

Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели»

Удачкина Е.В.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Кириллова И.Г.¹,
Маркелова Е.И.¹, Горбунова Ю.Н.¹, Каратеев Д.Е.², Лучихина Е.Л.²,
Демидова Н.В.¹, Борисова М.А.¹, Лукина Г.В.¹, Глухова С.И.¹, Волков А.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
¹155522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, к. 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²M.F. Vladimirov
Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow; 115522; ²61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110

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

Contact: Elena Udachkina;
helen.udachkina@gmail.com

Поступила 26.09.17

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). Результаты работ, посвященных влиянию противоревматической терапии на толщину комплекса интима—медиа (ТИМ) сонных артерий (СА), противоречивы.

Цель исследования — оценить динамику ТИМ СА и атеросклероза СА (АСА) у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с ранним РА (длительность заболевания менее 12 мес), ранее не получавшие базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Исходно и после 18 мес лечения проводилось дуплексное сканирование (ДС) СА с измерением ТИМ. Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при обнаружении атеросклеротической бляшки (АТБ). Всем пациентам назначалась стартовая монотерапия метотрексатом (МТ), при недостаточном эффекте через 3 мес добавлялся генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) — ингибитор фактора некроза опухоли α или абатацепт. После 18 мес лечения ремиссия РА отмечалась у 31 пациента (42%).

Результаты и обсуждение. Включено 74 пациента с ранним РА, медиана (Ме) возраста составила 56 лет, у всех была умеренная или высокая активность заболевания (Ме DAS28-СОЭ — 5,4). Исходно в 51,4% случаев было выявлено увеличение ТИМ СА, в 55,4% — АСА. После 18 мес лечения значимого изменения ТИМ не наблюдалось. Новые АТБ СА зарегистрированы у 8 (24,2%) пациентов, не имевших АСА на момент включения в исследование ($p < 0,05$). У 19 (46,3%) пациентов было зафиксировано прогрессирование выявленного при включении АСА в виде значимого увеличения количества АТБ ($p < 0,05$). Риск прогрессирования АСА обратно коррелировал со средним за 18 мес уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВПср) и прямо коррелировал со средней концентрацией С-реактивного белка (СРБср). Достоверной корреляции между уровнем ХС ЛПВПср и СРБср не выявлено. Динамика АСА не была связана со значением DAS28-СОЭ, достижением ремиссии РА, а также с видом противоревматической терапии (монотерапия МТ, МТ + ГИБП).

Заключение. У больных ранним РА отмечаются развитие и прогрессирование АСА, несмотря на противоревматическую терапию, проводимую по принципу «Лечение до достижения цели». Достижение ремиссии РА по шкале DAS28-СОЭ и вид проводимой противоревматической терапии не оказывали существенного влияния на течение АСА. Уровни ХС ЛПВПср и СРБср являются независимыми факторами риска прогрессирования АСА.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий; дуплексное сканирование сонных артерий; ранний ревматоидный артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; воспаление.

Для ссылки: Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):449-455.

PROGRESSION OF CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROSIS DURING TREATMENT TO TARGET IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Udachkina E.V.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Kirillova I.G.¹, Markelova E.I.¹, Gorbunova Yu.N.¹,
Karateev D.E.², Luchikhina E.L.², Demidova N.V.¹, Borisova M.A.¹, Lukina G.V.¹, Glukhova S.I.¹, Volkov A.V.¹

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease with a high cardiovascular risk. The results of works on the impact of antirheumatic therapy on carotid artery (CA) intima-media thickness (IMT) are contradictory.

Objective: to assess the time course of changes in CA IMT and CA atherosclerosis (CAA) in patients with early RA during treatment to target at a 18-month follow-up.

Subjects and methods. The investigation enrolled patients with early RA (disease duration of less than 12 months), who had not previously taken disease-modifying antirheumatic drugs and glucocorticoids. Duplex scanning (DS) of the CA was performed with IMT measurement at baseline and at 18 months after treatment. Vascular atherosclerotic lesion was recorded when atherosclerotic plaque (ASP) was detected. Starting methotrexate (MTX) monotherapy was prescribed to all the patients, when it showed an insufficient effect at 3 months, a biological agent (BA), such as a tumor necrosis factor- α inhibitor or abatacept, was added. RA remission was noted in 31 (42%) patients at 18 months of treatment.

Results and discussion. The investigation included 74 patients with early RA; whose median (Me) age was 56 years, all the patients had moderate or high disease activity (Me DAS28-ESR, 5.4). At baseline, there was increased CA IMT in 51.4% of cases and CAA in 55.4%. At 18 months of treatment, there were no significant IMT changes. New CA ASPs were recorded in 8 (24.2%) patients who had no CAA at the time of inclusion in the investigation ($p < 0.05$). Nineteen (46.3%) patients were recorded to have the progression that had been identified when including CAA as a considerable increase in the number of ASPs ($p < 0.05$). The risk of CAA progression was correlated inversely with the mean 18-month level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-Cmean) and directly with the mean concentration of C-reactive protein (CRPmean). There was no significant correlation between HDL-Cmean and CRPmean. The changes of CAA were unassociated with the value of DAS28-ESR, the achievement of RA remission, and antirheumatic therapy (MTX monotherapy, MTX + BA).

Conclusion. CAA shows progress in patients with early RA despite they are treated to target. DAS28-ESR remission in RA and ongoing RA treatment option had no substantial impact on the course of CAA. HDL-Cmean and CRPmean are independent risk factors for progression of CAA.

Keywords: carotid artery atherosclerosis; duplex scanning of carotid arteries; early rheumatoid arthritis; treat to target strategy; inflammation.

For reference: Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Progression of carotid artery atherosclerosis in patients with early rheumatoid arthritis during treatment to target in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):449-455 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-449-455

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1]. Сочетанное влияние традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), генетической предрасположенности и системного воспаления приводит к раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза у больных РА, по сравнению с общей популяцией [2, 3].

Толщина комплекса интима–медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) и наличие атеросклеротических бляшек (АТБ) являются независимыми предикторами ССЗ и их осложнений как в общей популяции [4], так и у больных РА [5]. Р. Ambrosino и соавт. [6] провели метаанализ результатов исследований, посвященных изучению ТИМ СА и распространенности АТБ СА у больных РА. ТИМ СА и частота обнаружения АТБ СА у больных РА были выше, чем в группе контроля. Внедрение стратегии раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику привело к снижению активности и тяжести РА, что способствует уменьшению общей смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7, 8]. Тем не менее риск ССО у больных РА по-прежнему выше, чем в общей популяции. Результаты работ, посвященных влиянию противоревматической терапии на ТИМ СА, противоречивы. Имеются данные, что активное лечение раннего РА в течение 1 года сопровождается уменьшением ТИМ СА [9, 10]. А. Raczkiewicz и соавт. [11], напротив, выявили быстрое увеличение ТИМ СА у больных РА, несмотря на терапию, проводимую по принципу «Лечение до достижения цели».

Цель настоящего исследования – оценить динамику ТИМ СА и атеросклероза СА (АСА) у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

Материал и методы

В рамках исследования «РЕМАРКА» (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних АКтивных Артритах) за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. включено 74 пациента с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. (длительность заболевания <12 мес), ранее не получавших БПВП и глюкокортикоиды. С дизайном исследования можно ознакомиться в ранее опублико-

ванных статьях [12]. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Дуплексное сканирование (ДС) СА выполнял один специалист при включении в исследование и после 18 мес лечения в режиме реального времени. Использовался линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, ультразвуковой аппарат Voluson 730 Expert (Австрия). ТИМ СА (мм) измеряли в трех точках: 1-я точка – общая СА, 10 мм до луковичи; 2-я точка – 5–10 мм краинальнее начала луковичи; 3-я точка – внутренняя СА, 10 мм после разветвления с двух сторон. Учитывалось максимальное значение ТИМ. Среднее значение ТИМ рассчитывалось для каждой стороны как среднее арифметическое значений ТИМ, полученных в каждой точке измерения. Утолщение комплекса интима–медиа регистрировали при ТИМ $\geq 0,9$ мм. Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при обнаружении АТБ. Критерием наличия АТБ СА являлось локальное утолщение СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или >1,5 мм с протрузией в сторону просвета сосуда [13].

Оценка ТФР ССЗ и имеющихся ССЗ, исследование липидного профиля крови выполняли при включении в исследование, через 6 и 18 мес после начала лечения. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту (m^2). Абдоминальное ожирение (АО) регистрировали при обхвате талии (ОТ) >94 см у мужчин и >80 см у женщин. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) выставляли при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. либо при наличии антигипертензивной терапии. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) 2-го типа регистрировали при наличии документального подтверждения ранее установленного диагноза. Новые случаи ИБС [14] и СД 2-го типа [15] диагностировали согласно российским рекомендациям. При сборе информации о приеме сердечно-сосудистых препаратов и статинов (наличие, вид и режим дозирования) учитывали данные медицинской документации и проводили опрос пациента.

Оценку активности РА, исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) проводили исходно при включении в исследование, далее каждые 12 нед.

Активность РА определялась с помощью DAS28-СОЭ [16]. Рентгенологическую стадию РА оценивали по Штейнбрюккеру.

Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови определяли колориметрически, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – гомогенным ферментным колориметрическим методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – количественным фотометрическим методом (Roche, Швейцария). Состояние дислипидемии (ДЛП) регистрировали при отклонении значений какого-либо липидного параметра от его уровня, рекомендованного для российской популяции [17]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы – 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл).

Статистический анализ результатов проводили с помощью SPSS 15. Анализируемые показатели описывались посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. При сравнении между группами частот дискретных параметров пользовались критерием χ^2 («хи-квадрат»). Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$. Для выделения факторов риска прогрессирования АСА применялась пошаговая логистическая регрессия методом Вальда. Для показателей липидного спектра и активности РА рассчитывалось среднее арифметическое от значений, полученных на момент включения в исследование, через 6 и 18 мес после начала лечения.

Результаты

У включенных в исследование 74 пациентов (54 женщины; 73%) Me возраста составила 56 лет, Me длительности РА – 6 мес. Все больные были серопозитивны по РФ и/или АЦЦП и имели умеренную или высокую активность РА (Me DAS28-СОЭ – 5,4). После 18 мес лечения зарегистрировано достоверное снижение активности РА (Me СРБ 3,2 [1,4; 8,2] мг/л, Me СОЭ 20,0 [12,0; 30,0] мм/ч, Me DAS28-СОЭ 3,0 [2,3; 3,9]; $p < 0,05$). К этому времени ремиссия РА отмечалась у 31 пациента (42%). У 14 из 27 больных (51,9%), находившихся в ремиссии к 6-му месяцу, она сохранялась и через 18 мес. К 18-му месяцу лечения монотерапия метотрексатом (MT) проводилась у 35 (47,3%) больных, 17 (48,6%) из них находились в ремиссии. Комбинированное лечение (MT+ГИБП) получали 39 (52,7%) больных, у 14 из них (36%) была ремиссия. Средний уровень (ср) СРБ за 18 мес составил 12,3 [4,6; 26,4] мг/л, DAS28-СОЭ ср – 3,81 [3,4; 4,5] (табл. 1).

Исходно у больных ранним РА выявлена высокая частота АГ, повышенной массы тела, АО, ДЛП (табл. 2). После 18 мес лечения зарегистрировано достоверное повышение ИМТ (26,7 [23,0; 31,2] кг/м²) и уровня ХС ЛПВП (1,5 [1,3; 1,9] ммоль/л). Терапия статинами на момент включения проводилась у 4 (5,4%), к 18-му месяцу – у 34 (46%) больных. Число пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП на протяжении исследования значимо не изменялось и через 18 мес составило 15 (20%).

Исходно среди больных ранним РА Me ТИМ находилась на верхней границе нормальных значений, у 38 (51,4%) пациентов выявлено утолщение комплекса интима–медиа (табл. 3), у 41 (55,4%) – АСА.

Таблица 1 Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование

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

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

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56,0 [46,0; 61,0]
Женщины, n (%)	54 (73)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	29 (39,2)
Менопауза, n (%)	38 (70)
ИМТ, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	25,9 [22,8; 30,8]
АО, n (%)	49 (66,2)
Курение, n (%)	15 (20,3)
АГ, n (%)	46 (62,2)
САД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	123,0 [110,0; 140,0]
ДАД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	80,0 [70,0; 85,0]
ИБС, n (%)	12 (16,2)
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (2,7)
ОНМК/ТИА, n (%)	0 (0)
СД 2-го типа, n (%)	5 (6,8)
Терапия сердечно-сосудистыми препаратами, n (%)	33 (44,6)
ДЛП, n (%)	45 (60,8)
ОХС, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,6; 6,0]
ТГ, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,1 [0,9; 1,6]
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,3 [1,0; 1,6]
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,8; 4,1]

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Через 18 мес значимого изменения ТИМ не выявлено (см. табл. 3). У 8 (24,2%) пациентов, не имевших на момент включения АСА, были выявлены АТБ ($p<0,05$). У 19 (46,3%) пациентов отмечено прогрессирование выявленного при включении АСА в виде значимого увеличения количества АТБ ($p<0,05$; см. рисунок).

Исходно ТИМ положительно умеренно коррелировала с возрастом ($r=0,6$; $p<0,01$), ИМТ ($r=0,4$; $p<0,01$), САД ($r=0,5$; $p<0,01$), ДАД ($r=0,5$; $p<0,01$) и слабо – с параметрами липидного спектра – ОХС, ТГ, ХС ЛПНП ($r=0,3$;

$p<0,05$). Также ТИМ была больше у пациентов с ИБС, АГ, АО, отягощенным по ССЗ семейным анамнезом ($p<0,05$). Связи ТИМ с полом и курением не выявлено. Наличие АСА и количество АТБ положительно коррелировали с возрастом, АГ, ИБС ($p<0,05$). Выявлена прямая связь между ТИМ и АСА ($p<0,05$), количеством АТБ ($r=0,5$; $p<0,01$).

Появление новых случаев АСА положительно коррелировало с исходными значениями ТИМ, САД и ДАД, АО ($p<0,05$).

Больные ранним РА с исходным АСА были разделены на две группы: в первой количество АТБ СА за время наблюдения осталось прежним ($n=22$); во второй – через 18 мес оно увеличилось ($n=19$). Среди больных РА с прогрессированием АСА реже встречался ХС ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л и был ниже исходный уровень ХС ЛПВП, ХС ЛПВПср и ОХСср за 18 мес, при этом исходные значения ОТ, СРБ и СРБср были достоверно выше, чем у пациентов без увеличения количества АТБ в динамике ($p<0,05$; табл. 4).

Эти показатели были внесены в модель пошаговой логистической регрессии, коэффициент множественной детерминации $R^2=0,55$. Полученная логистическая модель позволяет оценить риск прогрессирования АСА по следующим показателям: ХС ЛПВПср отношение шансов (ОШ) 0,051; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,003–0,810 ($p=0,035$); СРБср ОШ 1,138; 95% ДИ 1,030–1,259 ($p=0,011$). Достоверной корреляции между уровнем ХС ЛПВПср и СРБср не выявлено.

К 18-му месяцу исследования 46% пациентов принимали статины. Значимого влияния терапии статинами на динамику ТИМ и АСА не выявлено.

Значимой связи ТИМ, АСА и количества АТБ, зарегистрированных на момент включения в исследование, с DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, СОЭ, СРБ не обнаружено. Взаимосвязи динамики АСА (новые случаи, увеличение количества АТБ, Δ количества АТБ) с исходным значением DAS28-СОЭ, DAS28-СОЭср, Δ DAS28-СОЭ, ремиссией РА, как сохраняющейся с 6-го по 18-й месяц лечения, так и достигнутой к 18-му месяцу, а также с видом противовоспалительной терапии (монотерапия МТ, МТ+ГИБП) нами не выявлено.

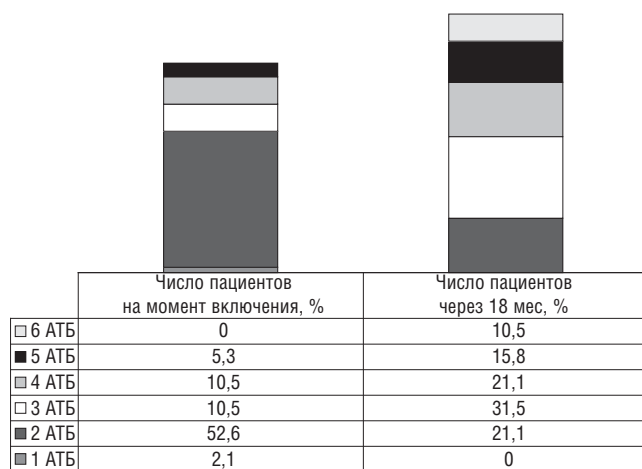
Обсуждение

По нашим данным, частота случаев утолщения комплекса интима–медиа СА и АСА у больных ранним РА, как и распространенность ТФР ССЗ, была высокой.

Таблица 3 Результаты ДС СА исходно и после 18 мес лечения

Показатель	Исходно	Через 18 мес
ТИМ максимальная справа, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,85 [0,75; 0,84]	0,85 [0,72; 0,93]
ТИМ максимальная слева, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,90 [0,76; 1,00]	0,88 [0,76; 1,00]
Утолщение комплекса интима–медиа, n (%)	38 (51,4)	35 (47,3)
АСА, n (%)	41 (55,4)	49 (66,2)*
Количество АТБ у пациентов с исходным АСА, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [2; 3]	3 [2; 4]*

Примечание. * – $p<0,05$.



Динамика количества АТБ среди пациентов с прогрессированием АСА ($n=19$)

Таблица 4 Результаты обследования пациентов с прогрессированием и без прогрессирования выявленного при включении в исследование АСА

Показатель	Пациенты без изменения количества АСА в динамике ($n=22$)	Пациенты с увеличившимся количеством АСА в динамике ($n=19$)
ХС ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л, n (%)	10 (45,5)	5 (26,3)*
ОХСср, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,2; 6,5]	5,3 [4,6; 5,7]*
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,45 [1,2; 2,1]	1,2 [0,9; 1,5]*
ХС ЛПВПср, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,7 [1,4; 2,0]	1,4 [1,1; 1,7]*
ОТ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	89,0 [82,0; 97,0]	99,0 [84,0; 109,0]*
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,8 [2,2; 23,3]	41,1 [18,3; 90,7]*
СРБср, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [2,4; 13,4]	20,9 [10,4; 43,5]*

Примечание. ОХСср – среднее арифметическое уровня ОХС за 18 мес; ХС ЛПВПср – среднее арифметическое уровня ХС ЛПВП за 18 мес; СРБср – среднее арифметическое уровня СРБ за 18 мес. * – $p<0,05$.

После 18 мес лечения значимой динамики ТИМ не отмечено, однако зарегистрированы новые случаи АСА, а также прогрессирование АСА с достоверным увеличением количества АТБ у пациентов с исходным АСА. Новые случаи АСА ассоциировались с исходными значениями ТИМ СА, АД и наличием АО. Наблюдалась обратная корреляция риска прогрессирования АСА с уровнем ХС ЛПВПср и прямая его корреляция с концентрацией СРБср.

Результаты работ, посвященных изучению ТИМ СА и АТБ СА, свидетельствуют о вовлечении артериальной стенки в патологический процесс уже на ранних стадиях РА [6, 18]. Частота случаев утолщения комплекса интима–медиа среди наших больных ранним РА сильно превышает таковую в российской популяции (51,4 и 5% соответственно) при сопоставимой частоте АСА (55,4 и 59% соответственно) [19]. Известно, что увеличение ТИМ не всегда связано с атеросклерозом [20]. Однако в нашем исследовании оно ассоциировалось с наличием АСА и ИБС. Это позволяет рассматривать случаи утолщения комплекса интима–медиа с большей вероятностью как начальные проявления атеросклеротического поражения.

Основной причиной раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных РА является сочетанное влияние ТФР ССЗ и системного воспаления. Поэтому контроль ТФР и снижение активности заболевания являются основными методами профилактики ССО при РА.

Ранее мы сообщали о высокой частоте АО, АГ, ДЛП при раннем РА [21]. Наличие АО, АГ, увеличение ОТ ассоциировались с АСА. Выявленная исходно связь ТИМ с липидными параметрами была слабой. На это мог повлиять ряд факторов. Известно, что концентрация липидов в крови обратно коррелирует с активностью воспаления [3]. В настоящей работе исходная активность РА была умеренной или высокой. Это могло привести к тому, что уровень липидов у пациентов, имевших ДЛП до дебюта РА, к моменту включения в исследование мог снизиться до популяционной нормы. Прогрессирование АСА у наших пациентов ассоциировалось с более низким уровнем ОХС, ХС ЛПНП и более высокой активностью РА, чем при отсутствии увеличения количества АТБ в динамике. Это может объясняться эффектом «липидного парадокса» [3]. Применяемые нами дозы статинов были относительно небольшими (Ме дозы аторвастатина и розувастатина 10 мг/сут), и число больных РА с целевым уровнем ХС ЛПНП через 18 мес значимо не изменилось. Возможно, это обусловило отсутствие значимого влияния гиполипидемической терапии на развитие АСА. Так, в исследовании RORA-AS на фоне интенсивной терапии статинами в течение 18 мес у больных ревматическими заболеваниями было продемонстрировано обратное развитие АТБ СА. Стоит отметить, что в этой работе стартовая доза розувастатина для пациентов младше 70 лет составляла 20 мг/сут с последующим ее быстрым наращиванием вплоть до достижения целевого уровня ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л или максимальной дозы 40 мг/сут [22]. Так как наша работа напрямую не связана с изучением проблемы низкой приверженности пациентов терапии статинами, детальный анализ данных по этому вопросу нами не проводился. Однако стоит отметить, что дозы статинов, которые

больные фактически принимали, часто были ниже рекомендованных. При этом за весь период наблюдения случаев развития неблагоприятных реакций, связанных с приемом статинов, не зарегистрировано.

Связи ТИМ СА и АСА с исходным уровнем активности нами не выявлено. Возможной причиной этого является включение пациентов только с умеренной и высокой активностью РА. Однако в работе I.A. Peregа и соавт. [23] также не выявлено связи между АСА и активностью РА при одномоментной оценке уровня СРБ, СОЭ и DAS28. У наших больных исходно высокий уровень СРБ ассоциировался с прогрессированием АСА в динамике. J.E. Pope и соавт. [24] показали, что исходный уровень СРБ является наиболее надежным предиктором прогрессирования АСА у больных РА. Проведенный нами регрессионный анализ позволил выделить уровни ХС ЛПВПср и СРБср как два независимых фактора риска прогрессирования АСА у больных ранним РА. Нами не выявлено влияния вида проводимой терапии (монотерапия МТ или МТ+ГИБП) на течение АСА. Достижение ремиссии РА по DAS28, а также ее сохранение в течение 6 мес в нашем исследовании не оказали значимого влияния на развитие АСА. В работе A. Arida и соавт. [25] было продемонстрировано, что на фоне достижения ремиссии или низкой активности РА вне зависимости от вида проводимой противоревматической терапии скорость прогрессирования атеросклероза сосудов была сопоставима с контролем. Авторы пришли к выводу, что эффективный контроль активности заболевания подавляет связанные с РА механизмы развития. Имеются данные о влиянии стойкости ремиссии РА на развитие и прогрессирование ССЗ [26]. Для оценки воспалительной нагрузки в течение 18 мес мы проанализировали связь динамики АСА, СРБср и DAS28-СОЭср. У пациентов с прогрессированием АСА уровень СРБср был выше, чем среди пациентов с исходным АСА, но без увеличения количества АТБ через 18 мес. При этом значимого влияния DAS28-СОЭср на динамику АСА нами не выявлено. В связи с этим интересно привести результаты работы J.T. Giles и соавт. [27], которые показали, что больные РА с высоким уровнем системного воспаления имели более высокий риск развития и прогрессирования АТБ, даже при небольшом числе припухших суставов. СРБср и средний уровень интерлейкина 6 позволяли более достоверно прогнозировать прогрессирование АСА, чем исходный уровень этих показателей, в связи с чем авторы сделали вывод, что стратификация ССР у больных РА должна включать оценку уровня системного воспаления в динамике. При устойчивом повышении маркеров воспаления, даже в случаях достигнутого контроля суставных проявлений, требуется рассмотрение вопроса о модификации терапии. С нашей точки зрения, данный подход является рациональным.

Заключение

У больных ранним РА на фоне накопленных ТФР ССЗ отмечается развитие и прогрессирование АСА, несмотря на противоревматическую терапию, проводимую по принципу «Лечение до достижения цели». Уровни ХС ЛПВПср и СРБср являются независимыми факторами риска прогрессирования АСА. Достижение ремиссии РА по DAS28-СОЭ, вид проводимой противоревматической терапии (монотерапия МТ или МТ+ГИБП) не оказывали существенного влияния на течение АСА. Стратификация

ССР у больных РА должна включать оценку уровня системного воспаления в динамике. Устойчивое повышение маркеров воспаления, даже в случаях достигнутого контроля суставных проявлений, целесообразно рассматривать как показание для модификации противоревматической терапии.

Прозрачность исследования

Оригинальная статья подготовлена в рамках выполнения научной темы № 370 (2015–2019) «Оптимизация методов диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии при ревматических заболеваниях» (0514-2014-0030). Оригинальная статья написана без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

суть полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и устного доклада на Симпозиуме Международного общества по атеросклерозу «Дни Аничкова» (2–4 июня 2016 г., Санкт-Петербург).

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 Guidelance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
2. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1219-23.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
4. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;8(1). pii: e002262. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002262
5. Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, et al. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1622-30. doi: 10.3899/jrheum.160053
6. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost.* 2015 May;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921
7. Lu L, Choi HK, Schoenfeld SR, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:137-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3507
8. Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 May-Jun;33(3):391-8.
9. Georgiadis A, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Aug;38(1):13-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.09.008
10. Guin A, Chatterjee Adhikari M, Chakraborty S, et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Aug;43(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.027
11. Raczkiwicz A, Juszkiwicz A, Kisiel B, et al. Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016;1:e36-e43. doi: 10.5114/amsad.2016.60225
12. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
13. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2011;10(6):46 [National recommendations for cardiovascular prophylaxis. Committee of Experts RCS. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* Suppl. 2. 2011;10(6):46 (In Russ.)].
14. Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;7(111):7-79 [Working Group for the Treatment of Stable Coronary Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Recommendations for the treatment of stable ischemic heart disease. ESC 2013. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal.* 2014;7(111):7-79 (In Russ.)].
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ Эндокринологический научный центр. Дедов ИИ, Шестакова МВ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6. Москва; 2013 [Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Association of Endocrinologists; FGBU Endocrinology Research Center. Dedov II, Shestakova MV, editors. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Suppl. 6. Moscow; 2013 (In Russ.)].
16. Олюнин ЮА. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. Москва: Издательская группа Ассоциации ревматологов России; 2007. С. 3-12 [Olyunin YuA. Evaluation of the activity and effectiveness of therapy for rheumatoid arthritis. International indices for assessing the activity, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases. Moscow: Publishing Group of the Association of Rheumatologists of Russia; 2007. P. 3-12 (In Russ.)].
17. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Москва; 2012. Разд.3. Обследование пациентов и оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Russian Cardiology Society. National Society for the Study of Atherosclerosis. Russian Society of

- Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (V revision). Moscow; 2012. Section 3. Patient examination and risk assessment of cardiovascular complications (In Russ.).
18. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R116. doi: 10.1186/ar2323
 19. Бойцов СА, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82-6 [Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2012;11(3):82-6 (In Russ.)].
 20. Chironi G, Garipey J, Denarie N, et al. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug 1;23(8):1460-4. doi: 10.1161/01.ATV.0000083342.98342.22
 21. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;(4):381-76 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
 22. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study. *Arthritis Rheum.* 2015 Jul;67(7):1718-28. doi: 10.1002/art.39114
 23. Pereira IA, Laurindo IM, Zimmermann AF, et al. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *Acta Reumatol Port.* 2009 Jan-Mar;34(1):58-64.
 24. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. *Open Rheumatol J.* 2016;10:49-59. doi: 10.2174/1874312901610010049
 25. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jun 1;56(6):934-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew506
 26. Södergren A, Karp K, Bengtsson C, et al. The Extent of Subclinical Atherosclerosis Is Partially Predicted by the Inflammatory Load: A Prospective Study over 5 Years in Patients with Rheumatoid Arthritis and Matched Controls. *J Rheumatol.* 2015 Jun;42(6):935-42. doi: 10.3899/jrheum.140694
 27. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal Predictors of Progression of Carotid Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3216-25. doi: 10.1002/art.30542