

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Стародубцева И. А., Васильева Л. В.

Цель. Установить взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов сыворотки крови и маркерами сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом (РА), поскольку коморбидные заболевания широко распространены у таких больных.

Материал и методы. Были обследованы 620 больных РА (диагноз в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010), находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии в возрасте $43,4 \pm 10$; 95,4% больных АЦПП положительны, активность по DAS 28 II, III; из них 85,4% женщин с продолжительностью заболевания 3-15 лет. Уровень цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) оценивали с использованием готовых коммерческих наборов ELISA и набора ФНО- α ("Пикон", Россия). Кроме того, изучали содержание ЛПОНП, ТГ и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови.

Результаты. Анализ результатов исследования показал статистически достоверное повышение уровня ИЛ-1 и ФНО- α в сыворотке крови больных РА ($p < 0,001$). В результате корреляционного анализа установлена средняя и высокая статистически достоверная зависимость между показателями систолического артериального давления и уровнем цитокинов 0,742 ($p < 0,02$) и 0,521 ($p < 0,05$), ЛПОНП 0,621 ($p < 0,01$) и 0,578 ($p < 0,05$), ТГ 0,512 ($p < 0,01$) и 0,364 ($p < 0,05$), hs CRP 0,821 ($p < 0,05$) и 0,632 ($p < 0,05$) по отношению к значениям ИЛ-1 и ФНО- α , соответственно.

Заключение. Уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) может быть непрямым фактором риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии и атеросклероза у больных РА, что необходимо учитывать при обследовании и лечении таких пациентов.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-71-74>

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Starodubtseva I. A., Vasilieva L. V.

Aim. To find out the relation between the pro-inflammatory cytokines level in serum, and cardiovascular markers in rheumatoid arthritis (RA) patients, as the comorbidities are prevalent in this group of patients.

Material and methods. Totally, 620 RA patients studied with RA (diagnosis according to ACR/EULAR 2010 criteria), hospitalized to rheumatologic department at the age $43,4 \pm 10$ y.; 95,4% of patients were positive for CCPA, activity by DAS 28 was II, III; of those 85,4% women with disease duration 3-15 y. Level of cytokines (IL-1 and TNF- α) was measured by ELISA assay and TNF- α assay ("Picon", Russia). Also, VLDL, TG and hsCRP were measured in the serum.

Results. Data analysis showed statistically significant increase of IL-1 and TNF- α in RA patients serum ($p < 0,001$). As a result of correlation analysis the moderate and strong significant relation was found between the values of systolic blood pressure and cytokines level — 0,742 ($p < 0,02$) and 0,521 ($p < 0,05$), VLDL 0,621 ($p < 0,01$) and

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, воспаление, сердечно-сосудистая система, С-реактивный белок.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия.

Стародубцева И. А.* — докторант кафедры внутренних болезней, Васильева Л. В. — д.м.н., зав. кафедрой терапии ИДПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
starodubtseva1@gmail.com

ACR — American college of Rheumatology, DAS — Disease Activity Score, EULAR — European League Against Rheumatism, АЦПП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Рукопись получена 15.11.2015

Рецензия получена 06.12.2015

Принята к публикации 14.12.2015

0,578 ($p < 0,05$), TG 0,512 ($p < 0,01$) and 0,364 ($p < 0,05$), hsCRP 0,821 ($p < 0,05$) and 0,632 ($p < 0,05$) respectively for IL-1 and TNF- α .

Conclusion. The level of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α) might be a non-direct risk factor of development and progression of arterial hypertension and atherosclerosis in RA patients, that is necessary to take into account in such patients management.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-71-74>

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, inflammation, cardiovascular system, C-reactive protein.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

К наиболее распространенным коморбидным состояниям у больных ревматоидным артритом (РА) относят сердечно-сосудистую патологию. Исследования, отметившие повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений, впервые вышли в свет в результате наблюдений смертности при РА в 2007г [1].

Характерной чертой РА является несоответствие между повышенной продукцией провоспалительных

цитокинов макрофагальной природы: (фактор некроза опухоли) ФНО- α , (интерлейкин) ИЛ-1, ИЛ-6. В последние годы придается большое значение ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 в развитии атеросклероза и гипертонической болезни (Мазуров В.И. и др. [2]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что РА — проатерогенное заболевание, связанное с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых событий [3, 4].

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Показатели	Больные РА (n=620)
Возраст, годы, M±σ	45,5±14,3
Пол (м:ж), n (%)	74:546 (12/88)
Длительность болезни, мес. Ме [Q25; Q75].	120 [6; 240]
Клиническая стадия, n (%):	
очень ранняя (<6 мес.)	30 (4,8)
развернутая (6-12 мес.)	180 (29)
поздняя (>2 лет)	410 (66,2)
Позитивность по РФ/ АЦЦП, n	421/484 (68/78)
Активность заболевания по DAS 28, n (%):	
ремиссия (DAS 28<2,6)	31 (5,1)
низкая (2,6<DAS 28<3,2)	52 (8,3)
умеренная (3,2<DAS 28<5,1)	242 (39)
высокая (DAS 28>5,1)	295 (47,6)
DAS 28, баллы, M±σ	5,3±1,6
Системные проявления, n (%)	298 (48)
Эрозивный артрит, n	415 (67)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	34 (5,5)
II	248 (40)
III	318 (51,3)
IV	20 (3,2)
Функциональный класс, n (%):	
I	162 (26)
II	395 (64)
III	60 (9,5)
IV	3 (0,5)

Примечание: Ме — медиана, Q — квантили.

Помимо генетических и традиционных кардиоваскулярных факторов [5, 6], хроническое воспаление возникает как ключевой компонент, причастный к развитию этого процесса [7]. Степень тяжести хронического воспаления, установленной по средним значениям С-реактивного белка (СРБ), связано с наличием субклинического атеросклероза и повышенным риском сердечно-сосудистых событий [8, 9]. В этой связи необходимо учитывать, что таким пациентам абсолютно противопоказано назначение НПВП, ингибиторов ЦОГ. Данное обстоятельство имеет приоритетное значение, поскольку прием ингибиторов ЦОГ у этих больных будет сопровождаться повышением общего сердечно-сосудистого риска [10].

Высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных РА диктует необходимость привлечения специалистов кардиологического профиля при консультативной поддержке врачей — ревматологов в лечении данной категории пациентов, что отражено в Проекте рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации “Ассоциация ревматологов России” — 2014 (часть 1) [11]. В соответствии с рекомендациями, мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить нега-

тивное влияние коморбидной патологии на течение и прогноз заболевания [11].

Цели исследования: проанализировать взаимосвязь уровня цитокинов сыворотки крови у больных РА с маркерами поражения сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

У 620 больных РА изучали содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α) сыворотки крови.

В ходе исследования определяли взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО-α) сыворотки крови больных РА с маркерами, отражающими состояние сердечно-сосудистой системы: систолическим артериальным давлением (САД), триглицеридами (ТГ) и липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП), высокочувствительным СРБ (hs CRP).

У всех пациентов подробно анализировали немодифицируемые факторы риска: возраст, пол, длительность основного заболевания, а также клиническую стадию, позитивность по РФ/АЦЦП, наличие системных проявлений, рентгенологическую стадию, длительность приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС), а также активность РА по DAS 28 и функциональный класс.

Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, у больных РА преобладала развернутая и поздняя клинические стадии заболевания. В большинстве случаев определялась позитивность по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — у 68% и 78% пациентов, соответственно. У подавляющего большинства больных РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Воронежской городской клинической больницы №20, была диагностирована высокая и умеренная воспалительная активность заболевания по DAS 28 — у 47,6% и 39%, соответственно, у 8,3% пациентов — низкая активность, а 5,1% больных РА находились в стадии ремиссии. Системные проявления РА выявлены у 48% пациентов, эрозивный артрит диагностировали у 67% больных. При рентгенологическом исследовании чаще определялись III и II стадии заболевания — в 51,3% и 40% случаев, соответственно. У 64% и 26% больных РА отмечали II и I функциональный класс заболевания, соответственно, (табл. 1). Среди обследованных пациентов женщин было в 7,4 раза больше, чем мужчин.

Диагноз РА устанавливали на основании критериев Американской Ревматологической Ассоциации (ARA) 1987г, при выполнении пациентом ≥4 критериев (Arnett FC, et al.) и ACR/EULAR 2010г [12, 13].

Таблица 2

Анализ корреляционной зависимости между уровнем цитокинов и маркерами поражения сердечно-сосудистой системы у больных РА

Показатель	ИЛ-1	ФНО- α
САД	$r=0,742$ ($p<0,02$)	$r=0,521$ ($p<0,05$)
ТГ	$r=0,512$ ($p<0,01$)	$r=0,364$ ($p<0,05$)
ЛПОНП	$r=0,621$ ($p<0,01$)	$r=0,578$ ($p<0,05$)
hs-СРБ	$r=0,821$ ($p<0,05$)	$r=0,632$ ($p<0,05$)

Из числа лабораторных маркеров определяли провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО- α), а также высокочувствительный СРБ (hs-CRP), ЛПОНП и ТГ.

Для каждого исследуемого лабораторного показателя определяли свой диапазон нормальных значений. Группу контроля составили здоровые лица ($n=40$), не имевшие заболеваний соединительной ткани, включая РА и ОА, сопоставимые по возрасту с пациентами, вошедшими в исследование. Большинство обследуемых контрольной группы были женского пола.

Лабораторные исследования проводили на базе отделения биохимии и иммунологии Научно-исследовательского Института экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им. Н. Н. Бурденко.

Забор венозной крови для исследования осуществляли в пробирки “Vacuette” (“Greiner bio-one”, Австрия) с красной крышкой — для получения сыворотки (определение биохимических параметров). Исследование проводили в день забора биоматериала. Для определения цитокинов сыворотку отбирали в пробирку типа эппендорф и замораживали при -40°C в течение 1 года. Далее, после однократного размораживания, проводили анализ. Набор материала выполняли в течение года.

Все методы исследования и расчеты проводили в соответствии с инструкцией производителя готового коммерческого набора для определения того или иного анализата. В связи с этим далее мы укажем принципы исследования.

Для определения фактора некроза опухоли α в сыворотке крови использовали готовый коммерческий набор для количественного определения человеческого общего фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) (ООО “Цитокин”, Россия). Набор предназначен только для диагностики *in vitro*. Интенсивность окраски, измеренная по длине волны 450 нм (ИФА-ридер ЗАО “Пикон”, Россия), прямо пропорциональна концентрации TNF- α , присутствовавшего в образцах. Концентрация TNF- α в образцах определялась по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта.

Уровень ИЛ-1 оценивали с использованием набора Bender MedSystems, Австрия.

СРБ определяли с использованием тест системы BioSystems.

При выявлении зависимостей переменных применяли классический корреляционный анализ и многофакторный регрессионный анализ. Критерии статистической значимости также составляли 5%, при этом одновременно рассчитывались точные значения r для всех анализируемых параметров.

Результаты и обсуждение

Изучение уровня цитокинов в сыворотке крови больных РА показал статистически достоверное пре-

вышение их значений по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). В результате корреляционного анализа, данные которого представлены в таблице 2, наиболее сильная взаимосвязь установлена между уровнями hs — СРБ и ИЛ-1 ($r=0,821$, $p<0,05$) и умеренная между ИЛ-1 и САД ($r=0,742$, $p<0,02$). Кроме того, умеренной силы корреляционные связи отмечены между ИЛ-1 и ЛПОНП, а также ТГ: $r=0,621$ ($p<0,01$) и $r=0,512$ ($p<0,01$), соответственно. Корреляционный анализ ФНО- α и маркеров поражения сердечно-сосудистой системы подтвердил зависимости умеренной силы по отношению к hs-СРБ, ЛПОНП и САД, коэффициенты корреляции при этом достигли 0,632 ($p<0,05$), 0,578 ($p<0,05$) и 0,521 ($p<0,05$), соответственно. Слабой силы положительная связь установлена с уровнем ТГ сыворотки крови: $r=0,364$; $p<0,05$.

Анализ полученных результатов свидетельствует о повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных РА наряду с повышением содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) в сыворотке крови.

Проведенные в последние годы многочисленные исследования доказывают, что заболевания сердечно-сосудистой системы — наиболее частая причина смертности у ревматологических пациентов [1].

Системный характер заболевания (РА) и хронический воспалительный процесс способствуют развитию и прогрессированию коморбидных заболеваний. Это понятие (коморбидность) в последние годы получило широкое распространение ввиду наличия двух и более сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп [14].

В результате анализа 34 исследований по базам данных Medline, Embase, Cochrane, посвященных изучению влияния медикаментозной терапии на риск развития сердечно-сосудистых событий, было установлено, что использование глюкокортикоидов и НПВП (рофекоксиб) увеличивало частоту сердечно-сосудистых осложнений, в то время как оказывающие влияние на воспаление ингибиторы ФНО- α , например, метотрексат, напротив, проявляли кардиопротективный эффект [15].

Заключение

Содержание маркеров системного воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, СРБ) в сыворотке крови больных РА, по результатам биохимического анализа, достоверно превышало их значения в группе контроля ($p < 0,01$).

Повышенный уровень данных липидного обмена в сочетании с увеличенными значениями СРБ сыворотки крови, а также их взаимосвязь с маркерами системного воспаления (ИЛ-1, ФНО- α) может свиде-

тельствовать о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

Результаты корреляционного анализа в настоящем исследовании между уровнем цитокинового профиля, С-реактивного белка и биохимическими маркерами липидного обмена свидетельствуют о влиянии хронического воспалительного процесса на риск развития кардиологической патологии у больных РА, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Литература

1. Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007; 21 (5): 885-906.
2. Mazurov VI, Stolov CB, Zarajskij MI. The immunological mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *Terapevticheskiy arhiv*. 2005; 77 (9): 24-8. Russian. (Мазуров В. И., Столов С. В., Зарайский М. И. Иммунологические механизмы в патогенезе коронарного атеросклероза. *Терапевтический архив* 2005; 77 (9): 24-8.)
3. Firestein G, Panayiand G, Wollheim F. *Rheumatoid arthritis*. Oxford: Oxford University Press, 2006: 173-92.
4. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1690-7.
5. López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, et al. NFKB-1 -94 ATG ins/del polymorphism (rs28362491) is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2012; 224: 426-9.
6. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2005; 32: 435-42.
7. González-Gay MA, González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73 (7): 1281-3.
8. González-Gay MA, González-Juanatey C, Martin J. High -grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2005; 32: 1219-23.
9. González-Gay MA, González-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 125-32.
10. Naumov AV. The efficacy and safety of diacerein in the therapy of chronic pain in osteoarthritis in patients with cardiovascular comorbidity in contraindications to NSAIDs. *Poliklinika* 2015; 4: 1-6. Russian (Наумов А. В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП. *Поликлиника* 2015; 4: 1-6.)
11. Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all — Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia"-2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* 2015; 5s (53): 1-17. In Russian (Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Каратеев Д. Е., и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации "Ассоциация ревматологов России" -2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология* 2015;5 s (53): 1-17.)
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31: 315-24.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative 2010; 69: 1580-8.
14. Vertkin A.L. The Comorbidity: from the origins to the modern concept of development. *Izbrannye lekciy po terapii (sbornik lekciy) pod redakciej A. I. Martynova*. — Moscow: KST Interforum, 2015: 56-79. Russian (Верткин А. Л. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Избранные лекции по терапии (сборник лекций) под редакцией А. И. Мартынова. — Москва: КСТ Интерфорум, 2015: 56 — 79.)
15. Roubille C, Richer V, Starnino T et al. The effects of TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73 (2): 126.

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Приглашаем принять участие в [IV Международном образовательном Форуме “Российские Дни сердца”](#), который состоится **21-23 апреля 2016 года в Санкт-Петербурге** по адресу: ул. Аккуратова, д. 2 (ФГБУ “СЗФ-МИЦ им. В. А. Алмазова”).

Информация: http://scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca_2016/

Приглашаем принять участие в [Симпозиуме Международного Общества по Атеросклерозу “Дни Аничкова”](#), который пройдет в **Санкт-Петербурге 2-4 июня 2016 года**.

Информация: <http://ru.ias-petersburg.org/>

Приглашаем принять участие в [Российском национальном конгрессе кардиологов](#), который состоится **20-23 сентября 2016 года в г. Екатеринбурге** по адресу: ЭКСПО-бульвар, д. 2 (Международный выставочный центр “Екатеринбург-Экспо”).

Информация: http://scardio.ru/content/activities/2016/20092016_Congress_infoletter.pdf