

КОРОНАРНЫЙ КАЛЬЦИНОЗ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Курак Т.А.¹, Ильина Т.В.², Митьковская Н.П.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра кардиологии и внутренних болезней

²УЗ «Минский консультационно-диагностический центр»,
г. Минск, Республика Беларусь

Курак Татьяна Александровна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Член Белорусского научного общества кардиологов.

Научные интересы: кардиология, ревматология, неинвазивная диагностика атеросклероза.

Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и год защиты: «Коронарный атеросклероз у пациентов с ревматоидным артритом: клинико-биохимические особенности и структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы», 2012 г. Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.



Кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна.

В соответствии с современными представлениями, значимость кардиоваскулярной патологии как основной причины летального исхода у пациентов с ревматоидным артритом (РА) определяется его способностью ускорять развитие атеросклероза и придавать существенные особенности его патогенезу, что проявляется бессимптомным характером клинического течения атеросклеротического поражения сосудов и резкой нестабильностью развивающихся атероматозных бляшек [2, 3, 9].

Для пациентов с РА, в том числе лиц с низкой активностью и различной длительностью заболевания, характерно наличие эндотелиальной дисфункции (ЭД) – ключевого фактора возникновения, прогрессирования и клинической манифестации атеросклеротического процесса [5, 6, 8]. Растворимая межклеточная молекула адгезии (intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD 54)) является одним из показателей ЭД и рассматривается в качестве маркера риска развития кардиоваскулярных осложнений [4, 7, 10]. Экспрессия ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток стимулируется провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли- α , интерлейкином-1, С-реактивным белком (СРБ) и интерфероном- γ), синтезируемыми синовиальной тканью [6, 8]. В некоторых исследованиях у пациентов с РА выявлен повышенный уровень молекул адгезии, что ассоциируется с доклиническими признаками атеросклероза и является более сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с традиционными факторами риска [1, 5].

Неоспоримая актуальность поиска оптимальных инструментальных и лабораторных методик ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов, а также четко очерченных факторов агрессии, влияющих на злокачественное течение сосудистой патологии, продиктована отсутствием единого подхода к оценке и профилактике кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов.

Цель исследования: определить взаимосвязь уровня ICAM-1 и ранних проявлений атеросклероза по данным мультиспиральной компьютерной томографии со скринингом коронарного кальция у пациентов с РА.

Материал и методы исследования

Обследовано 82 пациента с диагнозом РА без клинических проявлений ишемической болезни, получавших метотрексат, в возрасте 52 ± 5 лет. Ремиссия РА по Disease Activity Score 28 (DAS 28) была диагностирована у 24,39% ($n=20$) пациентов, низкая активность – у 30,49% ($n=25$), средняя – у 45,12% ($n=37$). Системные проявления РА были характерны для 13,41% ($n=11$) пациентов. 26,83% ($n=22$) пациентов принимали глюкокортикостероиды (ГКС) в низких дозах. Группу сравнения составили 38 сопоставимых по полу, возрастному составу и кардиоваскулярным факторам риска лиц без РА без клинических проявлений ишемической болезни сердца в возрасте 51 ± 5 года. Клиническое обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных, оценку активности РА с использованием индекса DAS 28, 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. При лабораторном исследовании изучались липидный спектр крови, уровни высокочувствительного СРБ, ревматоидного фактора (РФ), глюкозы.

Концентрацию ICAM-1 определяли методом твердофазного ИФА (метод двойного связывания) с использованием коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. (США). Последующий анализ оптической плотности производился с использованием системы «Multiscan» Labsystems (Финляндия).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) проводилась в пошаговом режиме на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed 32 Pro» фирмы «GE Medical Systems Europe» при толщине среза 0,625 мм на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией. Величина и плотность кальцифицированного участка определялись с использованием пакета неинвазивного программного обеспечения «SmartScore 4.0», выполняющего анализ изображений на рабочей станции «Advantage Windows» производства «General Electric Company». Результаты анализа степени кальцификации коронарных артерий выражались величиной кальциевого индекса (КИ) по методу Агатстона.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA).

Полученные результаты

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, мм^3 17 (0-47), 0 (0-1), $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 15 (0-83), 0 (0-1,5), $p < 0,05$; массовый КИ, мг 2 (0-7), 0 (0-0), $p < 0,05$). Для пациентов со средней активностью РА характерны более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, чем аналогичные показатели в группе сравнения (объемный КИ, мм^3 17 (0-47), 0 (0-2), $p < 0,05$; КИ по методу Агатстона, ед. 15 (0-83), 0 (0-2), $p < 0,05$; массовый КИ, мг 2 (0-7), 0 (0-0), $p < 0,01$).

Среднегрупповые значения sICAM-1 в группе пациентов с РА статистически значимо превосходили аналогичные показатели в группе сравнения и составили 500,0 (390,0-612,5) нг/мл и 375,0 (325,0-475,0) нг/мл соответственно ($p < 0,01$). Шанс наличия коронарного кальциноза и гемодинамически незначимых стенозов ($\text{КИ} > 100$) был достоверно выше у пациентов с РА, имеющих уровень ICAM-1 выше 3-го квартиля (отношение шансов (ОШ) = 14 [1,66; 117,99] и 11,3 [1,95; 65,93] соответственно).

С целью выделения наиболее информативных признаков, влияющих на развитие

коронарного кальциноза у пациентов с РА, использовался многофакторный анализ полученных данных. Для анализа были использованы следующие характеристики РА: длительность РА, прием ГКС, наличие системных проявлений РА, показатели боли в суставах по ВАШ, функциональных возможностей по опроснику HAQ, индекс DAS 28, рентгенологическая стадия поражения суставов, серопозитивность по РФ (серопозитивный или серонегативный РА), уровень РФ, высокочувствительного СРБ, а также содержание sICAM-1.

При проведении регрессионного анализа 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 систолического 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).

Заключение

У пациентов с РА течение атеросклероза носит субклинический характер, в связи с чем скрининг коронарного кальциноза у этой категории пациентов приобретает все большее клиническое значение. Выраженность коронарного атеросклероза у пациентов с РА обусловлена активацией системного воспаления и воздействием некоторых традиционных кардиоваскулярных факторов риска, что в свою очередь может инициировать развитие эндотелиальной дисфункции.

Литература:

1. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / S. Wallberg-Jonsson [et al.] // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 875-882.
2. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 30.
3. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospitalbased cohort study in France / N. Assous [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2007. – Vol. 74, № 1. – P. 66–72.
4. Lawson, C., Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells/ C. Lawson, S. Wolf // *Pharmacological Reports.* – 2009. – Vol. 61. – P. 22–32.
5. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity / G. Kerekes [et al.] // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 398–406.
6. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis / N. Sattar [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2957–2963.
7. Feletou, M., Vanhoutte, P. Endothelial dysfunction: A multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) / M. Feletou, P. Vanhoutte // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 985–1002.
8. Full, L. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / L. Full, C. Ruisanchez, C. Monaco // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 217.
9. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 402–411.
10. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / I. Malik [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 971–976.