температуре -70°C .

Диагноз ИБС устанавливали по наличию в анамнезе ИМ (по данным медицинской документации) или на основании типичной картины стенокардии напряжения и положительных результатов нагрузочных тестов (трекмил или велоэргометрическая проба) [35]. Всем пациенткам проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий (УЗДГ) с использованием линейного датчика с частотой излучения 7,5 МГц (Voluson 730 Expert, Австрия). Определялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (мм) в трех точках: 1 точка – общая сонная артерия – 10 мм до луковицы; 2 точка – 5-10 мм краинальнее от начала луковицы; 3 точка – внутренняя сонная артерия – 10 мм после разветвления с двух сторон. Наличие атеросклероза оценивалось по толщине КИМ в виде утолщения КИМ (от 0,9 до 1,2 мм) [36] и наличию атеросклеротических бляшек (АТБ) (локальное увеличение КИМ более 1,2 мм) [37].

МПКТ определяли количественно методом биоэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате 4500 W (Hologic, USA), показатель МПКТ оценивали по шейке бедренной кости. Для диагностики остеопении и ОП использовали критерии ВОЗ от 1994 г. [38].

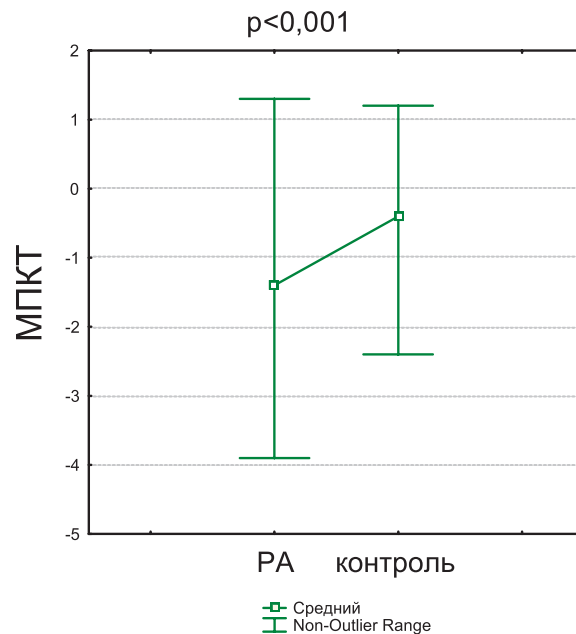
В процессе статистического анализа при сравнении групп использовали критерий Манн-Уитни соответственно парному t-критерию, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным разбросом (ИР, 25-й – 75-й процентиль). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний показатель МПКТ у пациенток с РА был равен $-1,4$ SD ($-2,1$ – $-0,6$), что существенно ниже, чем в контрольной группе: $-0,45$ SD ($-1,3$ – $0,1$) (рис.1).

Рисунок 1

ЗНАЧЕНИЕ МПКТ У БОЛЬНЫХ РА И В КОНТРОЛЕ



Нормальный показатель МПКТ ($T > -1$ SD) выявлен у 51 (38,5%), остеопения ($-1 \geq T > -2,5$ SD) – у 62 (47%), ОП ($T \leq -2,5$ SD) – у 19 (14%) пациенток с РА.

Клинические проявления атеросклероза: ИБС и нарушение мозгового кровообращения (НМК) достоверно чаще встречались при РА, чем в контроле: у 33 (25%) и у 3 (6%) человек соответственно, ($p = 0,004$). У 6 (5%) пациенток диагноз ИБС был установлен до развития РА и у 21 (16%) – после начала РА. Субклинические признаки атеросклероза (АТБ и утолщение КИМ) выявлены у 65% лиц с РА и у 35% в контрольной группе ($p = 0,003$).

В зависимости от показателя МПКТ все больные были распределены на 4 группы (табл. 2). Группа I включала пациенток с нормальным показателем МПКТ ($n = 51$), группа II – с остеопенией ($n = 62$), группа III – с остеопорозом ($n = 19$). В группу IV были объединены больные II-ой и III-ей групп ($n = 81$). Клинические признаки атеросклероза – НМК и ИБС, выявленные после развития РА, встречались достоверно чаще в группах больных со сниженным показателем МПКТ (группы II и III) ($p < 0,05$). В этих же группах отмечено увеличение длительности РА ($p = 0,02$), повышение концентрации вч-СРБ ($p = 0,001$), а также высокий показатель СКР-20% ($p = 0,005$). Субклинические проявления атеросклероза (наличие АТБ и увеличение толщины КИМ) встречались с одинаковой частотой в срав-

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МПКТ У БОЛЬНЫХ С РА

Показатель	Норма T>-1 SD n= 51	Остеопения -1≤T-SD<-2,5 n= 62	Остеопороз T≥-2,5 SD n= 19	Остеопороз + остеопения n=81	P
Возраст, лет	48 (45-52)	51 (46-53)	50 (45-54)	51 (46-54)	н/д
Длительность РА, (мес).	108 (39-192)	120 (72-204)	204 (126-300)	132 (72-246)	0,02*
ИБС+ИМ, n (%)	3 (6)	16 (26)	2 (10)	18 (22)	0,005** 0,01***
ОНМК, n (%)	1 (2)	2 (3)	3 (15)	5 (6)	0,03*
Утолщение КИМ, n (%)	32 (63)	41 (66)	11 (55)	52 (64)	н/д
АТБ, n (%)	7 (14)	6 (10)	3 (15)	9 (11)	н/д
СКР>20%, n (%)	10 (20)	37 (59)	11 (55)	48 (59)	0,005* 0,0001** 0,0001***
вч-СРБ, мг/л	7,02 (2,4-14,5)	9,3 (4,4-22)	15,3 (8,6-36,2)	11,3 (5,6-22,9)	0,001 0,0013***

Примечание: * сравнение групп 1:3; ** сравнение групп 1:2; *** сравнение групп 1:4.

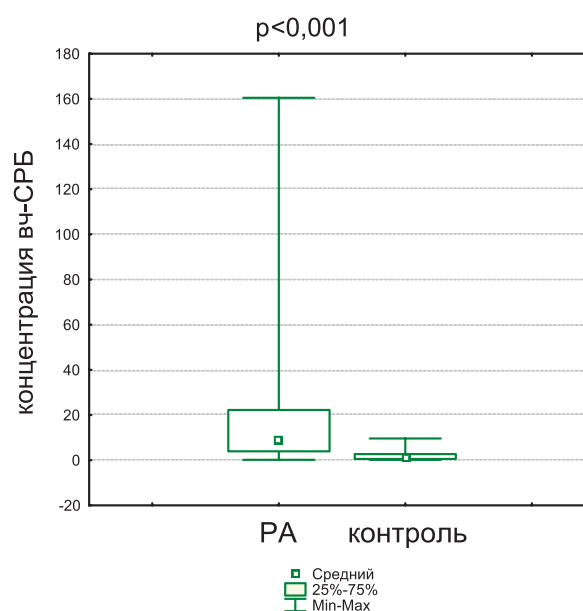
ниваемых группах. Выявлено увеличение случаев ИБС ($p=0,015$), частоты высокого СКР ($p=0,0004$) и уровня вч-СРБ ($p=0,0013$) у больных VI-ой группы по сравнению с I-ой.

Средний уровень вч-СРБ в сыворотке больных РА составил 9,01 мг/л (3,9-22,1) (от 0,15 до 160,5), что выше, чем в контрольной группе – 1,38 мг/л (0,67 – 3,39) (от 0,16 до 9,61) ($p<0,001$) (рис. 2). Уровень вч-СРБ больше 3 мг/л (от 3,0 до 9 мг/л) обнаружен у 33 (30%) больных, выше 9 мг/л у 42 (50%). Средние значения вч-СРБ при нормальных показателях МПКТ, остеопении и ОП соответствовали 7,02 мг/л (2,4-14,5), 9,3 мг/л (4,4-22) и 15,3 мг/л (8,6-36,2).

В зависимости от уровня вч-СРБ пациентки с РА были условно разделены на 2 группы, формирование которых (учитывая особенности распределения концентрации вч-СРБ) проводили по медиане 9,01 мг/л (3,9-22,1) (табл. 3.1). Группа I состояла из 65 женщин (средний уровень вч-СРБ 3,9 мг/л (1,8-7,02)), группа II – из 67 (средний уровень вч-СРБ 22 мг/л (12,6-34)). Во II группе показатель МПКТ был достоверно ниже, чем в I-ой: $T=-1,75$ SD и $T=-1,0$ SD соответственно ($p=0,016$). Различий по частоте клинических, субклинических проявлений атеросклероза, наличию традиционных факторов риска в сравниваемых группах выявлено не было. В то же время количество пациенток со сниженным ИМТ (фактором риска развития ОП) было больше во II-ой группе.

Для оценки взаимосвязи вч-СРБ с показателем МПКТ с учетом интерквартильного распределения уровня вч-СРБ также были сформированы 4 группы. I группа ($n=33$) была представлена пациенткам с концентрацией вч-СРБ $\leq 3,9$ мг/л, II-я ($n=32$) – от 3,9 до 9,01 мг/л, III-я ($n=34$) – от 9,01 до 22,1 мг/л, IV-я ($n=33$) с концентрацией вч-СРБ от 22,1 мг/л и

Рисунок 2
ЗНАЧЕНИЕ вч-СРБ У БОЛЬНЫХ РА И В КОНТРОЛЕ



выше (табл. 3.2.). Сравнимые группы не различались по возрасту, длительности болезни, частоте клинических и субклинических проявлений атеросклероза. Установлена достоверная связь между нарастанием концентрации вч-СРБ (в пределах 3-ей и 4-ой квартилей) и снижением показателя МПКТ и ИМТ ($p<0,05$).

Обсуждение

По данным литературы, у больных с РА наблюдается 2-3-х кратное увеличение частоты ОП во всех возрастных группах [21,27,39]. В нашем исследовании у больных с РА (по сравнению с контролем) выявлено достоверное снижение МПКТ, что совпадает с результатами других авторов [40,41].

Таблица 3.1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ВЧ-СРБ (N=132)

Показатель	1 группа СРБ≤9 мг/л (n = 65)	2 группа СРБ>9 мг/л (n = 67)	
МПКТ (Т – SD)	-1 -1,7-(-0,5)	-1,75 -2,3-(-0,9)	0,001
Дислипидемия: n (%)			
– ХС>5 ммоль/л	56 (86)	43 (64)	0,04
–ХСВП<1ммоль/л	15 (23)	23 (34)	н/д
–ХСНП>3ммоль/л	60 (92)	55 (82)	н/д
–ТГ>1,7 ммоль/л	5 (8)	2 (3)	н/д
ИМТ ≥ 25 кг/см ² n (%)	35 (53)	26 (38)	н/д
ИМТ ≤ 19 кг/см ² n (%)	1 (2)	7 (11)	0,03

выявлено не было. В то же время получены убедительные свидетельства связи МПКТ с клиническими проявлениями атеросклероза, а 10-летний риск развития СС осложнений коррелировал со снижением МПКТ, что совпадает с данными Laszlo B. Tanco с соавт. [49]. При наблюдении пациентов в течение 4-х лет они выявили, что у женщин с ОП риск СС осложнений увеличивается в 4,7 раза, а при наличии компрессионного перелома позвоночника (показателя низкого качества кости) – в 3 раза.

Многие авторы считают [10,14,15,50], что снижение МПКТ можно рассматривать как специфический фактор риска развития атеросклероза коронарных артерий независимо от наличия РА. В то же время увеличение частоты развития СС ослож-

Таблица 3.2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ВЧ-СРБ (N=132)

Показатель	СРБ 0,15-3,9 мг/л N = 33	СРБ 3,9-9,01 мг/л n = 32	СРБ 9,01-22,1 n = 34	СРБ 22,1-160 n = 33	P
МПКТ (Т – SD)	-0,87 -1,4-(-0,56)	-1,3 -2,1-(-0,4)	-2,3 -2,3-(-0,87)	-1,8 -2,4-(-0,88)	0,001
ХС>5 ммоль/л n (%)	28 (85)	28 (87,5)	24 (70,5)	19 (57,5)	0,0065

Таблица 4
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМУ ПОРАЖЕНИЮ СОСУДОВ И СВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЕМ МПКТ

Автор, статья	Нозология, пол, возраст	Область исследования	Результат
Pennisi P. и соавт. [43]	36 (20 жен., 16 муж.) с атеросклерозом и 30 чел. контрольной группы	Проведение УЗДГ общей сонной артерии и рентгеновской абсорбциометрии у больных атеросклерозом и в контроле.	Выявлена связь между снижением МПКТ, повышением маркеров костной резорбции и кальцификацией сосудистой стенки.
Tanko LB. и соавт. [45]	963 жен. в возрасте 60-85 лет	Боковая рентгенография поясничного отдела позвоночника, МПКТ бедренной кости.	Корреляция нарастания кальцификации аорты и снижения МПКТ
Ramsey-Goldman1 R. и соавт. [46]	65 жен. с СКВ, средний возраст 44,6 лет	УЗДГ сонных артерий; компьютерная коронарография; BMD поясничного отд. п-ка и бедренной кости.	Корреляция между кальцификацией коронарных артерий и снижением МПКТ в позвоночнике и бедре.
Kiel D.P. и соавт. [47]	364 жен., 190 муж. 25-летнее динамическое наблюдение	Боковая рентгенография поясничного отдела позвоночника, измерение МКИ предплечья.	Снижение МКИ у жен. на 22,4% ассоциировалось с аортальным кальцинозом. У муж. достоверных различий не получено.
Nagata Sakurai N. и соавт. [48]	62 жен. с РА, 63 жен. группы контроля. Динамика 0-18-36 мес.	УЗДГ общей сонной артерии, маркеры воспалительной активности и костной резорбции.	У больных РА увеличение толщины КИМ позитивно коррелировало с уровнем СРБ и кальциево-креатиновым соотношением.

МКИ – метакарпальный индекс

В свете последних публикаций, складывается впечатление, что снижение МПКТ является predisposing фактором к развитию васкулярной кальцификации [42-48] и сердечно-сосудистых (СС) осложнений в будущем [44]. В табл. 4 суммированы данные литературы, касающиеся взаимосвязи показателя МПКТ с субклиническими проявлениями атеросклероза.

По данным нашего исследования, ассоциации между МПКТ и субклиническими проявлениями атеросклероза (утолщение КИМ и наличие АТБ)

нений, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов при РА, в отсутствие выраженного накопления традиционных факторов риска развития СС катастроф, подтверждает вклад ревматоидного воспаления в развитие сосудистых осложнений и позволяет рассматривать его как дополнительный фактор риска развития СС заболеваний.

По утверждению многих авторов [23,39,51], снижение костной массы позволяет судить о воспалительной активности РА. Но повышение острофазовых показателей: СОЭ и СРБ [11,12,48,52] может

свидетельствовать как об активности РА, так и являться «суррогатными» маркерами атерогенеза. По данным Nicola J. Goodson [53], смертность от СС осложнений увеличивается при СРБ ≥ 5 мг/л у мужчин с РА в 3,9 раза, у женщин в 4,22 раза.

В нашем исследовании средняя концентрация вч-СРБ у больных РА составила 9,01 (3,9-22,1) мг/л и нарастала пропорционально снижению МПКТ, что совпадает с результатами других исследований [14,15,52,54,55] и позволяет обсуждать вклад воспаления в развитие ОП. G. Naugeberg с соавт. [54] в течение года наблюдали 3 группы больных: с РА, воспалительными серонегативными артритом и артритом, не связанными с воспалением. Только в группе больных с РА была обнаружена обратная корреляция между снижением МПКТ на -4,27% и нарастанием концентрации вч-СРБ. Причем увеличение уровня СРБ рассматривалось как независимый маркер изменения костной плотности. J. Devlin и соавт. [55] при обследовании 202 больных с РА также отметили отрицательную корреляцию между нарастанием концентрации СРБ и снижением МПКТ в предплечье. Схожие данные получены

в работе Jung-Min Koh и G. Schett на больных, не имевших РА: концентрация вч-СРБ нарастала при остеопении, позитивно коррелировала с маркерами костного метаболизма [14] и числом атравматических переломов [15]. При этом у женщин с концентрацией СРБ более 10 мг/л достоверно чаще выявлялись традиционные факторы кардиоваскулярных осложнений (АГ) и снижение МПКТ.

В нашем исследовании выявлена ассоциация повышенного уровня вч-СРБ с низким ИМТ и сниженным показателем МПКТ, что согласуется с работой Hilal M. Kremers и соавт. [56]. Они рассматривают низкий ИМТ как отражение длительного воспалительного процесса, который оказывает на МПКТ и атерогенез большее влияние, чем традиционные факторы риска, включая гиперлипидемию.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о наличии связи между МПКТ, воспалением и атеросклеротическим поражением сосудов у больных РА. Возможно, снижение МПКТ является маркером как воспаления, так и развития кардиоваскулярных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. *Тер. архив*, 2001, 8, 43-46.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115-126.
3. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.*, 2006, 86 (2), 515-81.
4. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 21;352(16), 1685-95.
5. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 6-10.
6. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза. *РМЖ*, 2005, 13(8), 509-512.
7. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*, 2002, 3, 80-82.
8. Lodder M.C., de Jong Z, Kostense P.J. et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1576-1580.
9. McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J. et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and banded arteries, is there a link? *Endocrine*, 2004, 23, 1-10.
10. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *Q. J. Med.*, 2005, 98, 467-84.
11. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. архив*, 2002, 5, 80-85.
12. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*, 2002, 7, 53-60.
13. Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation Res.*, 2001, 89, 763-771.
14. Jung-Min Koh, Young-Ho Khang, Chang-Hee Jung et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *International osteoporosis foundation and national osteoporosis foundation*, 2005.
15. Schett G., Kiechl S., Weger S. et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the bruneck study. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 11/25.
16. Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.) Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М., изд-во «Литтеппа», 2003, 86.
17. Sattar N., McCrey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003, 108, 2957-2963.
18. Van Dorum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 862-875.
19. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., 1997, издат-во «Стин», 329.
20. Lodder M.C., de Jong Z., Kostense P.J. et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis:

- relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1576-1580.
21. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A. et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(3), 522-30.
 22. Orstavik R.E., Haugeberg G., Uhlig T. et al. Self-reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 177-182.
 23. Gough A.K.S., Lilley J., Eyre S. et al. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, 344, 23-27.
 24. Kinjo M., Setogucgi S., Solomon D.H. Bone Mineral density in older adult patients with rheumatoid arthritis: an analysis of NHANES III. *J. Rheum.*, 2007, 34, 1971-1975.
 25. Orstavic R., Haugeberg G., Mowinckel P. et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis. A comparison with population-based controls. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, 420-425.
 26. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q. et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J. Rheum.*, 2000, 27, 2582-2589.
 27. Гукасян Д.А., Насонов Е.Л., Балабанова Р.М. и соавт. Минеральная плотность костной ткани у больных ревматоидным артритом. *Клин. мед.*, 2001, 12, 68-70.
 28. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, 3, 315-324.
 29. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматология 2005. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России. М., изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2005, 25-71.
 30. Artiss J.D., Zak B. Measurement of cholesterol concentration. In: Rifai N., Wermic G.R., Dominiczak M.H. Handbook of lipoprotein testing. Washington: AACC Press., 1997. 99-114.
 31. Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of circulation of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972, 18, 499-502.
 32. Кухарчук В.В. (ред.) Российские рекомендации III пересмотра 2007 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2007, 6 (6).
 33. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*, 2002, 106, 3143.
 34. Перова Н.В. Суммарный коронарный риск ИБС и показания к лечению гиперхолестеринемии (применение Европейских рекомендаций к российским условиям). *Кардиология*, 1996, 49-53.
 35. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. М., изд-во «Рефарм», 2003, 7-16.
 36. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*, 1993, 24, 1297-1304.
 37. Ianuzzi A., Michele M.D., Panico S. et al. Radical-Trapping Activity, Blood Pressure and Carotid Enlargement in women. *Hypertension*, 2003, 41, 289-296.
 38. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organiz. Tech. Red., 1994, 854.
 39. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q. et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J. Rheum.*, 2000, 27(11), 2541-2.
 40. Lane N.E., Pressman A.R., Star V.L. et al. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10 (2), 257-263.
 41. Martin J.C., Munro R., Campbell M.K. et al. Effects of disease and corticosteroids on bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis comparison with axial measurements. *British J. Rheum.*, 1997, 36, 43-49.
 42. Barengolts E.L., Berman M., Kukreja S.C. et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.*, 1998, 62, 209-213.
 43. Pennisi P., Signorelli S.S., Celotta G. et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporosis Inc.*, 2004, 15.
 44. Samelson E.J., Kiel D.P., Broe K.E. et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2004, 159, 589-595.
 45. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif. Tissue. Int.*, 2003, 73, 15-20.
 46. Ramsey-Goldman I. R., Manzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 10, 2338-2341.
 47. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A. et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue. Int.*, 2004, 74(2), 208.
 48. Nagata Sakurai N., Inaba M. et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with RA. *Arthr.*

Abstract

T.N. Gavva, T.V. Popkova, A.V. Smirnov, E.S. Mach, D.S. Novikova, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, N.V. Demin, E.L. Nasonov

Relationship between C-reactive protein concentration, bone mineral density and cardiovascular disturbances in patients with rheumatoid arthritis

Objective. To study relationship between serum level of hs-CRP, bone mineral density (BMD) and cardiovascular disturbances in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 132 pts with RA with mean age 50 years (45-53 years) and mean disease duration 132 months (48-216 months) were examined. BMD was evaluated by dichroic X-ray densitometry in femur neck with Gologic apparatus. CRP concentration was assessed by high sensitivity nephelometric immunoassay with latex amplification with BN 100 analyzer (Dade Behring, Germany).

Results. Mean BMD value in pts with RA was lower than in control group – -1,4 SD and -0,45 SD respectively ($p=0,00001$). Normal BMD, osteoporosis and osteopenia were revealed in 38%, 47% and 15% of pts respectively. Clinical and subclinical signs of atherosclerosis in RA were more frequent than in control: coronary heart disease (CHD) and stroke (ST) in 25% and in 6% respectively ($p=0,004$), plaques (P) and intima-media complex (IMC) thickening in 65% and 35% respectively ($p=0,003$). In groups with osteopenia and osteoporosis ST and CHD revealed after RA development were more frequent, ($p<0,05$), RA duration was longer ($p=0,02$), hs CRP concentration was higher ($p=0,001$). Frequency of subclinical signs of atherosclerosis (P and IMC thickening) in groups with normal and decreased BMD was similar. Pts with combination of osteopenia and osteoporosis ($n=81$) had higher frequency of CHD and high hs-CRP than pts with normal BMD ($p<0,05$). Mean hs-CRP level in RA was significantly higher than in control. Mean hs-CRP values in normal BMD, osteopenia and osteoporosis were 7,02 (2,4-14,5) mg/l, 9,3 (4,4-22) mg/l, 15,3 (8,6-36,2) mg/l respectively ($p=0,001$). 65 pts with mean hs-CRP level 3,9 (1,8-7,02) mg/l had higher BMD value than 67 pts with mean hs-CRP level 22 (12,6-34) mg/l (-1,75 SD and -1,0 SD respectively, $p=0,016$). Frequency of clinical, subclinical signs of atherosclerosis and traditional risk factors did not differ in different groups. The pts were divided into 4 groups depending on hs-CRP level: 33 pts with hs-CRP $<3,9$ mg/l, 33 pts with hs-CRP 3,9-9,01 mg/l, 34 pts with hs-CRP 9,01-22,1 mg/l, 33 pts with hs-CRP $\geq 22,1$ mg/l. Age, duration of disease, frequency of clinical and subclinical signs of atherosclerosis did not differ in these groups. Increase of hs-CRP concentration was associated with decrease of BMD and IMC ($p<0,05$)

Conclusion. Decrease of BMD in RA pts is accompanied by increase of clinical signs of atherosclerosis and hs-CRP level. Increase of CRP may reflect inflammatory activity of the disease and may be a marker of atherosclerosis.

Key words: *rheumatoid arthritis, C-reactive protein, bone mineral density*