

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

УДК 616.72-002:77-06:616.13-004.6

Т. А. КУРАК¹, Н. П. МИТЬКОВСКАЯ¹, Л. Л. АВДЕЙ², Т. В. ИЛЬИНА², Э. И. ШКРЕБНЕВА³,
Ж. Н. КОТ³, Е. Б. ПЕТРОВА¹

АТЕРОСКЛЕРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: РОЛЬ ОКИСЛЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск,

²Минский консультационно-диагностический центр, Беларусь,

³9-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

(Поступила в редакцию 09.07.2014)

Введение. Атеросклеротическое поражение сосудов у пациентов с ревматоидным артритом (РА) является основной причиной развития кардиоваскулярных осложнений, которые в настоящее время рассматриваются как системное проявление РА и могут иметь место задолго до клинической манифестации заболевания [6, 8, 10, 15].

Одним из основных проявлений воспалительной реакции является активация фагоцитирующих клеток, которые, продуцируя активные формы кислорода, токсические соединения на основе хлора и азота, образуют оксидантное окружение, способное повреждать внедрившиеся патогены. Одновременно с этим наблюдаются повреждение сосудистого эндотелия и оксидация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), связанных с протеогликанами матрикса в стенке артерии, и последующий захват их макрофагами с образованием пенистых клеток. Установлено, что причиной появления атерогенных свойств у ЛПНП является модификация белка апоВ-100 в результате его пероксидации под воздействием активных форм кислорода [14, 16].

Данные об ассоциации уровня окисленных ЛПНП, выраженности атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов и риске развития сердечно-сосудистых осложнений противоречивы [12]. В большинстве проведенных исследований у пациентов с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца (ИБС) и терминальной почечной недостаточностью установлена взаимосвязь между уровнем окисленных ЛПНП и развитием острых кардиоваскулярных событий [1, 13, 18].

Таким образом, представляется вполне оправданным рассматривать липопероксидемию в качестве одного из возможных факторов прогрессирующего течения атеросклероза у пациентов с РА, что делает актуальным исследование связи между уровнем окисленных ЛПНП, выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных и каротидных сосудах и активностью системного воспаления.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между уровнем окисленных ЛПНП, активностью системного воспаления и субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов по данным ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) со скринингом коронарного кальция у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования. Обследовано 82 пациента с диагнозом РА, получавших метотрексат, в возрасте 52 ± 5 лет. Ремиссия РА по Disease Activity Score 28 (DAS 28) была диагно-

стирована у 20 (24,39 %) пациентов, низкая активность РА – у 25 (30,49 %), средняя – у 37 (45,12 %). Системные проявления РА были характерны для 11 (13,41 %) пациентов. Глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) в низких дозах принимали 22 (26,83 %) пациента. Группу сравнения составили 38 лиц без РА и без клинических проявлений ИБС (возраст 51 ± 5 лет), сопоставимых по полу, возрастному составу и кардиоваскулярным факторам риска.

Клиническое обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных, оценку активности РА с использованием индекса DAS 28, оценку выраженности болей в суставах и степени влияния заболевания на общее состояние здоровья пациента с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), выявление внесуставных проявлений заболевания, оценку функциональных возможностей пациента по опроснику Health Assessment Questionnaire (HAQ), измерение антропометрических показателей и артериального давления.

УЗИ сонных артерий выполняли на аппарате Vivid-7 (General Electrics, США) по стандартной методике. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) измеряли в правой и левой общих сонных артериях на 1 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке сосуда, что соответствовало расстоянию между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью меди. Критериями атеросклеротической бляшки (АСБ) считалось локальное увеличение толщины КИМ от 1,5 мм и более или толщина КИМ на 50 % и более превышающая значения, полученные при измерении КИМ соседних областей сосуда.

МСКТ выполняли на рентгеновском компьютерном томографе LightSpeed 32 Pro (GE Medical Systems Europe). Для оценки степени кальцификации коронарных артерий использовали три стандартизованные методики расчета кальциевого индекса (КИ) – метод Агатстона, вычисление объема кальцинатов (объемный КИ) и измерение массового содержания кальция фосфата в местах поражения (массовый КИ).

Для изучения липидного спектра сыворотку крови, взятую из кубитальной вены после 12-часового голодания, исследовали энзиматическим колориметрическим методом с применением биохимического анализатора ФП-901 (фирма Labsystems, Финляндия) и диагностических ферментных наборов Liquick CHOL-60, Liquick TG-60, HDL cholesterol, Cormay P. Z. Исследование включало определение содержания общего холестерина (ОХС), триацилглицеролов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Уровни липопротеина а (ЛП (а)), аполипопротеина А1 (Апо А1), аполипопротеина В (Апо В), ревматоидного фактора (РФ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммунотурбодиметрии с использованием наборов фирмы Dialab, концентрацию окисленных ЛПНП – методом твердофазного иммуноферментного анализа (метод двойного связывания) с использованием коммерческого набора фирмы DRG International, Inc. (США).

Полученные данные обрабатывали с помощью статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., США), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, США).

Результаты и их обсуждение. Наличие АСБ по данным УЗИ сонных артерий имеет место у 12–52 % пациентов с РА. Полученные данные о значимости отличий в толщине КИМ и наличии АСБ у пациентов с различной стадией и длительностью РА и у лиц без РА, а также об их ассоциации с традиционными факторами риска ИБС, длительностью и активностью артрита противоречивы [1, 3, 5].

В нашем исследовании выявлена достоверно меньшая частота встречаемости АСБ в сонных артериях в подгруппе пациентов, у которых диагностирована ремиссия по индексу DAS 28, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с низкой (0 (0 %) и 11 (44 %) соответственно, $p < 0,01$) и средней (0 (0 %) и 19 (51,35 %) соответственно, $p < 0,001$) активностью артрита. Установлено, что доля лиц, имеющих АСБ в сонных артериях, в подгруппах пациентов с низкой (11 (44 %) и 4 (10,53 %) соответственно, $p < 0,01$) и средней активностью РА (19 (51,35 %) и 4 (10,53 %), $p < 0,001$) была выше, чем удельный вес лиц с атеросклеротическим поражением указанных артерий в группе сравнения.

Выполненный метаанализ выявил прогностическую ценность коронарного кальциноза в отношении развития сердечно-сосудистых событий у асимптомных пациентов [20]. Результаты многочисленных исследований, посвященных определению кальция в коронарных артериях при РА, представлены в обзоре Д. С. Новиковой с соавт. [2].

Анализ полученных нами данных МСКТ со скринингом коронарного кальция продемонстрировал более высокие значения объемного КИ в подгруппе пациентов с системными проявлениями РА по сравнению с показателями пациентов, не имеющих системных проявлений (0 (0–17) и 51 (0–120) мм³ соответственно, $p < 0,05$), причем различия КИ между подгруппой пациентов с системными проявлениями РА и группой лиц без РА также имели статистическую значимость (51 (0–120) и 0 (0–2) мм³ соответственно, $p < 0,05$).

Установлены более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, в подгруппе пациентов со средней активностью артрита по сравнению с показателями в подгруппе пациентов с ремиссией РА (объемный КИ – 17 (0–47) и 0 (0–1) мм³ соответственно, $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона – 15 (0–83) и 0 (0–1,5) ед., $p < 0,05$; массовый КИ – 2 (0–7) и 0 (0–0) мг, $p < 0,05$). Для пациентов со средней активностью РА характерны более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, чем аналогичные показатели в группе сравнения (объемный КИ – 17 (0–47) и 0 (0–2) мм³ соответственно, $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона – 15 (0–83) и 0 (0–2) ед., $p < 0,05$; массовый КИ – 2 (0–7) и 0 (0–0) мг, $p < 0,01$).

На сегодняшний день не существует однозначного мнения относительно более высокой атерогенности липидного спектра у пациентов с РА и его связи с активностью системного воспаления. Ряд исследователей предполагают, что в моделировании системного иммунного ответа и развитии РА ведущую роль играют нарушения липидного обмена, однако большинство авторов связывают дислипидотеинемиию у этой категории пациентов с активностью артрита [7, 9, 11, 19].

Результаты нашего исследования указывают на достоверное повышение уровня окисленных ЛПНП в группе пациентов с РА по сравнению с лицами группы сравнения (42,0 (32,9–87,1) и 33,3 (29,8; 44,9) соответственно, $p < 0,05$) (см. таблицу).

Показатели липидного спектра крови у пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с РА ($n = 82$)	Группа сравнения ($n = 38$)
ОХС, ммоль/л ($M \pm m$)	5,66 ± 1,06	5,97 ± 1,04
ТГ, ммоль/л (Ме (25–75 %))	0,73 (0,57–0,97)	0,85 (0,66–1,11)
ХС-ЛПВП, ммоль/л (Ме (25–75 %))	1,32 (1,1–1,65)	1,36 (1,16–1,60)
ХС-ЛПНП, ммоль/л ($M \pm m$)	3,97 ± 1,1	4,19 ± 1,09
ХС-ЛПОНП, ммоль/л (Ме (25–75 %))	0,34 (0,26–0,44)	0,36 (0,3–0,5)
Апо В/Апо А1 (Ме (25–75 %))	0,58 (0,49–0,73)	0,65 (0,57–0,73)
ЛП (а), мг/дл (Ме (25–75 %))	18,2 (7,4–34,8)	14,05 (3,9–32,4)
Окисленные ЛПНП, Ед/л (Ме (25–75 %))	42,0 (32,9–87,1)*	33,3 (29,8; 44,9)

Примечание. Результаты представлены в виде $M \pm m$ при соответствии вида распределения признака закону нормального распределения, в виде Ме (25–75 %) при его несоответствии. * – достоверность различий между показателями при $p < 0,05$.

В соответствии с литературными данными, окисленные ЛПНП при проникновении в сосудистую стенку взаимодействуют с b2-гликопротеином белкового матрикса и СРБ с образованием комплекса CRP/oxLDL/b2GPI как одного из основных антигенов в аутоиммунном компоненте патогенеза атеросклероза. Этот комплекс обнаруживается в сыворотке крови пациентов на самых ранних этапах развития атеросклероза [17].

Отношение шансов (ОШ) развития АСБ в сонных артериях у пациентов с РА оказалось выше у пациентов с более высоким уровнем окисленных ЛПНП (ОШ для четвертой квантили в сравнении с первой 7 [1,85; 26,46]). ОШ развития коронарного кальциноза (КИ > 0) и более тяжелого кальциноза (КИ > 100) возрастало при более высокой концентрации окисленных ЛПНП (ОШ для четвертой квантили в сравнении с первой 3,9 [1,10; 13,76] и 12,4 [1,37; 112,1] соответственно).

В многофакторный анализ в качестве анализируемых признаков были включены традиционные кардиоваскулярные факторы риска, содержание окисленных ЛПНП и следующие характеристики РА: длительность РА, прием ГКС, наличие системных проявлений РА, показатели DAS 28, боли в суставах по ВАШ и функциональных возможностей по опроснику HAQ, рентгенологическая стадия поражения суставов, серопозитивность по РФ, уровни РФ и высокочувствительного СРБ.

Доказано влияние активности РА, оцененной с помощью индекса DAS 28 (стандартизованный коэффициент 1,25, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 22,16, p = 0,0000$), и артериальной гипертензии (стандартизованный коэффициент 0,96, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 4,24, p = 0,0394$) на развитие каротидного атеросклероза. Показатель активности артрита DAS 28 и уровень высокочувствительного СРБ (стандартизованные коэффициенты 0,45 и 0,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 16,41, p = 0,0003$), а также возраст и цифры артериального давления (стандартизованные коэффициенты 0,11 и 1,59 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2 = 20,99, p = 0,0000$) обладали максимальной информативностью в детерминировании кальцификации венечных артерий (КИ > 0).

Показатель уровня окисленных ЛПНП не вошел в регрессионную модель ввиду высокого коэффициента парной корреляции с индексом активности РА DAS 28, что позволяет предположить иницирующую роль активности артрита в окислительной модификации ЛПНП и, как следствие, в прогрессировании атеросклеротического процесса в сосудах пациентов с РА.

Заключение. Для пациентов с РА на фоне терапии метотрексатом в сравнении с показателями лиц без РА, сопоставимых по кардиоваскулярным факторам риска, характерна большая распространенность атеросклеротического поражения артерий коронарного и каротидного бассейнов по данным УЗИ сонных артерий и МСКТ со скринингом коронарного кальция, предикторами которого являются индекс DAS 28, уровень высокочувствительного СРБ, возраст и уровень артериального давления. ОШ развития коронарного и каротидного атеросклероза возрастало при более высокой концентрации окисленных ЛПНП, что может являться одним из механизмов влияния активности системного воспаления на развитие атеросклероза у данной категории пациентов.

Литература

1. Лутвяков А. М., Пальгуева А. Ю. // *Здравоохранение*. 2010. № 4. С. 4–10.
2. Новикова Д. С. и др. // *Науч.-практ. ревматология*. 2009. № 3. С. 60–66.
3. Попкова Т. В. и др. // *Тер. архив*. 2007. № 5. С. 9–14.
4. Maiolino G. et al. // *Inter. J. of Cardiol*. 2013. Vol. 205. P. 453–463.
5. Hannawi S. et al. // *Arthritis Res. Ther*. 2007. Vol. 9, N 6. P. 116.
6. Naranjo A. et al. // *Arthritis Res. Ther*. 2008. Vol. 10, N 2. P. 30.
7. Munro R. et al. // *Ann. Rheum. Dis*. 1997. Vol. 56, N 6. P. 374–377.
8. Maradit-Kremers H. et al. // *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52, N 2. P. 402–411.
9. Halm van V. P. et al. // *Ann. Rheum Dis*. 2007. Vol. 66, N 2. P. 184–188.
10. Goodson N. J. et al. // *Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 46, N 8. P. 2010–2019.
11. Nurmohamed M. T. // *Vasc. Health Risk Manag*. 2007. Vol. 3, N 6. P. 845–852.
12. Strobel N. A. et al. // *Inter. J. of Cardiol*. 2011. Vol. 147, N 2. P. 191–201.
13. Johnston N. et al. // *Inter. J. of Cardiol*. 2006. Vol. 113, N 2. P. 167–173.
14. Libby P. et al. // *Nature*. 2011. Vol. 473, N 7347. P. 317–325.
15. Avina-Zubieta J. A. et al. // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 59, N 12. P. 1690–1697.
16. Tabas I. et al. // *Circulation*. 2007. Vol. 116, N 16. P. 1832–1844.
17. Tabuchi M. et al. // *J. Lipid Res*. 2007. Vol. 48. P. 768–781.
18. Lopes-Virella M. F. et al. // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 224. P. 526–531.
19. Toms T. E., Panoulas V. F., Kitas G. D. // *Open Cardiovasc. Med. J*. 2011. Vol. 5. P. 64–75.
20. Pletcher M. J. et al. // *Arch. Intern. Med*. 2004. Vol. 164, N 12. P. 1285–1292.

**ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS:
THE ROLE OF OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS**

Summary

The relationship between the content of oxidized low-density lipoproteins (LDL), the inflammation activity, and sub-clinical atherosclerosis was studied by the multispiral computed tomography with the screening of coronary calcium and by the ultrasonography of carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis (RA). A greater prevalence of atherosclerotic lesions of coronary and carotid arteries was observed in patients with RA treated with methotrexate compared with indicators of age, sex and cardiovascular risk factors in persons without RA predicted by index DAS 28, the level of high-sensitivity C-reactive protein, age and the presence of hypertension. The RA activity can influence the atherosclerosis development through the peroxide modification of LDL.