

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ БЕЗ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Евенко А.Ю.¹, Фролова О.И.², Курмангулов А.А.², Медведева И.В.²

¹Областная клиническая больница №1, Тюмень, e-mail: annaevenko72@mail.ru;

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, e-mail: diaaamond@narod.ru

Проведено открытое одномоментное поперечное исследование 176 пациентов с ревматоидным артритом без кардиоваскулярной патологии, разделенных на две группы в зависимости от длительности ревматоидного анамнеза. В ходе ультразвукового исследования установлено патологическое ремоделирование общих сонных артерий, характеризующееся увеличением толщины комплекса интима-медиа и индекса жесткости на фоне нормотензии и не измененного липидного спектра крови. Референсные значения индекса жесткости в соответствии с возрастом и уровнем среднего артериального давления оказались нарушены у 17,9% больных с длительностью ревматоидного анамнеза более 2 лет. Ремоделирование общих сонных артерий прогрессировало по мере увеличения длительности ревматоидного анамнеза ($p < 0,01$) и не зависело от серотипа ревматоидного артрита по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. При изучении диаметра общих сонных артерий у больных ревматоидным артритом с различной длительностью заболевания статистически значимых изменений не выявлено.

Ключевые слова: комплекс интима-медиа, ремоделирование, сонная артерия, ревматоидный артрит, ультразвуковое исследование.

THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF COMMON CAROTID ARTERIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE

Evenko A.Y.¹, Frolova O.I.², Kurmangulov A.A.², Medvedeva I.V.²

Regional clinical hospital №1, Tyumen, e-mail: annaevenko72@mail.ru;

Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: diaaamond@narod.ru

The open cross-sectional study of 176 patients with rheumatoid arthritis without cardiovascular disease, were divided into two groups depending on the duration of rheumatoid history. During the ultrasound examination established the pathological remodeling of common carotid arteries, characterized by increasing the thickness of the intima-media complex and the stiffness index on the background of normotensive and has not been altered lipid profile. The reference values of stiffness index in accordance with the age and level of mean arterial pressure were broken at 17.9 per cent of patients with duration of rheumatoid history of more than 2 years. Remodeling of common carotid arteries progressed with increasing duration of rheumatoid disease ($p < 0.01$) and did not depend on the serotype of rheumatoid arthritis according to rheumatoid factor and/or antibodies to cyclic peptide citrullinaemia. In the study of the diameter of common carotid artery in rheumatoid arthritis patients with different disease duration no statistically significant changes were not revealed.

Keywords: intima-media complex, remodeling, carotid artery, rheumatoid arthritis, ultrasound.

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется не только воспалительными изменениями в синовиальной оболочке суставов, но и системными проявлениями, затрагивающими, в том числе, артерии различного диаметра [1]. К возможным морфофункциональным изменениям стенок артерий при РА относят эндотелиальную дисфункцию, кальцификацию сосудов, гипертрофию/гиперплазию гладкомышечных клеток, трансформацию протеогликанов во внеклеточном матриксе, отложение на эндотелии тромбоцитов, белков острой фазы и липидов [2]. При этом корреляция между степенью выраженности атеросклероза крупных магистральных сосудов и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом

и негативных кардиоваскулярных событий (катастроф) в частности доказана в многочисленных клинических исследованиях [3; 4]. В последние годы в практику широко внедряются методы неинвазивного исследования сосудов, к которым относится и ультразвуковая визуализация, на основе оценки ряда показателей (толщина комплекса интима-медиа (КИМ), диаметр сосудов, индекс жесткости), характеризующих состояние сосудистой стенки [5; 6].

Цель исследования: оценить структурно-функциональные параметры общих сонных артерий (ОСА) у людей с РА без ССЗ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 176 человек с РА без кардиоваскулярной патологии, находящиеся на стационарном лечении в ревматологическом отделении областной клинической больницы № 1 города Тюмени в период с 2009 по 2014 год. К критериям включения относилось: верифицированный диагноз РА, отсутствие кардиоваскулярной патологии (артериальная гипертензия, любые формы ишемической болезни сердца, хроническая сердечная недостаточность, поражение цереброваскулярных сосудов и др.), сахарный диабет, заболевания почек и печени, ожирение (ИМТ более 30 кг/м²). Клинические, лабораторные и инструментальные исследования больных РА проводили по стандартам, описанным в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению РА 2013 г. и в федеральных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2011 г.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) ОСА проводилась на ультразвуковом комплексе высокого разрешения Acuson X/10 (7,5 МГц) в М- и В-режимах в положении исследуемого лежа на спине при незначительном отклонении головы в противоположную сторону. В М-режиме измеряли диаметр просвета ОСА в систолу и диастолу на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА с обеих сторон. Рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. Толщина КИМ определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике, предложенной R. Salonen и соавт. [4]. За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,9 мм.

Для характеристики локальной ригидности сосудистой стенки определялся индекс жесткости (ИЖ) ОСА по формуле: Индекс жесткости (ИЖ) = $\log \left(\frac{\text{САД}/\text{ДАД}}{\Delta\text{Д}/\text{Д}} \right)$ (усл. ед.), где Д – диаметр ОСА в диастолу; $\Delta\text{Д}$ – разница диаметров ОСА в систолу и диастолу; САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД. В качестве референсных значений были взяты верхние допустимые значения по рекомендациям

программы АнгиоСкан-01 для нормального АД и среднего возраста (21-40 лет) - 7,92 у.е., для старшего возраста (41-54 лет) – 9,67 у.е. С целью максимального исключения субъективного фактора все исследования выполнялись одним исследователем.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета лицензионных статистических программ STATISTICA, версия 6.0. Переменные были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение среднего). Связь между переменными оценивалась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение групп проводилось с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 81 (46,0%) пациента анамнез РА составлял менее 2 лет ($1,03 \pm 0,92$ года) – ранний РА (рРА), у 95 (54,0%) пациентов клиника РА наблюдалась более 2 лет ($6,1 \pm 2,9$ года) – длительный РА (дРА). Установлено преобладание лиц женского пола в обеих группах исследования: в группе с рРА – 74,1%, в группе с дРА – 77,9%. Доля лиц мужского пола составила 25,9% и 22,1% соответственно ($p > 0,05$). Средний возраст обследованных среди мужчин составил $43,5 \pm 6,2$ года, среди женщин – $42,1 \pm 10,0$ года. Различия между всеми группами по полу и возрасту оказались статистически не значимы ($p > 0,05$).

Иммунологический субтип РА характеризовался позитивностью по ревматоидному фактору (РФ) у 80,1% (141/176) пациентов. Статистически значимой разницы по позитивности по РФ между рРА 82,7% (67/81) и дРА 77,9% (74/95) установлено не было ($p > 0,05$). Средние значения титра РФ среди позитивных по РФ в группе с рРА составили $250,6 \pm 102,3$ МЕ/мл, в группе с дРА - $249,0 \pm 99,7$ МЕ/мл, различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$). Аналогичные результаты ($p > 0,05$) были установлены и в отношении антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 81,5% (66/81) пациентов с рРА, и 75,8% (72/95) пациентов с дРА имели уровень более 10 Ед/мл. Средние значения АЦЦП среди позитивных по АЦЦП в группе рРА составили $629,1 \pm 407,7$ МЕ/мл, в группе с дРА - $610,3 \pm 378,4$ МЕ/мл.

Степень активности (по DAS28) воспалительного процесса в группе с рРА была умеренной у 18,5% (15/81) пациентов и высокой у 81,5% (66/81) пациентов, а при дРА - 16,8% (16/95) и 83,2% (79/95) соответственно. РА независимо от длительности ревматоидного анамнеза в абсолютном большинстве характеризовался множественным артритом (81%, 66/81 при рРА и 89,5%, 85/95 при дРА). По данным рентгенограмм, при рРА артрит характеризовался преимущественно околосуставным остеопорозом, сужением суставной щели и единичными эрозиями (87%, 70/81), при дРА – остеопорозом, сужением суставной щели, единичными и множественными эрозиями (100%, 95/95). Внесуставные

проявления РА были определены у 31,8% (56/176) пациентов, при сравнении групп установлена статистически значимая разница ($p < 0,05$; точный двусторонний критерий Фишера): в группе с рРА – 23,5% (19/81) исследуемых, в группе с дРА – 38,9% (37/95) исследуемых имели внесуставные проявления РА. Наиболее часто встречались ревматоидные узелки – у 19,3% (34/176) исследуемых, анемический синдром – у 10,2% (18/176) больных, фебрильная лихорадка – у 9,7% (17/176) исследуемых.

Средние значения САД составили в группе с рРА $125,5 \pm 8,0$ мм рт. ст., в группе с дРА – $124,5 \pm 8,1$ мм рт. ст. с отсутствием внутригрупповых различий ($p > 0,05$). Аналогичные закономерности были установлены при исследовании ДАД: в группе с рРА $80,5 \pm 4,8$ мм рт. ст., в группе с дРА – $81,5 \pm 4,2$ мм рт. ст. Отсутствие пациентов с повышенным уровнем АД объясняется критериями включения в настоящее исследование.

Анализ липидного спектра крови показал отсутствие статистически значимых различий в уровнях общего холестерина (ОХ) и его фракций между группами с рРА и дРА (таблица 1).

Таблица 1

Липидный спектр крови при РА без кардиоваскулярной патологии, $M \pm SD$

Показатель	Ранний РА (менее 2 лет), n=81	Длительный РА (более 2 лет), n=95
ОХ, ммоль/л	$4,78 \pm 0,88$	$4,82 \pm 0,95$
ЛПВП, ммоль/л	$1,08 \pm 0,38$	$1,16 \pm 0,37$
ЛПНП, ммоль/л	$2,33 \pm 0,85$	$2,51 \pm 1,1$
ТГ, ммоль/л	$1,33 \pm 0,61$	$1,21 \pm 0,58$
КА, Ед	$3,65 \pm 1,92$	$3,33 \pm 1,8$

Примечание: статистически значимой разницы между группами не получено, непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента $p > 0,05$.

Медиана уровня ОХ в обеих группах оказалась ниже рекомендуемых ВНОК и ESC 5,0 ммоль/л, при этом доля лиц с гиперхолестеринемией в обеих группах оказалась сопоставима: рРА - 22,2% (18/81), дРА – 18,9% (18/95). Уровень ЛПНП превысил целевые показатели < 3 ммоль/л в группе с рРА у 29,6% (24/81) исследуемых, в группе с дРА у 33,7% (32/95) исследуемых. Уровень ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, расценивающийся как маркер повышенного сердечно-сосудистого риска, установлен у 53,1% (43/81) исследуемых из группы с рРА и у 51,6% (49/95) исследуемых из группы с дРА. Установленная верхняя рекомендуемая граница для ТГ $-1,7$ ммоль/л в группе с рРА оказалась превышена у 17,3% (14/81) исследуемых, в группе с дРА - у 14,7% (14/95) исследуемых. Суммируя все отклонения от референсных значений липидного спектра,

произведен расчет количества пациентов в исследуемых группах на факт наличия любого нарушения в показателях липидного спектра. В обеих группах большая часть исследуемых оказалась с теми или иными нарушениями липидного спектра: в группе с рРА - 74,1% (60/81), в группе с дРА – 75,8% (72/95).

Средний индекс массы тела (ИМТ) в исследуемой когорте больных с РА составил $25,0 \pm 2,99$ кг/м²: в группе с рРА - $24,9 \pm 3,92$ кг/м², в группе с дРА – $25,1 \pm 2,84$ кг/м², различие статистически не значимо ($p > 0,05$). При этом у 51,8% (42/81) пациентов с рРА и 55,7% (53/95) с дРА был зафиксирован избыток массы тела (ИМТ= $25,0-29,9$ кг/м²) по ВОЗ. Обнаружена прямая корреляционная связь средней силы между значениями ИМТ и возрастом исследуемых ($r = 0,28$; $p < 0,001$).

В ходе проведенного исследования установлено, что при длительности РА более 2 лет толщина КИМ ОСА слева в среднем на 34,8% ($p < 0,001$) и справа в среднем на 32,9% ($p < 0,001$) превышает соответствующие значения при длительности РА менее 2 лет (таблица 2). Асимметрия в толщине КИМ между правой и левой ОСА оказалась статистически не значимой ($p > 0,01$), что согласуется с имеющимися литературными данными [2; 6]. Количество исследуемых с утолщением КИМ $> 0,9$ мм в группе с рРА составило 23,5% (19/81), что статистически значимо ($p < 0,01$) меньше аналогичного показателя в группе с дРА - 78,9% (75/81).

Таблица 2

Структурно-функциональные показатели ОСА
при РА без кардиоваскулярной патологии, $M \pm SD$

Показатель		рРА (менее 2 лет), n=81	дРА (более 2 лет), n=95
Толщина КИМ ОСА	общее, мм	$0,70 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,26^{***}$
	справа, мм	$0,69 \pm 0,21$	$0,93 \pm 0,25^{***}$
	слева, мм	$0,74 \pm 0,21$	$0,97 \pm 0,32^{***}$
Диаметр ОСА, мм		$6,0 \pm 0,23$	$6,1 \pm 0,18$
ИЖ ОСА, условная единица		$5,91 \pm 1,64$	$7,69 \pm 2,13^{***}$

Примечание: * - $p < 0,001$ по сравнению с группой с рРА, непарный двухвыборочный t-критерий Стьюдента.

При изучении диаметра ОСА у обследованных больных РА с различной длительностью заболевания статистически значимых изменений диаметра ОСА выявлено не было ($p > 0,05$).

ИЖ ОСА имел статистически значимые ($p < 0,001$) различия между сравниваемыми группами с рРА и дРА: при длительности РА более 2 лет ИЖ ОСА увеличивался в среднем в

1,3 раза. Референсные значения ИЖ ОСА в соответствии с возрастом и уровнем среднего АД в группе с дРА оказались нарушены у 17,9% (17/95) больных, в то время как в группе с рРА всего у 2,3% (2/85) больных.

Результаты корреляционного анализа показали наличие прямых связей между длительностью заболевания и толщиной КИМ ОСА слева ($r=0,39$; $p<0,001$), толщиной КИМ ОСА справа ($r=0,35$; $p<0,001$) и ИЖ ОСА ($r=0,40$; $p<0,001$), что указывает на существенный вклад длительности течения аутоиммунного воспаления при РА в изменения архитектоники сосудистой стенки. Установленные с помощью коэффициента Спирмена другие статистически значимые взаимосвязи различной силы и направленности между клинико-лабораторными параметрами РА и показателями УЗДГ ОСА показывают наличие общих патогенетических механизмов РА и субклинических изменений со стороны ССС. Толщина КИМ ОСА как слева, так и справа, ИЖ ОСА и ИММЛЖ статистически значимо коррелируют с длительностью РА ($p<0,001$), с уровнем ИЛ-1 ($p<0,001$), ИЛ-6 ($p<0,001$). Толщина КИМ слева дополнительно имеет взаимосвязи слабой силы с ЧБС ($p<0,05$) и АЦЦП ($p<0,01$), что обусловлено, вероятно, несколько большими значениями толщины КИМ слева.

Предполагаемые корреляционные связи толщины КИМ с параметрами липидного спектра крови (ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, КА) установлены не были ($p>0,05$). Полученные данные подтверждают описываемую в литературе теорию «липидного парадокса» при РА, заключающуюся в особом характере изменений липидного спектра крови, а именно в снижении уровней ОХ и/или ЛПНП. К патогенетическим механизмам, объясняющим подобные отклонения, можно отнести высокую активность аутоиммунного процесса при РА, приводящую к выработке в большом количестве «провоспалительных» цитокинов и острофазовых белков, которые, в свою очередь, подавляют активность липопротеинлипазы. Это приводит к развитию нарушений системы синтеза и транспорта липидных молекул крови. Данный механизм находит подтверждение в обнаружении корреляционных связей различной направленности между уровнями основных медиаторов межклеточного взаимодействия из группы цитокинов и липидными молекулами крови: ФНО- α и ОХ ($r= -0,29$; $p=0,001$); ФНО- α и ЛПНП ($r= -0,27$; $p<0,001$); ФНО- α и ИА ($r= -0,18$; $p=0,016$); ИЛ-6 и ЛПВП ($r= 0,17$; $p=0,029$); ИЛ-6 и ИА ($r= -0,15$; $p=0,034$). В то же время установлена статистически значимая прямая корреляционная связь толщины КИМ с наличием внесуставных проявлений ($r=0,36$; $p<0,001$) и степенью активности РА по DAS28 ($r=0,31$; $p<0,001$), а также с ИМТ ($r= 0,25$; $p<0,01$). Достоверных различий толщины КИМ между серонегативными и серопозитивными по РФ и/или АЦЦП пациентами не установлено ($p>0,05$). Полученные закономерности показывают, что на процессы утолщения КИМ ОСА при РА влияют в большей степени уровень активности и системности воспаления и в

меньшей степени - уровень общего холестерина и его фракций в крови.

Заключение

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о наличии при РА патологического ремоделирования ОСА, которое характеризуется увеличением толщины КИМ и ИЖ ОСА и прогрессирует по мере увеличения длительности ревматоидного анамнеза. Процесс сосудистых изменений при РА имеет дискордантный характер: при утолщении КИМ и повышении локальной ригидности сосудистой стенки диаметр ОСА остается интактным. Лежащие в основе как РА, так и атеросклероза иммуновоспалительные процессы имеют сходные патогенетические механизмы и могут рассматриваться как проявление системности РА. Системное воспаление и активация иммунной системы в данном случае выступают в качестве вспомогательных факторов, которые влияют на функцию и морфологию сосудистой стенки, тем самым создавая предпосылки для раннего развития атеросклеротического поражения сосудов даже на фоне нормального липидного спектра крови и артериального давления. Пациенты с длительным ревматоидным анамнезом (более 2 лет) должны рассматриваться как пациенты высокого риска по развитию ССЗ атеросклеротического генеза даже при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистой патологии. Это требует обсуждения и уточнения как диагностических подходов, так и мероприятий по первичной профилактике ССЗ при РА.

Список литературы

1. Князева Л.И. Коррекция нарушений иммунного статуса и артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией / под ред. Л.И. Князевой. – Курск, 2013. – 136 с.
2. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. – 2016. - Т. 54. - № 2. – С. 122-128.
3. Курмангулов А.А., Вахромеева К.А., Дороднева Е.Ф. Возможности немедикаментозного влияния на микробиоту кишечника при метаболическом синдроме // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2.; <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24186>.
4. Курмангулов А.А., Евенко А.Ю., Исакова Д.Н. Факторы риска развития артериальной гипертензии при раннем ревматоидном артрите // Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема: сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. – 2017. – С. 66-67.

5. Crowson C.S., Liao K.P., Davis J.M. [et al.]. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 166, N 4. – P. 622-628.
6. Novikova D.S. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis / D.S. Novikova, T.V. Popkova, G.V. Lukina [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2016. – № 31. – P. 202-7.