

А.С. Свиницкий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: современный взгляд на проблему

**В обзоре представлены результаты новейших эпидемиологических исследований связи увеличенного риска развития сердечно-сосудистых событий и субклинического атеросклероза у больных ревматоидным артритом (РА) с системным воспалением, которое свойственно аутоиммунному процессу – основному патогенетическому механизму РА, а также крупные публикации, касающиеся исследования причин развития и особенностей течения РА, которые могут влиять на роль традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и развития атеросклероза у пациентов с этой болезнью. Представлены также данные, которые касаются влияния лекарств, применяемых при лечении больных РА, на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними факторов риска.**

Характерным проявлением сердечно-сосудистой патологии при РА является раннее ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений – инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, тогда как другие поражения сердца (перикардит, миокардит, эндокардит, коронарный артериит, гранулематозный аортит, миоцит с очагами некроза мышечных волокон) реже бывают клинически значимыми при РА.

Связь между РА и атеросклерозом артерий описана во многих клинических исследованиях, которые касаются клинических событий и субклинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) – безболезненной ишемии миокарда – у больных РА. К факторам, содействующим развитию атеросклеротических изменений принадлежит системное воспаление, свойственное для РА, непосредственное влияние болезни на сосудистую систему, влияние лекарств, применяемых при лечении РА на эндотелий сосудов, а также традиционных факторов риска ИБС.

В настоящее время особое внимание уделяется изучению иммуновоспалительного компонента патогенеза атеросклероза при РА, который включает две основные стадии:

- активация иммунного ответа, приводящая к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и относительной недостаточности синтеза противовоспалительных медиаторов и индуцирующая дисфункцию (активацию) эндотелия;
  - синтез активированным эндотелием и иммунокомпетентными клетками широкого спектра проатерогенных и прокоагулянтных медиаторов, способствующих модификации липидов и отложению их атерогенных фракций в сосудистой стенке (собственно атеросклероз), дестабилизации атеросклеротической бляшки и гиперкоагуляции (кардиоваскулярные катастрофы).
- В последние годы объектом научных исследований стали иммунологические маркеры атеросклероза:
- белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А);
  - показатели активации иммунитета (провоспалительные цитокины, их растворимые рецепторы, неоптерин);
  - показатели дисфункции эндотелия (клеточные молекулы адгезии, фактор Виллебранда и др.);
  - органонеспецифичные аутоантитела (антитела к фосфолипидам и окисленным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП) и др.);
  - органоспецифические иммунные комплексы.

С одной стороны, многие из них – предикторы кардиоваскулярных катастроф в популяции, уровень которых коррелирует с развитием артериальной

гипертензии (АГ), резистентности к инсулину и другими классическими кардиоваскулярными факторами риска; с другой – эти маркеры отражают течение хронического воспалительного процесса при воспалительных ревматических заболеваниях, особенно при РА. Даже небольшое увеличение концентрации СРБ, выявляемое только с помощью высокочувствительных методов, отражает субклиническое (латентное) сосудистое воспаление и ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных катастроф у условно здоровых людей и у пациентов с ИБС.

В последнее время проведены широкомасштабные исследования, которые касаются этих вопросов. В настоящем обзоре проанализированы результаты новейших эпидемиологических исследований, которые касаются сердечно-сосудистой патологии, выявляющейся у больных РА; при этом использованы современные субклинические тесты диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, а также проанализированы традиционные и связанные с РА факторы риска ИБС с целью выявления возможной связи между ними. При этом многие исследовательские группы указывают на связь между некоторыми аллелями HLA-DRB1 с общими специфическими аминокислотными остатками и склонностью к РА и тяжестью течения болезни, особенно у лиц европеоидной расы.

Изучая традиционные факторы риска ИБС (преждевременная ИБС в семейном анамнезе, отношение окружности талии к окружности бедер), показатель сердечно-сосудистых событий (первый ИМ, цереброваскулярный эпизод, сердечно-сосудистая смерть в семье), фенотипы HLA-DRB1, демографические данные, клиническую картину болезни, лабораторные признаки воспалительного процесса (СОЭ, содержание СРБ), а также выраженность эрозий у больных РА, М.А. Gonzalez-Gay et al. (2007) показали, что среди аллелей, ассоциированных со склонностью к развитию РА, HLA-DRB1\*0104 тесно коррелирует с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти. При этом признаки воспалительного процесса в среднем около 2 лет существовали до установления диагноза РА, поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были применены сравнительно поздно и существенного значения в развитии сердечно-сосудистой патологии не могли иметь. Увеличение риска сердечно-сосудистых событий сочеталось также с показателями воспаления и HLA-DRB1\*0104, что указывает на то, что клиническому развитию (манифестации) ИБС у больных РА способствует

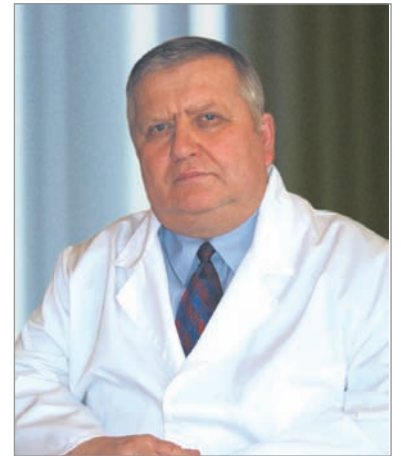
как генетическая предрасположенность, так и воспалительный процесс.

Связь между генами, сочетанными с РА, и преждевременной смертью, особенно по поводу ИБС, у больных РА и другими воспалительными болезнями суставов описывают также другие исследователи. Используя образцы ДНК 751 пациента, которые находились под наблюдением и были отобраны для участия в проспективном исследовании, Т.М. Farragher et al. (2008) установили, что наличие двух копий аллели SE имеет связь с сосудисто-сердечной и общей смертностью. В том же исследовании сочетание курения табака, наличия аллелей SE и антител к цитруллиновому циклическому пептиду коррелировало с самым высоким риском сердечно-сосудистой смерти. Констатируется, что для больных РА или другим воспалительным заболеванием суставов с подобным сочетанием факторов риска наибольшая польза заключается в сокращении факторов риска развития ИБС.

С. Turesson et al. (2007) на основании ретроспективного анализа историй болезни 81 больного РА с внесуставными проявлениями и 184 больных без таковых, используя многофакторную регрессию Кокса ( $p < 0,001$ ) и принимая во внимание возраст, пол и курение табака, описали сильную связь между тяжелым РА с внесуставными проявлениями и сердечно-сосудистыми событиями.

В проспективном исследовании с участием болеющих РА мужчин ( $n = 231$ ), которых наблюдали в среднем 4,4 года, S. Banerjee et al. (2008) установили, что среди больных с высоким показателем DAS ( $> 5,1$ ) период между установлением диагноза РА и серьезным кардиальным событием, которое имело место в 92 случаях (39,8%), был короче по сравнению с аналогичным периодом у пациентов с низким показателем DAS, то есть высокая активность ревматоидного воспаления является фактором риска серьезного сердечно-сосудистого инцидента.

А. Sodergren et al. (2007), изучив с использованием регистра мониторинга показателей факторов риска развития, проявления и исходов ИБС в северной Швеции течение сердечно-сосудистых инцидентов у 35 больных РА с острым ИМ, показали, что смертность на протяжении первых 10 лет после ИМ была выше среди больных РА по сравнению с аналогичной группой больных (возраст, пол, длительность и тяжесть ИБС) без РА (контрольная группа). Авторы делают вывод, что у больных РА существует связь между наличием ИБС и смертностью. В работе не представлена характеристика ревматоидного воспаления (длительность



А.С. Свиницкий

болезни, серопринадлежность, способы лечения), хотя известно, что больные РА реже по сравнению с больными контрольной группы получали лечение по поводу АГ; при этом 60% из них больше года принимали кортикостероиды, а 89% больше 6 месяцев – модифицирующие течение болезни препараты (МТБП).

В исследовании, проведенном М.С. Aubry et al. (2007) и охватывающем умерших с РА и лиц без РА (контрольная группа), во время аутопсии было отмечено, что в коронарных артериях больных РА признаки воспалительного процесса и нестабильные атеросклеротические пластинки определялись чаще и имели более выраженный характер, хотя статистически значимая разница количества острых коронарных изменений и степени стеноза коронарных артерий не была констатирована. Сравнение результатов аутопсии у 25 больных с РА и у 50 больных контрольной группы, у которых ИБС была диагностирована при жизни, показало, что в контрольной группе вероятность более выраженного сужения левой коронарной артерии была большей, чем у больных РА ( $p > 0,02$ ), тогда как при РА чаще отмечалось наличие нестабильных атеросклеротических пластинок в левой передней коронарной артерии ( $p > 0,02$ ); при этом воспалительные изменения чаще наблюдаются в интима-медии левой огибающей артерии и адвентиции передней левой нисходящей артерии в группе больных РА.

Результаты визуальных и функциональных исследований оценки анатомии коронарных артерий и выявления их ранних атеросклеротических изменений имеют существенное прогностическое значение как относительно возникновения сердечно-сосудистых инцидентов в общей популяции, так и для изучения связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями, РА, а также традиционными и связанными с РА факторами риска ИБС перед развитием ее клинически явной формы. В связи с тем что эти методы исследования не применялись у больных РА так широко, как у больных с другими заболеваниями, их прогностическое значение касательно развития сердечных инцидентов, особенно у больных РА и системной красной волчанкой, является сегодня ареной интенсивных исследований.

М.І. Roman et al. (2006) на основі ультразвукового дослідження шийної артерії у 98 амбулаторних хворих РА показали, що при РА частота виявлення атеросклеротических пластинок значально вище, ніж в аналогічній групі пацієнтів без РА (38,5% проти 7,4%) в контрольній групі. В групі хворих РА факторами ризику появи атеросклеротических пластинок, зв'язаними з ревматичною хворобою, були вік на момент встановлення діагнозу і застосування антагоністів фактора некрозу опухолі (ФНО), що, очевидно, було відображенням тяжкості течії хвороби. Відзначено також статистически недостовірний тенденція ( $p < 0,2$ ), зв'язана з тривалістю хвороби і попередньої тотальної аллопластики сугава, а не з пунктами багатозначного опитування оцінки стану здоров'я.

На основі вимірювання товщини середньої і внутрішньої оболонки шийної артерії у 631 хворого РА з метою дослідження зв'язку між тривалістю РА і впливом віку на розвиток атеросклеротических змін І. del Rincon et al. (2007) встановили, що у пацієнтів одного і того ж віку, але з тривалішою течією РА товщина середньої і внутрішньої оболонки була більшою, ніж у пацієнтів з тривалішою історією хвороби, що зв'язано з системним запальним процесом.

А.Н. Kao et al. (2008) описали сильну зв'язку між дифузними субклініческими атеросклеротическими змінами, відображеннями яких була висока ступінь показателя кальцифікації коронарних артерій, у хворих РА з тривалішою течією хвороби і з негативним сімейним ІБС-анамнезом з урахуванням факторів ризику ІБС в цьому віці.

Вимірювання резерву коронарного кровотоку з допомогою трансторакальної ехокардіографії з метою оцінки дисфункції ендотелію у 30 хворих РА з тривалішою течією клінічески бессимптомної ІБС і у 52 здорових добровольців, проведене О. Ciftci et al. (2008), показало зменшення резерву коронарного кровотоку у хворих РА порівняно з здоровими добровольцями ( $p = 0,002$ ). При цьому у пацієнтів з РА резерв коронарного кровотоку був обернено пропорційним товщині середньої оболонки ( $p < 0,002$ ), а також тривалістю хвороби ( $p = 0,005$ ).

Рігидність артерій як показатель кальцифікації і атеросклеротических змін, оцінювана по швидкості пульсової хвилі і коефіцієнту посилення у 117 хворих РА, була предметом дослідження Avalos et al. (2007), які констатували наступне: у хворих РА більше 10 років коефіцієнт посилення достовірно вище, ніж у хворих РА з тривалістю хвороби до 6 років ( $p = 0,005$ ); при цьому швидкість пульсової хвилі на плечовій артерії в обох групах хворих РА суттєво не відзначалась.

Вивчаючи порушення ритму і проводимості серця у пацієнтів з РА, Г.Б. Колотова і І.Ф. Гришина (2008) дійшли до висновку, що серед серопозитивних хворих частіше, ніж серед серонегативних, реєструється суправентрикулярна і желудочкова екстрасистоля.

По думці Е.Л. Насонова (2003), тенденція до збільшення ризику серцево-судинної патології прослідковується вже в дебюті РА, а прискорене при цьому розвитку атеросклерозу слід розглядати як своєрідне проявлення РА, оскільки запалення грає важливу роль в виникненні і прогресуванні атеросклеротическої бляшки і розвитку гострого коронарного синдрому.

Кардіоваскулярні ускладнення, зв'язані з атеросклеротическим ураженням судин (ІМ, застоїн серцевої недостатності, синдром венозної смерті) і розвиваються у хворих РА приблизно на 10 років раніше, ніж в популяції, являються головною причиною зменшення тривалості життя у цій категорії пацієнтів. При цьому особливості кардіоваскулярної патології, зв'язаної з атеросклерозом, при РА включають:

- багаточисленне ураження коронарних судин;
- ранні рецидиви коронарного синдрому;
- збільшення летальності після першого ІМ;
- збільшення частоти бессимптомного ІМ;
- збільшення ризику ІМ (в тому числі бессимптомного) до розвитку клініческих проявів РА;
- зв'язку з активністю запалення (стійке збільшення СОЕ, СРБ, внесудинні прояви);
- висока частота субклініческого атеросклеротического ураження судин (дисфункція ендотелію, збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, кальцифікація коронарних артерій);
- більш виражені ознаки запалення і нестабільності атеросклеротическої бляшки і менш виражені ознаки власне атеросклерозу (по даним гістологічного дослідження коронарних артерій).

Порушення ліпідного спектру при РА нагадують такі, як при інших запальних захворюваннях (зниження концентрації загального холестерину і холестерину ЛПВП, збільшення – ліпопротеїна (а) і корелюють з активністю запального процесу (збільшення рівня СОЕ і концентрації СРБ). Крім того, відзначено збільшення рівня атерогенних малих щільних частинок ЛПНП і збільшення афінності ЛПНП до глікозаміноглікану судинної стінки. Примічально, що атерогенний профіль ліпідів виявляється у умовно здорових людей до клініческої манифестації РА. При цьому ефективна терапія МТБП зв'язана з нормалізацією ліпідного профілю при РА, по крайній мірі, при ранньому РА.

АГ – найбільш часте коморбідне стан при РА, може бути зв'язано з прийомом НПВП і деяких МТБП (циклоспорин, лефлуномід), а також активністю запального процесу.

Серед традиційних кардіоваскулярних факторів ризику особливе значення має куріння, передиспозаює до розвитку не тільки атеросклеротического ураження судин, але і серопозитивного РА. По даним популяційного дослідження, куріння – єдиний традиційний кардіоваскулярний фактор ризику,

виявляється у пацієнтів до клініческої манифестації артриту. При РА куріння корелює з розвитком атеросклеротического ураження сонних артерій і тяжістю кальцифікації коронарних артерій. Полагають, що куріння не є незалежним предиктором атеросклерозу при РА, а асоціюється з більш тяжким течією РА, що в свою чергу збільшує ризик прогресування атеросклеротического ураження судин.

Частота виникнення цукрового діабету у пацієнтів РА аналогічна такої в популяції. Однак при РА з високою частотою (70%) виявляють зниження чутливості до інсуліну (інсулінорезистентність) – головною дефектом метаболіческого синдрому, вираженість якого в певній ступені корелює з активністю запалення.

У пацієнтів з інсулінорезистентністю (і іншими проявами метаболіческого синдрому) відзначають більш високу активність РА, ніж у пацієнтів без інсулінорезистентності. Ефективна протизапальна терапія зменшує вираженість інсулінорезистентності.

В загальній популяції ожиріння – один з головних факторів ризику серцево-судинної патології; при РА відзначено зв'язку між зниженням індексу маси тіла  $< 20 \text{ кг/м}^2$  і ризиком кардіоваскулярної смертності.

Хроніческі захворювання нирок – важливий фактор ризику кардіоваскулярної летальності, розвиваються приблизно у 20% пацієнтів з РА. Однак дані, що стосуються зв'язку між порушенням функцій нирок і ризиком кардіоваскулярної патології при РА, відсутні.

Гомоцистеїн – проміжний амінокислота, перетворюючись в процесі конверсії метіоніну в цистеїн. Гомоцистеїн викликає токсичне діє на ендотеліальні клітки, посилює окислення ЛПНП і проявляє прокоагулянтні властивості. Гіпергомоцистеїнемія – потенціально модифікуваний фактор ризику атеросклерозу, нерідко спостережується при РА, частіше у пацієнтів з супутніми кардіоваскулярними захворюваннями. Відзначено зв'язку між гіпергомоцистеїнемією і прийомом МТБП з антифолатною активністю (метотрексат, сульфасалазин). На фоні прийому фолієвої кислоти відзначають нормалізацію рівня гомоцистеїну при РА.

При РА виявляють збільшення концентрації наступних маркерів гіперкоагуляції, асоціюються з ризиком кардіоваскулярних ускладнень:

- фібриногена;
- тканевого активатора плазміногена типу 1;
- інгібітора тканевого активатора плазміногена типу 1;
- D-димера;
- фактора Виллебранда.

Відзначено зв'язку між збільшенням концентрації тканевого активатора плазміногена типу 1 і фактора Виллебранда і частотою кардіоваскулярних ускладнень при серопозитивному РА.

При РА відзначають посилення перекисного окислення ліпідів і окислювальної активності, корелюючє з вираженістю запалення сугавів.

Н.М. Никитина і А.П. Ребров (2009) показали, що традиційні фактори

ризика частіше зустрічаються і мають, видимо, більш значення для розвитку серцево-судинних захворювань у чоловіків з РА, ніж у жінок.

При лікуванні РА з ураженням серця обов'язково слід зазначити захворювання-модифікуючі засоби (наприклад, метотрексат, лефлуномід) і НПВП (наприклад, диклофенак, мелоксикам, нимесулід). Подібне лікування сприяє зникненню безбольової ішемії міокарда у хворих РА, косвенно підтверждаючи роль імунотоксичного запалення в генезі ішеміческих змін у цій категорії хворих.

Дифузний міокардит і вишнотний перикардит на фоні високої активності процесу служать показаннями для глюкокортикоїдної терапії. Як повідомляють Д.С. Новикова і соавт. (2009), тривале застосування глюкокортикоїдів призводить до розвитку побічних ефектів при РА, однак застосування їх низьких доз оптимально зменшує запалення і може виявитися корисним в зменшенні ризику серцево-судинних ускладнень.

Для лікування кардіоваскулярної патології при РА застосовують засоби, що належать до класу біологіческих агентів: інгібітори ФНО $\alpha$  (інфліксимаб, адалимумаб) і інгібітор активності В-кліток (ритуксимаб), з яких характерні всі корисні властивості, притаманні МТБП (зниження запальної активності, зменшення ризику руйнування сугавів, можливе індукція ремісії), але ефект, як правило, настає значно швидше (в межах 4 тижнів, а іноді вже після інфузії) і значно більш виражений, в тому числі в відношенні зменшення ризику руйнування сугавів.

Головними показаннями для застосування інгібіторів ФНО $\alpha$  (інфліксимаб і адалимумаб) є неадекватність (збереження запальної активності) або непереносимість метотрексату (а також лефлуноміду) в максимально ефективній і переносимій дозі.

Слід підкреслити, що, незважаючи на те, що комбінована терапія метотрексатом і інгібіторами ФНО $\alpha$  високоадекватна (порівняно зі стандартними МТБП), більш 30% пацієнтів цим методом лікування не досягають повної або часткової ремісії. Крім того, після закінчення курсу у пацієнтів з РА, як правило, відзначають загострення. Все це разом узятє, а також той факт, що застосування інгібіторів ФНО $\alpha$  може сприяти розвитку тяжких побічних ефектів (приєднання туберкульозу, опортуністических інфекцій і інших захворювань), послужили основою для застосування ритуксимаба для лікування РА.

Таким чином, результати новітніх досліджень констатують зв'язку між розвитком захворювань серцево-судинних, особливо ІБС, включаючи бессимптомну ішемію міокарда, у хворих РА і системним запальним процесом – головним патогенетическим механізмом РА; при цьому застосовувані для лікування РА деякі лікарські засоби є незалежним фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології.

Список літератури знаходиться в редакції.

