

ПРЕДСЕРДНЫЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ — МАРКЕР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Н.П. Митьковская¹, Т.А. Курак¹, Л.Л. Авдей², Е.Г. Оганова³, Т.В. Ильина², Э.И. Шкробнева³,
Ж.Н. Кот³, Л.В. Картун¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет,

² Минский консультационно-диагностический центр,

³ 9-я городская клиническая больница, г. Минск

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые заболевания, которые развиваются в среднем на 10 лет раньше, чем в популяции. Раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов становятся основными патогенетическими факторами высокого риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и острого нарушения мозгового кровообращения у этой категории пациентов [2, 5]. Данные о том, что 10-летний риск кардиоваскулярных событий по Фремингемским критериям не превышает 7% у пациентов с РА и наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также факта развития у половины пациентов с РА сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие «классических» факторов риска (ФР) атеросклероза, предполагают оценку значимости активности РА и биохимических маркеров для стратификации риска атеросклеротического поражения сосудов у данной категории пациентов [1, 6].

Цель исследования: выявление взаимосвязи между выраженностью коронарного атеросклероза по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), традиционными кардиоваскулярными ФР, активностью системного воспаления и сывороточной концентрацией предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) у пациентов с РА.

Материалы и методы исследования. Обследовано 82 пациента с диагнозом РА в возрасте 52±5 лет. Распределение пациентов по полу было следующим: 81,71% (n = 67) составили женщины, 18,29% (n = 15) – мужчины. 93,90% (n = 77) пациентов с РА были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ). Системные проявления РА были характерны для 13,41% (n = 11) пациентов. Все пациенты с РА получали базисную терапию, включающую прием метотрексата в дозах 7,5–20 мг в неделю непрерывно не менее двух лет до включения в исследование. 26,83% (n = 22) пациентов принимали глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) в низких дозах (2,5–10 мг преднизолона в сут.).

Ремиссия РА по Disease Activity Score 28 (DAS 28) была определена у 24,39% (n = 20) пациентов, низкая активность у 30,49% (n = 25), средняя — у 45,12% (n = 37). 38 сопоставимых по полу, возрасту и кардиоваскулярным факторам риска лиц без РА составили группу сравнения. Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, патология щитовидной железы, печени, почек, инфекционные заболевания, онкопатология, сахарный диабет, прием липидснижающих, антиагрегантных и антигипертензивных лекарственных средств, высокая активность РА.

Клиническое обследование пациентов с РА включало сбор анамнестических данных (длительность РА, отягощенная наследственность, статус курения, терапия), исследование суставного статуса, оценку функциональных возможностей пациентов с помощью опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ), наличия внесуставных проявлений заболевания, измерение антропометрических показателей (индекс массы тела, отношение объема талии к объему бедер) и артериального давления. Оценка суставного статуса включала определение числа припухших и болезненных суставов, длительности утренней скованности, активности РА по индексу Disease Activity Score 28 (DAS 28), выраженности болей в суставах и степени влияния заболевания на общее состояние здоровья пациента с помощью визуальной аналоговой шкалы. Рентгенологическая стадия определялась по классификации Steinbrocker путем рентгенографии кистей и стоп в прямой проекции.

Лабораторные исследования включали определение липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС), триацилглицерололов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеина (а) (ЛП (а)), аполипопротеина А1 (Апо А1), аполипопротеина В (Апо В)), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), РФ, глюкозы, фибриногена. Концентрацию МНУП в плазме крови определяли методом твердофазного ИФА, основанном на принципе конкурентного связывания, с использованием коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. (США).

МСКТ выполнялась на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed 32 Pro» («GE Medical Systems Europe») в пошаговом режиме на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца при толщине среза 0,625 мм в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией. Для оценки степени кальцификации коронарных артерий использовались три стандартизованные методики расчета кальциевого индекса (КИ) - метод Агатстона (КИ по методу Агатстона), вычисление объема кальциатов (объемный КИ) и измерение массового содержания кальция фосфата в местах поражения (массовый КИ).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось при помощи критерия t-Стьюдента в случае нормального распределения признака в обеих группах и критерия Манна-Уитни при несоответствии распределения эмпирическому закону нормального распределения. С целью сравнения групп по качественным признакам проводилась оценка различия между независимыми выборками по относительной частоте встречаемости исследуемого признака с использованием теста χ^2 , точного критерия Фишера. Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$). Для определения взаимосвязи двух признаков выполнялся корреляционный анализ (методы Пирсона и Спирмена). С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо ассоциированных с развитием атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА, проведен регрессионный многофакторный анализ с оценкой прогностической значимости полученных моделей.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных МСКТ со скринингом коронарного кальция продемонстрировал наличие коронарного кальциноза у 51,2% пациентов с РА и 31,6% лиц группы сравнения. Выявлены 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), $p < 0,05$), причем различия КИ между подгруппой пациентов с системными проявлениями РА и группой лиц без РА также имели статистическую значимость (51 (0–120), 0 (0–2), $p < 0,05$). Установлены более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, в подгруппе пациентов со средней активностью артрита по сравнению с показателями подгруппы пациентов с ремиссией РА (объемный КИ, мм³ 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 были характерны более высокие значения КИ, рассчитанного по трем методикам, чем аналогичные показатели в группе сравнения (объемный КИ, мм³ 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), $p < 0,01$).

Удельный вес пациентов, у которых значения КИ, рассчитанного по методу Агатстона, были ≥ 101 , был достоверно больше в подгруппе пациентов со средней активностью РА по сравнению с аналогичным показателем группы лиц без РА (24,32%, 0%, $\chi^2 = 10,5$, $p < 0,01$). Относительная частота встречаемости объемного КИ, равного 11–100, была статистически значимо более высокой в подгруппе пациентов со средней активностью РА, чем доля лиц группы сравнения, имеющих вышеуказанный диапазон значений КИ (40,54%, 7,89%, $\chi^2 = 10,95$, $p < 0,01$). Удельный вес лиц, характеризующихся значениями КИ, рассчитанного по методу Агатстона и объему кальциатов, равными 0, составил в группе сравнения 68,42% и 65,79%, что статистически значимо превышало относительную частоту встречаемости отсутствия кальциноза в подгруппе пациентов со средней активностью РА (32,43%, $\chi^2 = 9,71$, $p < 0,05$ и 32,43%, $\chi^2 = 8,35$, $p < 0,05$).

Определено значение повышенных концентраций МНУП в стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у здоровых индивидуумов [3]. Повышение уровня МНУП может быть вторичным в результате ишемических изменений, являться следствием развития субклинической миокардиальной дисфункции или результатом прямого действия некоторых провоспалительных цитокинов на миокард, а также маркером атеросклеротического поражения сосудов [4]. Полученные в исследуемых группах значения МНУП составили 7,6 (4,3–9,0) нг/мл в группе пациентов с РА и 4,4 (2,8–5,0) нг/мл в группе сравнения ($p < 0,001$).

В многофакторный анализ в качестве анализируемых признаков были включены кардиоваскулярные ФР, содержание МНУП 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, высокочувствительного СРБ, фибриногена. Показатель

активности RA 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). С повышением уровней высокочувствительного СРБ и МНУП у пациентов с РА достоверно возрастала вероятность выявления более выраженного коронарного кальциноза (КИ > 100) (стандартизованные коэффициенты 1,18 и 1,17 соответственно, характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=25,72$ $p=0,0000$).

Выводы. Учитывая влияние артериальной гипертензии и активности РА на развитие атеросклеротического поражения сосудов по данным МСКТ, категория пациентов с РА нуждается в тщательном мониторинговании артериального давления и выраженности системного воспаления, включающем динамическое определение уровня высокочувствительного СРБ и оценку активности артрита с использованием индекса DAS 28, с целью максимально ранней коррекции проводимой терапии. При стратификации риска и обследовании пациентов с РА необходимо использование дополнительного лабораторного маркера МНУП ввиду его прогностического значения в отношении выраженности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах.

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK

N. Mitkovskaya, T. Kurak, L. Avdey, E. Oganova, T. Iljina, E. Shkrebneva, Z. Kot, L. Kartun

We compared the prevalence of subclinical atherosclerosis by electron-beam computed tomography in patients with RA and 38 cardiovascular (CV) risk factors matched healthy controls without history of CV disease and evaluated its relation with traditional CV risk factors, inflammation and brain natriuretic peptide (BNP). The overall prevalence of coronary artery calcium (CAC) appeared to be higher in RA patients compared to controls. In the multiple regression analysis included classical CV risk factors age and hypertension appeared as independent factors predictive of presence of CAC. Disease Activity Score 28 and C-reactive protein (CRP) showed significant relationship with CAC presence. The levels of CRP and BNP were significantly associated with more extensive CAC (CAC>100). We suggested BNP as a useful biomarker for the early detection of atherosclerosis in RA.

Литература.

1. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Z. Szekanecz [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1108. – P. 349–358.
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. Daniels, L.B. Natriuretic Peptides and Assessment of Cardiovascular Disease Risk in Asymptomatic Persons / L.B. Daniels // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 120–127.
4. Hall, C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker / C. Hall // J. Card. Fail. – 2005. – Vol. 11, № 5. P. 81–83.
5. 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.
6. Veldhuijzen van Zanten, J.J. Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / J.J. Veldhuijzen van Zanten, G.D. Kitis // Arthritis Res. Ther. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 102.