

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

© Мещерина Н.С., Понкратов В.И.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель исследования – изучить параметры морфофункционального состояния сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом (РА) с различным уровнем суммарного кардиоваскулярного риска (КВР).

Материалы и методы. Обследован 181 пациент с активным течением РА (средний возраст – 40,4 [31,8; 49,6] года), сформированы 2 группы: 1-я – с серонегативным субтипом (n=87); 2-я – с серопозитивным вариантом (n=94). КВР определяли по модифицированной шкале Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), при инструментальном обследовании оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) и индекс жесткости (SI).

Результаты. Низкий КВР определен у 86 (48%) пациентов с РА, умеренный – у 47%, высокий – у 5%. 176 (97%) больных РА имели признаки субклинического атеросклероза, у 21% одновременно выявлено увеличение ТКИМ выше 75-й перцентили и индекса SI более 10 м/с. Средние значения ТКИМ и индекса SI во 2-й группе были выше, чем в 1-й группе (p=0,018 и p=0,048 соответственно). При низком риске чаще регистрировалось увеличение ТКИМ, по мере нарастания КВР повышалась доля больных РА с индексом SI более 10 м/с (p<0,01). Установлена связь между возрастом и показателем индекса SI (r=0,58, p=0,035), ТКИМ (r=0,64, p=0,002). Индекс SI коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) (r=0,64, p=0,04), ТКИМ с уровнем С-реактивного белка (r=0,61, p<0,01). Выявлены прямые связи между индексом SI, ТКИМ и индексом активности болезни Disease Activity Score 28 (DAS28) (r=0,51, p=0,02; r=0,45, p=0,008), длительностью РА (r=0,42, p=0,04; r=0,58, p=0,04), уровнем ревматоидного фактора (РФ) (r=0,68, p=0,04; r=0,49, p=0,04) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (r=0,62, p=0,018; r=0,45, p=0,003) соответственно.

Заключение. Наряду с рутинной оценкой суммарного КВР по шкале SCORE у пациентов с активным течением РА целесообразно проводить углубленное обследование для выявления субклинического атеросклероза.

Ключевые слова: артериальная ригидность; ревматоидный артрит; стратификация риска; субклиническое поражение артерий; толщина комплекса интима-медиа.

Мещерина Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, доцент, проректор по непрерывному образованию и международному сотрудничеству, профессор кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9292-3093. E-mail: n.mescherina@yandex.ru

Понкратов Вячеслав Игоревич – ассистент кафедры внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4762-151X. E-mail: spike41@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

По оценкам Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин летальности во всем мире, ежегодно регистрируется 17,5 млн смертельных исходов, которые по большей части являются потенциально обратимыми [20]. Данные Европейского общества кардиологов (ЕОК) свидетельствуют, что за 2018 год в 52 странах, в него входящих, умерло свыше 4 млн человек, при этом сердечно-сосудистая смертность (ССС) среди женщин была выше, чем среди мужчин, и составила 47% и 39% от всех летальных исходов соответственно, и была обусловлена, независимо от пола, прежде всего, ишемической болезнью сердца (ИБС) (18% и 17% соответственно) и инсультом (12% и 8% соответственно) [18].

По сведениям Росстата в 2018 году от кардиоваскулярной патологии умерли 841915 человек, причем СССР в Российской Федерации существенно превышает показатели в странах Европы и США, продолжая стойко

доминировать над другими причинами, несмотря на положительную динамику и снижение ее на 36,6% в течение 13-летнего периода (с 2005 г. по 2018 г.) [8, 9].

Вместе с тем результаты ряда исследований свидетельствуют, что ССЗ преобладают, существенно превышая общепопуляционные значения, у пациентов с иммуновоспалительными (аутоиммунными) ревматическими заболеваниями, классическим представителем которых является ревматоидный артрит (РА) [2, 11, 14]. Установлено, что причиной избыточной летальности при РА до 50% являются ИБС и цереброваскулярные заболевания; причем стандартизованный коэффициент СССР, по разным оценкам, колеблется от 1,13 до 5,12 по сравнению с общей популяцией [13].

Сегодня обсуждается многофакторный генез развития и прогрессирования ССЗ при РА, обусловленный как влиянием традиционных факторов риска (ТФР), так и наличием хронического воспаления, инициирующего синтез целого ря-

да провоспалительных медиаторов (цитокинов, аутоантител, факторов роста, белков острой фазы и т.д.) [12].

Известно, что для успешной реализации стратегии кардиоваскулярной профилактики необходимо проведение оценки ТФР и суммарного кардиоваскулярного риска (КВР), как на популяционном, так и индивидуальном уровне у отдельных категорий, в том числе среди пациентов с РА [3, 7, 16]. Кроме того одним из ключевых направлений современной кардиологии, по мнению академика Е.В. Шляхто, является ранняя диагностика (с применением достижений технического прогресса) заболеваний и нарушений, лечение которых может повлиять на прогноз и качество жизни пациента [10].

К настоящему времени разработан, апробирован и внедрен целый ряд моделей оценки суммарного КВР, и прежде всего шкала SCORE, оценивающая 10-летний риск фатальных ССЗ у человека, которые, однако, не позволяют учесть весь спектр многообразия «болезнь-ассоциированных» факторов при РА. С целью увеличения точности расчета КВР и прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий у индивидуального пациента предлагается оценка доклинического поражения сосудов с использованием неинвазивных методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий и оценка артериальной ригидности, которые могут стать реклассификаторами КВР у таких пациентов, что в свою очередь позволит прогнозировать принятие решений в отношении проведения адекватной стратификации риска ССЗ и наиболее ранней инициации профилактических и лечебных мероприятий [16]. При этом следует отметить, что до сих пор отсутствуют убедительные данные, полученные в крупных исследованиях, посвященных анализу реклассификационной способности неинвазивных методов диагностики субклинического атеросклероза, позволяющие оптимально стратифицировать больных с РА.

Учитывая, что на современном этапе развития общества медицинская наука и реальная клиническая практика стоят перед вызовом создания и внедрения модели пациент-ориентированной системы оказания медицинской помощи, направленной не только на увеличение продолжительности жизни за счет снижения смертности, но и на улучшение качества жизни, персонифицированный подход к каждому конкретному больному приобретает первостепенное значение. Исходя из этого, изучение параметров структурно-функционального состояния артериального русла представляется актуальным с позиций уточнения степени КВР у пациентов с РА. Это позволит оптимизировать

тактику кардиоваскулярной профилактики у данной категории больных и стать одним из направлений решения проблемы снижения ССС, являющейся приоритетной задачей здравоохранения, сформулированной в Федеральном проекте «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», утвержденном 24 декабря 2018 г. [6].

Цель исследования – изучить параметры морфофункционального состояния сосудистой стенки у больных РА с различным уровнем суммарного КВР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое сравнительное одномоментное исследование в параллельных группах включен 181 пациент с активным течением РА в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст составил 40,4 [31,8; 49,6] года.

Критерии исключения: низкая активность РА (индекс DAS28 менее 3,2 балла), наличие любых ССЗ (артериальной гипертензии, ИБС, сердечной недостаточности), сахарного диабета, инфекционных процессов любой локализации, патологии почек (уровень креатинина выше 133 мкмоль/л) и печени (уровни АСТ, АЛТ, билирубина, в 3 и более раза превышающие нормальные значения), прием преднизолона или его эквивалентов внутрь в дозе более 20 мг/сут.

Среди обследованных больных было 37 мужчин (20,4%) и 144 женщины (79,6%). 45,8% больных (n=83) имели ранний РА с длительностью анамнеза болезни менее 2 лет, у 54,2% больных (n=98) длительность РА превышала 2-летний период. Внеуставные проявления РА были определены у 134 (74,0%) больных, наиболее часто встречались: ревматоидные узелки – у 84 (46,4%) больных, амиотрофический синдром – у 114 (63%) больных, анемия – у 68 (37,5%) больных, периферическая нейропатия – у 17 (9,3%) больных, капилляриты – у 14 (7,7%) больных и эписклерит имел место у 6 (3,3%) больных. Большинство обследованных больных РА (83,4%) получали в качестве базисных противовоспалительных препаратов метотрексат (15,0-20,0 мг/неделю), более половины пациентов (58%) принимали системные глюкокортикоиды.

Все пациенты в зависимости от клинико-иммунологического субтипа РА были разделены на две группы: 1-я группа – больные с негативным по РФ/АЦЦП (ревматоидный фактор/антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) вариантом РА (n=87); 2-я группа – больные с позитивным по РФ/АЦЦП вариантом РА (n=94). Группы были сопоставимы по возрасту и полу: 1-я группа бы-

ла представлена 16 мужчинами (18%) и 71 женщиной (82%) в возрасте 40,1 [31,9;47,8] года; средний возраст пациентов 2-й группы составил 38,6 [32,1;49,5] года, из них 22% было лица мужского (n=21) и 78% женского (n=73) пола.

В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний ССС, почек, органов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА (средний возраст составил 41,8 [31,6; 46,7] года (из них 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин)).

В ходе исследования всем больным РА проводилось объективное обследование с подробной оценкой состояния суставов, позволяющее оценить активность заболевания с помощью индекса активности болезни Disease Activity Score Calculator (DAS28), а также определение КВР по модифицированной шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [7]. При лабораторном обследовании содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови исследовали колориметрически, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – гомогенным ферментным колориметрическим методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – количественным фотометрическим методом (Roche, Швейцария). Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, уровень IgM РФ и АЦЦП оценивали имму-

ноферментным методом («ORGenTec Diagnostika», Германия).

Для оценки морфофункционального состояния артериального русла выполняли визуализацию общих сонных артерий (ОСА) с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах после 10 минутного отдыха пациента на ультразвуковом комплексе Acuson X/10, оснащенного линейным датчиком 7,5 МГц. Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) ОСА осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [3]. Согласно рекомендациям ASE Consensus Statement, для оценки ТКИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study [17]. Показатели выше 75-й перцентили в соответствующей возрастной группе считались высокими и свидетельствовали об увеличении КВР [15] (табл. 1)

Для оценки состояния артериальной ригидности использовали аппарат «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия), в основу действия которого положен метод фотоплетизмографии. Исследование проводилось в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [5]. При контурном анализе пульсовой волны оценивали индекс жесткости (SI, stiffness index), который отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам на основе определения временного интервала между ранней (прямая) и поздней (отраженная) систолическими волнами.

Таблица 1

Table 1

Средние значения ТКИМ ОСА по данным исследования Carotid Atherosclerosis Progression Study

Mean values IMCT of CCA according to Carotid Atherosclerosis Progression Study

Процентиль Percentile	Возраст, годы Age, years						
	Мужчины Males						
	25	35	45	55	65	75	85
25-й	0.515	0.585	0.634	0.68	0.745	0.814	0.83
50-й	0.567	0.633	0.686	0.746	0.83	0.914	0.937
75-й	0.633	0.682	0.756	0.837	0.921	1.028	1.208
	Женщины Females						
	25	35	45	55	65	75	85
	25-й	0.524	0.575	0.619	0.665	0.718	0.771
50-й	0.567	0.615	0.665	0.719	0.778	0.837	0.880
75-й	0.612	0.66	0.713	0.776	0.852	0.921	0.935

Примечание: адаптировано из Ase Consensus Statement [17].

Note: adapted from ASE Consensus Statement [17]; IMCT – intima-media complex thickness; CCA – common carotid arteries.

В соответствии с рекомендациями Консенсусов Экспертов по оценке сосудистой жесткости за норму принимался показатель менее 10 м/с [1, 19].

Статистическую обработку данных выполняли с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Характер распределения показателей определялся по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство генеральных дисперсий контролировали с помощью F-критерия Фишера. Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25Q; 75Q); номинальные (качественные) величины как частота встречаемости в процентах. Для установления значимости различий между группами применяли непараметрический дисперсионный анализ по критериям Крускала-Уоллиса (для 3 и более независимых групп) или Манна-Уитни (для 2 независимых групп). Анализ взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществляли

с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов, включенных в исследование, только у 22 (12,1%) больных имел местоотягощенный по ССЗ семейный анамнез, у всех пациентов с РА без клинических проявлений ССЗ показатели липидного спектра крови находились в пределах референсных значений, определяемых как нормальные или «целевые» (табл. 2).

Принимая во внимание, что в настоящее время у больных с высокой активностью РА в соответствии с рекомендациями ЕОК и Европейской антиревматической лиги (EULAR)

Таблица 2

Table 2

Характеристика групп на момент включения в исследование (Me [25Q; 75Q])

Characteristics of groups at baseline (Me [25Q; 75Q])

Показатели Parameters	1-я группа (n=87) Group 1 (n=87)	2-я группа (n=94) Group 2 (n=94)	p	
Курение, абс. число (%) Smoking, abs. number (%)	18 (21)	19 (20)	0.4	
Отягощенный анамнез по АГ, ИБС, СД, абс. число (%) History of AH, IHD, DM, abs. number (%)	10 (11)	12 (13)	0.6	
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25.2 [19.1; 28.1]	24.4 [18.2; 29.6]	0.09	
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	3.8 [3.6; 5.3]	4.8 [3.1; 5.3]	0.17	
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1.48 [1.23; 1.80]	1.51 [1.40; 1.69]	0.25	
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2.5 [2.1; 3.4]	2.6 [2.18; 2.96]	0.15	
Индекс атерогенности, усл. ед. Atherogenicity index, units	2.6 [1.7; 3.3]	2.2 [1.3; 3.6]	0.09	
СРБ, мг/мл CRP, mg/mL	16.9 [13.9; 28.1]	18.5 [16.7; 26.8]	0.44	
КВР по шкале SCORE, абс. число (%): CVR according to SCORE scale, abs. number (%):	низкий low	56 (64)	30 (32)	0.01
	умеренный moderate	28 (32)	57 (60)	0.009
	высокий high	3 (4)	7 (8)	0.001

Примечание: ЛПВП и ЛПНП – липопротеины высокой и низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет. По шкале SCORE риск: низкий – менее 1%, умеренный – от 1% до 5%, высокий – от 5% до 10%.

Note: HDL and LDL – high-density and low-density lipoproteins; CRP – C-reactive protein, AH – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, CVR – cardiovascular risk. SCORE risk assessment: low – <1%, moderate – 1% to 5%, high – 5% to 10%.

показатель по шкале SCORE следует умножить на коэффициент 1,5 [7, 16], проведена оценка суммарного КВР по модифицированной шкале SCORE, адаптированной для больных РА. Выявлено, что 47% и 48% больных имели соответственно умеренный (n=85) или низкий (n=86) суммарный КВР, высокий КВР был определен только у 5% пациентов с РА (n=10), что не противоречит данным эпидемиологических исследований, выполненных в популяции больных РА [3, 16].

Однако доля лиц с умеренным и высоким КВР среди пациентов 2-й группы была выше в 2 раза (p=0,009) и 2,3 раза (p=0,001) соответственно, в то время как у больных 1-й группы чаще выявлялся низкий риск (p=0,01). При этом ни в одном случае не было зарегистрировано очень высокого риска по модифицированной шкале сопутствующих ССЗ.

Известно, что некоторые ТФР (например, уровень липидов крови и АД) могут быть модифицированы воспалением и противовоспалительной терапией, поэтому не всегда представляется возможным адекватно реклассифицировать пациентов с РА, так как доказано, что увеличение КВР наблюдается уже при раннем РА и при отсутствии внесуставных проявлений [7]. В связи с этим у пациентов с РА, включенных в исследование, проведено исследование морфофункционального состояния сосудистой стенки с помощью рекомендованных неинвазивных методов визуализации [3, 16]. При этом артериальную ригидность у больных РА в настоящем исследовании оценивали на основе контурного анализа пульсовой волны объема, форма которой взаимосвязана со скоростью распростране-

ния пульсовой волны по артериальному дереву и не зависит от локальных сосудистых изменений лоцируемой области, полностью определяется состоянием крупных артерий проводящего типа и сосудистым тонусом [4].

В ходе исследования у большинства пациентов с РА были выявлены признаки субклинического поражения артерий по данным как УЗИ ОСА, так и фотоплетизмографии. ТКИМ и индекс SI были статистически значимо выше у пациентов с РА, чем в группе контроля (p<0,05) (табл. 3).

При оценке распространенности отклонений от референсных значений результатов различных методик было выявлено, что чаще встречалось отклонение значений ТКИМ, превышавших значение 75-й перцентили и соответствующих высокому КВР, – у 113 (62%) пациентов, чем индекса SI – у 102 (56%). При этом поражение артерий, выявленное одновременно по данным измерения ТКИМ и индекса SI, регистрировалось у 39 пациентов (21%).

Сравнительная характеристика маркеров субклинического поражения артерий в зависимости от клинико-иммунологического субтипа РА показала, что средние значения ТКИМ и индекса SI у больных 2-й группы были в среднем в 1,2 раза (p=0,018 для ТКИМ и p=0,048 для индекса SI) выше, чем в 1-й группе, без различий по частоте их внутригрупповой распространенности.

Далее, учитывая, что в настоящее время отсутствуют доказательства в отношении преимущества существующих моделей прогнозирования риска ССЗ и остаются дискуссионными вопросы объективной оценки индивидуального

Таблица 3

Table 3

Субклиническое поражение артерий у больных РА в зависимости от клинико-иммунологического субтипа заболевания (n=181)

Subclinical arterial damage in patients with rheumatoid arthritis depending on clinical & immunological disease subtype (n=181)

Показатель Parameter	Контроль (n=46) Control (n=46)	1-я группа (n=87) Group 1 (n=87)	2-я группа (n=94) Group 2 (n=94)	p
ТКИМ ОСА (мм) (Me [25Q; 75Q]) IMCT of CCA (mm) (Me [25Q; 75Q])	0.56 [0.5;0.7]	0.87 [0.58;1.09]	0.92 [0.8;1.18]	p ₁₋₂ =0.004 p ₁₋₃ =0.001 p ₂₋₃ =0.04
ТКИМ ОСА выше 75-й перцентили, абс. число (%) IMCT of CCA above the 75 th percentile, abs. number (%)	14 (30%)	51 (58%)	62 (66%)	p ₁₋₂ =0.014 p ₁₋₃ =0.001 p ₂₋₃ =0.12
SI, м/с (Me [25Q; 75Q]) SI, m/s(Me [25Q; 75Q])	6.7 [5.9;8.2]	8.8 [7.4;11.4]	9.8 [7.8;12.2]	p ₁₋₂ =0.007 p ₁₋₃ =0.001 p ₂₋₃ =0.048
SI более 10 м/с, абс. число (%) SI over 10 m/s, abs. number (%)	12 (26%)	44 (50%)	58 (62%)	p ₁₋₂ =0.018 p ₁₋₃ =0.003 p ₂₋₃ =0.03

прогноза, был проведен анализ распространенности субклинического поражения артерий у больных РА с низким и умеренным риском по модифицированной шкале SCORE в зависимости от клинико-иммунологического субтипа заболевания. Как показано на рисунке 1, в обеих группах при низком риск SCORE чаще регистрировалось увеличение ТКИМ выше 75-й процентиля, в то время как по мере нарастания КВР значимо нарастала доля больных РА с показателем индекса SI более 10 м/с ($p < 0,01$). Причем при низком КВР показатель индекса SI более 10 м/с достоверно чаще встречался в 1-й группе ($p < 0,05$), в то время как при умеренном риске

доля пациентов с увеличением ТКИМ выше 75-й процентиля была значимо больше во 2-й группе ($p < 0,01$).

Кроме того, была проведена сравнительная оценка клинических характеристик пациентов с субклиническим поражением артерий по данным УЗИ ОСА и фотоплетизмографии (табл. 4).

При оценке данных больных РА было выявлено, что только у 5 (3%) лиц с низким КВР не было зафиксировано поражение сосудистой стенки по результатам проведения как УЗИ ОСА, так и фотоплетизмографии, поэтому данные этих пациентов в дальнейший анализ включены не были. Установлено, что подгруппы были

Таблица 4

Table 4

Сравнительная характеристика больных РА с субклиническим поражением артерий по данным УЗИ ОСА и фотоплетизмографии

Comparative characteristics of patients with RA and subclinical arterial damage according to CCA ultrasound and photoplethysmography

Показатель Parameter	ТКИМ ОСА выше 75-й процентиля (n=74) IMCT of CCA above the 75 th percentile (n=74)	SI более 10 м/с (n=63) SI over 10 m/s (n=63)	ТКИМ ОСА выше 75-й процентиля и SI более 10 м/с (n=39) IMCT of CCA above the 75 th percentile and SI over 10 m/s (n=39)	p
Возраст, лет Age, years	39.4 [31.6;49.1]	38.6 [32.1;47.8]	40.1 [36.8;47.3]	$p_{1-2}=0.82$ $p_{1-3}=0.6$ $p_{2-3}=0.58$
Курение, абс. число (%) Smoking, abs. number (%)	7 (9)	7 (11)	4 (10)	$p_{1-2}=0.68$ $p_{1-3}=0.4$ $p_{2-3}=0.82$
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25.4 [24.1;29.3]	26.1 [22.1;27.8]	25.1 [22.8;30.1]	$p_{1-2}=0.7$ $p_{1-3}=0.19$ $p_{2-3}=0.48$
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4.2 [3.7;5.1]	3.8 [3.6;5.3]	3.9 [3.6;5.5]	$p_{1-2}=0.18$ $p_{1-3}=0.39$ $p_{2-3}=0.25$
DAS28, баллы DAS28, points	4.4 [4.1;5.2]	4.2 [3.8;4.8]	4.3 [3.6;4.8]	$p_{1-2}=0.84$ $p_{1-3}=0.47$ $p_{2-3}=0.68$
Длительность РА, мес RA duration, months	16.8 [10.9;22.3]	20.4 [12.6;29.9]	27.1 [12.3;38.8]	$p_{1-2}=0.04$ $p_{1-3}=0.018$ $p_{2-3}=0.02$
Субтип РА негативный по РФ и/или АЦЦП, абс. число (%) Subtype RA negative RF and/or ACPA, abs. number (%)	38 (51)	31 (49)	13 (33)	$p_{1-2}=0.03$ $p_{1-3}=0.014$ $p_{2-3}=0.02$
Субтип РА позитивный по РФ и/или АЦЦП, абс. число (%) Subtype RA positive according to RF and/or ACPA, abs. number (%)	36 (49)	32 (51)	26 (67)	$p_{1-2}=0.04$ $p_{1-3}=0.009$ $p_{2-3}=0.03$

Note: RA – rheumatoid arthritis, SI – stiffness index, DAS28 – Disease Activity Score 28, RF – rheumatoid factor, ACPA – anti-citrullinated peptide antibody

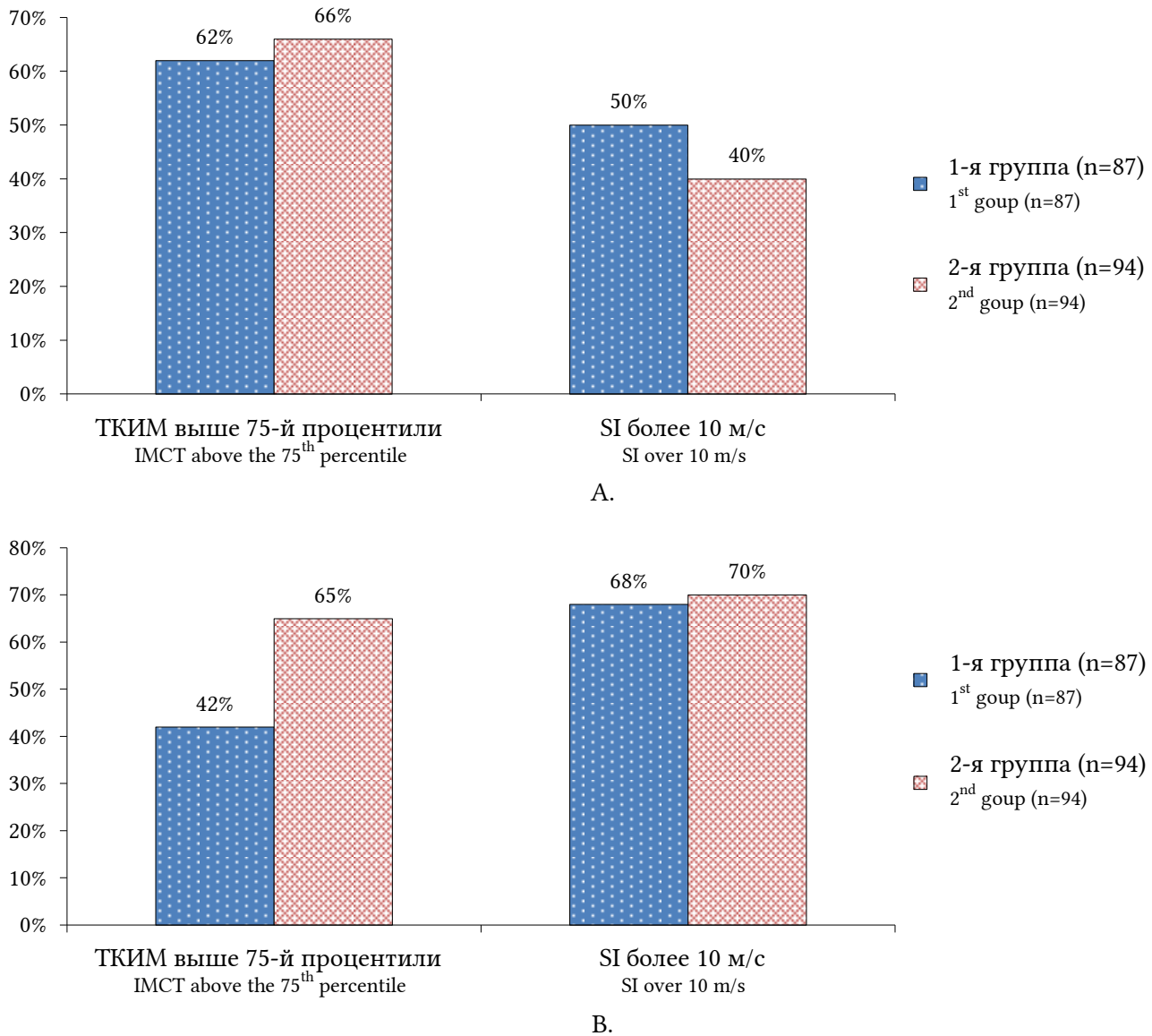


Рис. 1. Субклиническое поражение артерий у пациентов с РА в зависимости от риска SCORE.
 Примечание: А – SCORE <1%, В – SCORE 1-1.5%

Fig. 1. Subclinical arterial damage in RA patients depending on CVR according to SCORE scale.
 Note: А – SCORE <1%, В – SCORE 1-1.5%

сопоставимы по ТФР (возраст, ИМТ, статус курения, уровень общего холестерина) и степени активности РА (индекс DAS28). Значимые различия были получены по средним значениям СРБ и длительности заболевания в подгруппе с изолированным увеличением ТКИМ выше 75 процентиля в отличие от двух других групп; подгруппа с одновременным увеличением ТКИМ выше 75-й процентиля и индекса SI более 10 м/с значимо отличалась по статусу серопозитивности по РФ и/или АЦЦП. Так, у пациентов с изолированным увеличением ТКИМ ОСА выше 75 процентиля наблюдалась наименьшая продолжительность заболевания – 16,8 [10,9; 22,3] мес, что в 1,6 раза было меньше, чем у лиц с сосудистым поражением одновременно по данным УЗИ ОСА и фотоплетизмографии (p<0,05).

Также в этой подгруппе наблюдался более высокий уровень СРБ, превышавший в 1,8 раза значение у больных РА с изолированным увеличением индекса SI более 10 м/с (p<0,05).

Для установления связи субклинического поражения артерий с традиционными и «болезнь-ассоциированными» факторами риска выполнен корреляционный анализ, показавший значительную связь между возрастом и показателем индекса SI (r=0,58, p=0,035), а также с ТКИМ (r=0,64, p=0,002) независимо от клинико-иммунологического субтипа РА. Показатели индекса SI были значимо связаны с ИМТ (r=0,64, p=0,04), а ТКИМ с уровнем СРБ (r=0,61, p<0,01). Выявлено наличие прямых связей между ТКИМ ОСА и DAS28 (r=0,45, p=0,008), длительностью РА (r=0,58, p=0,04), уровнем РФ и АЦЦП (r=0,49,

$p=0,04$ и $r=0,45$, $p=0,003$ соответственно). Также установлено наличие прямых корреляционных связей между индексом SI и длительностью РА ($r=0,42$, $p=0,04$), индексом DAS28 ($r=0,51$, $p=0,02$), уровнем РФ ($r=0,68$, $p=0,04$) и концентрацией АЦЩП ($r=0,62$, $p=0,018$). Таким образом, в нашем исследовании находит подтверждение предположение, что более существенный вклад в процессы изменения архитектоники сосудистой стенки и повышения артериальной ригидности у больных РА вносят активность и длительность течения аутоиммунного воспаления, нежели ТФР.

Таким образом, по результатам нашего исследования отмечается высокая распространенность субклинического поражения артерий в популяции больных с активным течением РА, так как 97% обследованных имели признаки субклинического поражения артерий, из которых у 21% одновременно выявлено увеличение ТКИМ выше 75-й перцентили и индекса SI более 10 м/с. Поэтому наряду с рутинной оценкой суммарного КВР по шкале SCORE у пациентов с активным течением РА целесообразно проводить углубленное обследование для выявления доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы и мониторинг данных параметров, начиная с первых месяцев развития заболевания. Применение УЗИ ОСА уже при низком КВР у больных РА позволяет выявить субклинический атеросклероз на более ранних стадиях по сравнению с исследованием сосудистой жесткости методом фотоплетизмографии. С целью ранней диагностики и своевременной профилактики ССЗ при умеренном КВР по шкале SCORE у больных РА независимо от клинико-иммунологического субтипа заболевания наиболее перспективной и предпочтительной представляется оценка артериальной ригидности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) в последней редакции от октября 2013 г. (Форталеза, Бразилия)), было одобрено Этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 11.11.2013),

от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19 [Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Ya.A., Sumin A.N. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19 (in Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
2. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Десятилетний риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2011;83(5):14–19 [Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Ten-year risk of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. *Therapeutic archive*. 2011;83(5):14–19 (in Russ.)] URL: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30827>
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122 [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
4. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». *Поликлиника*. 2012;(2):70–74 [Parfenov A.S. Early diagnosis of cardiovascular diseases using hardware and software complex «Angioscan-01». *Poliklinika*. 2012;(2-1):70–74 (in Russ.)]
5. Парфёнов А.С. Экспресс диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. *Мир измерений*. 2008;(7):4–12 [Parfyonov A.S. Express diagnostics of cardiovascular diseases. *Mir izmereniy*. 2008;(7):4–12 (in Russ.)]
6. «Паспорт национального проекта «Здравоохранение». Утвержден Президиумом Совета при президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16 [Passport of the national project «Healthcare». Approved by the Presidium of the presidential Council for strategic development and national projects, Protocol No. 16 of 24.12.2018 (in Russ.)] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319209/
7. Попкова Т.В., Новикова Д.С. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и

- дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):272–279 [Popkova T.V., Novikova D.S. According to the materials of the 2015/2016 new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: general characterization and discussion problems. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):272–279 (in Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-272-279
8. *Российский статистический ежегодник 2018: Статистический сборник*. Москва: Росстат, 2018. 694 с. [*Russian Statistical Yearbook 2018: Statistical handbook*. Moscow: Rosstat, 2018. 694 p. (in Russ.)]
 9. Федеральная служба государственной статистики [Federal State Statistics Service] URL: <https://rosstat.gov.ru/>
 10. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983 [Shlyakhto E.V., Baranova E.I. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983
 11. Alemao E., Cawston H., Bourhis F., Al M., Rutten-van Mölken M.P.M.H., Liao K.P., Solomon D.H. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):809–816. DOI: 10.1093/rheumatology/kev427
 12. Arida A., Zampeli E., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitas G.D., Protogerou A.D., Sfikakis P.P. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatology*. 2015;34(5):853–859. DOI: 10.1007/s10067-015-2914-1
 13. Aviña-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M., Etmnan M., Esdaile J.M., Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. DOI: 10.1002/art.24092
 14. Liao K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):136–140. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006
 15. Lorenz M.W., von Kegler S., Steinmetz H., Markus H.S., Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87–92. DOI: 10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea
 16. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
 17. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall Ch.B., Mohler E.R., Najjar S.S., Rembold Ch.M. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111. DOI: 10.1016/j.echo.2007.11.011
 18. Timmis A., Townsend N., Gale Ch.P., Torbica A., Lettino M., Petersen S.E., Mossialos E.A., Maggioni A.P. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859
 19. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–448. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
 20. WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013–2020. Resolution WHA66.10, 27 May 2013. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf?ua=1

Поступила в редакцию 29.06.2020

Подписана в печать 21.09.2020

Для цитирования: Мещерина Н.С., Понкратов В.И. Распространенность субклинического атеросклероза при ревматоидном артрите. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(3):20–29. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/03.

PREVALENCE OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

© Meshcherina N.S., Ponkratov V.I.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. To study the parameters of the morpho-functional state of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis (RA) with different levels of total cardiovascular risk (CVR).

Materials and methods. 181 patients with active RA (mean age 40.4 [31.8; 49.6] years) were examined, and 2 groups were formed: 1) patients with the seronegative subtype (n=87); 2) those with the seropositive subtype (n=94). CVR was determined using the modified Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) scale; the intima-media complex thickness (IMCT) and the stiffness index (SI) of common carotid arteries (CCA) were assessed with specific methods.

Results. Low CVR was determined in 86 (48%), moderate risk – in 47%, and high risk – in 5% patients with RA. 176 (97%) patients with RA had signs of subclinical atherosclerosis, with simultaneous IMCT increase above the 75th percentile and SI increase over 10 m/s in 21% patients. Mean IMCT values and SI in the 2nd group were higher than in the 1st group (p=0.018 and p=0.048, respectively). The lower risk was more commonly accompanied by the IMCT increase; as the CVR increased, the proportion of RA patients with SI over 10 m/s increased (p<0.01). A correlation was detected between the age and SI (r=0.58, p=0.035), IMCT parameters (r=0.64, p=0.002). SI correlated with the body mass index (BMI) (r=0.64, p=0.04), and IMTC correlated with the C-reactive protein level (r=0.61, p<0.01). Direct correlation was detected between SI, IMTC, and the Disease Activity Score 28 (DAS28) (r=0.51, p=0.02; r=0.45, p=0.008), RA duration (r=0.42, p=0.04; r=0.58, p=0.04), rheumatoid factor (RF) (r=0.68, p=0.04; r=0.49, p=0.04) and anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) levels (r=0.62, p=0.018; r=0.45, p=0.003), respectively.

Conclusion. It is feasible to perform an advanced examination for the diagnosis of subclinical atherosclerosis along with the routine evaluation of total CVR using the SCORE scale in patients with active RA.

Keywords: arterial rigidity; rheumatoid arthritis; risk stratification; subclinical arterial damage; intima-media complex thickness.

Meshcherina Natalia S. – DM, Associate Professor, Vice-Rector for Continuous Education and International Cooperation, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0002-9292-3093. E-mail: n.mescherina@yandex.ru

Ponkratov Viacheslav I. – Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1, KSMU, Kursk, Russian Federation ORCID iD: 0000-0003-4762-151X. E-mail: spike41@yandex.ru (correspondence author)

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (adopted in June 1964 (Helsinki, Finland), with the latest version dated October 2013 (Fortaleza, Brazil)); the study was approved by the Ethical Committee of Kursk State Medical University (Protocol No. 8 dated 11.11.2013), and a voluntary informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

Received 29.06.2020

Accepted 21.09.2020

For citation: Meshcherina N.S., Ponkratov V.I. Prevalence of subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(3):20–29. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/03.