

## ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ЖЕНЩИН

Ю.Н. Стародубова<sup>1,2</sup>, И.В. Осипова<sup>1</sup><sup>1</sup> ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России  
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40<sup>2</sup> КГБУЗ Городская больница № 4 Минздрава России  
656050, г. Барнаул, ул. Юрина, 166А

**Цель:** изучить особенности дислипидемии и ее типы в зависимости от длительности ревматоидного артрита, определить наиболее значимую совокупность факторов риска развития атеросклероза у женщин с ревматоидным артритом (РА). **Материал и методы:** обследовано 223 женщины с ревматоидным артритом, средний возраст  $55,3 \pm 6,8$  года. В зависимости от давности РА пациентки были разделены на две группы: 1-я с ранним РА, длительность заболевания до 1 года ( $n = 87$ ) и 2-я – длительность заболевания более 1 года ( $n = 136$ ). Пациентки 2-й группы были старше женщин 1-й группы ( $55,7 \pm 2,9$  и  $49,6 \pm 1,4$  лет соответственно) ( $p < 0,01$ ). Проводился анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), липидного спектра крови, маркеров хронического воспаления, активности РА (ВАШ, DAS28), маркеров субклинического атеросклероза. Суммарный кардиоваскулярный риск оценивался по шкале mSCORE для лиц с РА. **Результаты:** дислипидемия у женщин при РА ассоциирована с маркерами воспалительной активности: С-реактивным белком (СРБ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидным фактором и характеризуется повышением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности (ИА) и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Установлено, что повышение уровня общего холестерина всегда было сопряжено с нарушением содержания других компонентов липидного спектра крови. Атерогенная дислипидемия в дебюте РА (1-я группа) встречалась в 1,2 раза чаще, чем у пациенток с давностью заболевания более года (72 и 62 % соответственно), что ассоциировано с активностью иммуновоспалительного процесса ( $p < 0,05$ ). При оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале mSCORE очень высокий и высокий риски встречались более чем в 50 % случаев в группах ( $p < 0,05$ ). **Заключение:** дислипидемия в группах встречалась часто. Можно предположить, что значимыми предикторами развития атеросклероза у женщин с РА являются: ранняя менопауза, патология беременности, нарушение сна, депрессия, артериальная гипертензия, повышение общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, ИА, ТГ, снижение ХС ЛПВП, высокая активность по DAS28, повышение СОЭ, прием преднизолона.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, женский пол, маркеры воспаления, дислипидемия, периферический атеросклероз.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РА	– ревматоидный артрит	ССС	– сердечно-сосудистая система
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания	ФР	– факторы риска
КВЗ	– кардиоваскулярные заболевания	ИМ	– инфаркт миокарда
КВР	– кардиоваскулярный риск	ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения	ИБС	– ишемическая болезнь сердца
		СД	– сахарный диабет

Стародубова Юлия Николаевна – врач-ревматолог городского ревматологического кабинета поликлиники КГБУЗ ГБ № 4, очный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, e-mail: ulastar@bk.ru

Осипова Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии, главный специалист по медицинской профилактике Алтайского края, e-mail: i.v.osipova@gmail.com

ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
СРБ	– С-реактивный белок
РФ	– ревматоидный фактор
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ФГ	– фибриноген
ОХС	– общий холестерин
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ТГ	– триглицериды
ИА	– индекс атерогенности
ДЛП	– дислипотеинемия
БПВП	– базисные противовоспалительные препараты
ГИБП	– генно-инженерные биологические препараты
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ГК	– глюкокортикоиды
АГ	– артериальная гипертензия
DAS28	– индекс активности ревматоидного артрита (Disease Activity Score Calculator for RA)
mSCORE	– шкала для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет (Systemic Coronary Risk Evaluation)
ACR/EULAR	– американская ассоциация ревматологов/европейская ассоциация ревматологов
КИМ	– комплекс интима-медиа
ПЛИ	– плечелодыжечный индекс
ОТ	– объем талии
САД	– систолическое артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИФА	– иммуноферментный анализ

Ревматоидный артрит – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. В России этим недугом страдают около 1,5 % всего взрослого населения. Наиболее часто РА поражает людей в возрасте 30–50 лет. Женщины заболевают в 5 раз чаще мужчин [1]. У пациентов на ранней стадии РА имеются изменения в липидном спектре крови. Женский пол – фактор неблагоприятного прогноза при РА в молодом и среднем возрасте для ССО. Риск инфаркта миокарда в 2 раза выше у женщин с РА, чем у женщин, им не страдающих [2].

В настоящее время доказано, что основной причиной преждевременной летальности при РА (примерно в 40–50 %) являются заболевания ССС, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов, которые развиваются на 10 лет раньше, чем в популяции в целом. Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным проявлением РА [3]. Стандартизированный коэффициент смертности от сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти) повышен при РА в 1,5 раза по сравнению с общей популяцией [4].

Несмотря на чрезвычайную важность проблемы ССО, как с теоретической, так и с практической точки зрения, и наличие большого количества исследований, посвященных проблеме развития атеросклероза при РА, сведения о распространенности факторов риска, механизмах атерогенеза и поражения ССЗ остаются во многом противоречивы. Предполагается, что в основе атеротромбоза при РА лежит комплекс тесно взаимосвязанных между собой факторов: классические кардиоваскулярные ФР, лекарственная терапия и хроническое аутоиммунное воспаление, при этом последнее, по данным ряда исследователей, является основным патогенетическим механизмом атеросклероза. Большинство исследований указывает на наличие ассоциации между маркерами воспалительной активности и КВЗ при РА, иммунное воспаление является патогенетическим механизмом атеросклероза, что и указывает на общность двух заболеваний [5]. Кроме того, РА признан независимым фактором КВР [6].

Нарушения в системе транспорта холестерина (ХС) играют важную роль в развитии атеросклероза при РА. Хроническое воспаление приводит в большинстве случаев к нарушениям липидного спектра крови (дислипидемии). При активном РА нарушения липидного профиля характеризуются повышением концентрации ОХС и снижением ХС ЛПВП, что приводит к увеличению индекса атерогенности. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об увеличении частоты ДЛП у этой категории больных (до 84 %) [7, 8]. У пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня ОХС и снижение ХС ЛПВП. У пациентов с ранним РА отмечено повышение уровня антител к окисленным ЛПНП и снижение активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, принимающих участие в патогенезе как раннего РА, так и атеросклероза [9].

Важную роль в развитии нарушений липидного спектра крови придают СРБ [10, 11]. Многие авторы отметили ассоциацию между СРБ и сниженными уровнями ХС ЛПВП, апоА1, повышенным уровнем окисленного ХС ЛПВП [12, 13]. У больных РА повышение концентрации СРБ и СОЭ сопровождалось снижением уровней «антиатерогенного» ХС ЛПВП и его белкового компонента апоА1. При этом отмечена отрицательная корреляция между уровнем ХС ЛПВП и ранними проявлениями атеросклероза – толщиной КИМ сонных артерий [8].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что атеросклероз в большей степени является патологией, сопряженной с процессом поражения ССС при РА и развитием ранних ССО у женщин. Предпосылки для ССЗ и их осложнений имеются уже на ранних этапах РА.

Цель работы – изучить особенности дислипидемии и ее типы в зависимости от длительности ревматоидного артрита, определить наиболее значимую совокупность факторов риска развития атеросклероза у женщин с РА.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование были: женский пол, наличие информированно-

го согласия, возраст от 18 до 75 лет, критериями исключения – отказ от участия в исследовании, беременность, лактация, сопутствующие заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации, онкологические заболевания.

Обследованы 223 женщины с РА, состоящие на учете в городском ревматологическом кабинете КГБУЗ ГБ № 4 г. Барнаула за 2014–2015 гг. Пациенты были разделены на две группы: 1-я – с ранним РА ( $n = 87$ ), длительность заболевания до одного года, 2-я – РА ( $n = 136$ ) длительностью более одного года, в соответствии с принятой классификацией РА [1]. Диагноз РА верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR, пересмотр 2010 г.

Клиническое обследование пациенток проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. Оценку активности РА проводили с использованием индекса DAS28 (низкая 2,6–3,2; средняя 3,2–5,1; высокая >5,1), включающего четыре параметра: число воспаленных суставов, число болезненных суставов, оценка боли по ВАШ (мм) и показатель СОЭ.

У всех пациенток учитывались факторы риска ССЗ [6] (табл. 1), проводилась оценка медикаментозной терапии. При антропометрии

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА в группах

Показатель	1-я группа ( $n = 87$ )	2-я группа ( $n = 136$ )
Возраст, лет	49,6±1,4	55,7±2,9
Внесуставные проявления, $n$ (%)	55 (63,1)	98 (72,2)
Рентгенологическая стадия, $n$ (%) 1/2/3/4	87/-/-/- (100/-/-/-)	-/48/56/32 (-/35,1/41,0/24,2)
Функциональный класс, $n$ (%) 1/2/3/4	79/8/-/- (91/9/-/-)	33/88/15/- (24/65/11/-)
Базисная терапия РА, $n$ (%):	87 (100)	136 (100)
глюкокортикоиды	16 (7,1)	40 (18,1)
метотрексат	79 (91,3)	96 (71,4)
прочие БПВП (сульфасалазин, лефлунамид, гидроксихлорохин, сандимун)	8 (9,2)	40 (29,2)
Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон, мг	10±0,6	12±2,1
НПВП, $n$ (%)	87 (100)	136 (100)
Длительность приема базисной терапии, месяцы:		
глюкокортикоиды	6±1,8	25±2,8
БПВП	7±1,1	74±7,8
Сопутствующие ССЗ, $n$ (%)	51 (59,2)	97 (71,3)
Препаратов для лечения ССЗ, всего, $n$ (%)*:	24 (47,3)	80 (82,1)
аспирин	2 (4,0)	30 (3,1)
мочегонные	8 (16,1)	36 (4,0)
иАПФ	14 (27,1)	36 (4,3)
В-блокаторы	8 (16,3)	54 (57,2)
антагонисты кальция	2 (4,1)	6 (0,6)
сартаны	8 (16,0)	26 (2,7)
статины	0	11 (1,1)

\*Только пациенты, имеющие ССЗ.

измеряли вес, рост, ожирение ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), абдоминальное ожирение (ОТ  $\geq 80$ –88 см), артериальное давление (систолическое артериальное давление (АД)  $> 140$  и/или диастолическое АД  $> 90$  мм рт. ст.). Оценивали физическую активность, нерациональное питание, курение (индекс курильщика (ИК) – пачка/лет = число сигарет в сутки  $\times$  стаж курения (годы)/20), алкоголь (для женщин 10 г/этанола в день), подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС  $\geq 90$  ударов в минуту), семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий (мужчины  $< 55$  лет, женщины  $< 65$  лет), самооценку уровня стресса (шкала Ридера), уровень тревоги/депрессии (шкала HADS), нарушение сна ( $< 7$  ч), раннюю менопаузу до 45 лет, патологию беременности (преэклампсию, эклампсию) [14].

У всех пациенток учитывались ССЗ и их осложнения: цереброваскулярная болезнь, АГ, ИБС, периферический атеросклероз и сосудистые операции [6].

Все пациентки в качестве симптоматической терапии ситуационно принимали НПВП. В качестве базисной терапии принимали (БПВП): метотрексат 10–15 мг/нед. – 78 % ( $n = 175$ ) пациенток; в качестве моно- или комбинированной терапии: лефлунамид, сульфасалазин, гидроксихлорохин – 38 % ( $n = 99$ ). ГК (преднизолон) в дозе 10 мг/сут пациентки принимали в качестве комбинированной терапии – 25 % ( $n = 56$ ). Среди обследуемых пациенток, принимающих генно-инженерные биологические препараты, не было.

Проводилось лабораторное обследование для оценки липидного обмена: содержание ОХС, ТГ и ХС ЛПВП осуществлялось ферментативным методом по стандартной методике с помощью тест-систем «RochDiagnostics». ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald: ХС ЛПНП = (ОХС – ТГ/22) – ХС ЛПВП. Индекс атерогенности определяли по формуле, предложенной А.Н. Климовым: ИА = (ОХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. ОХС  $> 4,9$  ммоль/л и/или ХС ЛПНП  $> 3$  ммоль/л, и/или ХС ЛПВП  $< 1,2$  ммоль/л, и/или ТГ  $> 1,7$  ммоль/л, ИА  $> 3,5$  у.е. расценивались как дислипидемия. Гипергликемия подтверждалась при определении уровня сахара крови  $\geq 6,1$  ммоль/л или наличия гипергликемии в анамнезе.

Проводилось исследование лабораторных показателей активности РА: РФ (методом иммунотурбидиметрии,  $> 35$  мг/л), АЦЦП (ИФА,  $< 5$  ед./мл), СРБ (ИФА,  $> 1,0$  мг/л), СОЭ (методом Панченкова,  $> 18$  мм/ч), ФГ ( $> 5$  мг/л). Прочие лабораторные показатели, относящиеся к факторам риска ССЗ, – мочевая кисло-

та (ферментативным фотометрическим тестом,  $> 420$  мкмоль/л).

Суммарный сердечно-сосудистый риск оценивался по шкале mSCORE, (модификация EULAR 2015/2016) [15]. Риск увеличивается в 1,5 раза для всех пациенток с РА, так как РА является нетрадиционным ФР ССЗ и приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых катастроф вне зависимости от длительности РА. Степени КВР для mSCORE: менее 1 % – низкий,  $\geq 1$  до 5 % – средний,  $\geq 5$  до 10 % – высокий,  $\geq 10$  % – очень высокий. Оценка КВР не проводилась у пациенток с известными ССЗ и сахарным диабетом, так как они изначально относятся к группе высокого риска.

Для диагностики бессимптомного поражения периферических артерий при РА проводилось измерение лодыжечно-плечевого индекса [16].

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием программы «Statistica» v. 6.1, нормальность распределения переменных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое и  $m$  – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. При нормальном распределении переменных для определения различий двух средних величин использовали  $t$ -критерий Стьюдента, при ненормальном – критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в виде зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков выполнен с помощью многомерного регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследованных групп больных РА представлена в табл. 1. Пациентки 2-й группы были старше по сравнению с 1-й группой:  $55,7 \pm 2,9$  и  $49,6 \pm 1,4$  года соответственно ( $p < 0,01$ ). ССЗ на 12 % во 2-й группе встречалась чаще, чем в 1-й. ГК во 2-й группе пациентки принимали чаще на 11 %, и доза ГК была выше, чем в 1-й группе ( $12 \pm 2,1$  и  $10 \pm 0,6$  мг/сут соответственно,  $p < 0,05$ ). Лечение по поводу ССЗ во 2-й группе на 35 % принимали чаще, чем в 1-й.

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости изучаемых традицион-

Таблица 2

## Частота традиционных факторов риска в группах

Показатель	1-я группа (n = 87)		2-я группа (n = 136)		p
	абс.	%	абс.	%	
Нерациональное питание	79	91	116	86	0,7
Снижение физической активности	74	85	119	88	0,2
Стресс	71	82	82	60	<b>0,008</b>
Абдоминальное ожирение	69	79	112	82	0,4
АГ	67	77	95	70	0,8
Отягощенная наследственность по ССЗ	59	68	98	72	0,1
Тревога/депрессия	57/50	66/57	79/56	58/41	<b>0,015/0,005</b>
Нарушение сна	45	52	64	47	<b>0,001</b>
Ранняя менопауза	43	49	72	53	0,6
Патология беременности	25	29	38	28	0,9
Ожирение (ИМТ)	10	12	54	40	0,3
Гипергликемия	10	11	30	22	0,8
Курение	4	5	5	4	0,8
Алкоголь	0	0	1	1	0,2

Таблица 3

## Частота выявления ДЛП в группах

Показатель	1-я группа (n = 87)		2-я группа (n = 136)		p
	абс.	%	абс.	%	
ОХС	67	77	69	51	<b>0,008</b>
ХС ЛПНП	50	57	61	45	<b>0,001</b>
ХС ЛПВП	55	63	65	48	<b>0,009</b>
ТГ	47	54	48	35	<b>0,004</b>
ИА	75	86	63	46	<b>0,001</b>
Хотя бы одно из перечисленного выше	87	100	136	100	—

ных ФР (табл. 2) выявлено, что у пациенток 1-й группы чаще встречаются: на 22 % – стресс ( $p = 0,008$ ), на 8 % – тревога ( $p = 0,015$ ), на 16 % – депрессия ( $p = 0,005$ ), на 5 % – нарушение сна ( $p = 0,001$ ).

Дислипидемия в исследуемых группах встречалась в 100 % (табл. 3), при этом в 1-й группе чаще: повышение ОХС на 26 % ( $p = 0,008$ ), ХС ЛПНП на 12 % ( $p = 0,001$ ), снижение ХС ЛПВП на 15 % ( $p = 0,009$ ), повышение ТГ на 19 % ( $p = 0,004$ ), ИА на 40 % ( $p = 0,001$ ). Затем при проведении сравнительного анализа средних показателей липидного спектра крови (табл. 4) у пациенток 1-й группы ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ИА статистически значимо были выше, чем во 2-й.

Большая часть пациенток (1-я – 72 %, 2-я – 62 %) имела гиперхолестеринемию II типа, характеризующуюся высокой степенью

атерогенности (табл. 5), остальные пациентки с дислипидемией имели нарушения липидного профиля крови, которые нельзя определенно отнести к какой-либо группе гиперхолестеринемий. Изолированной гиперхолестеринемией не наблюдалось ни у одной из пациенток. Важно отметить, что дислипидемия и повышение ХС ЛПНП в 1-й группе впервые диагностированы ревматологом почти у половины пациенток (49 %,  $p < 0,05$ ).

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости маркеров воспалительной активности в группах (табл. 6) выявлено, что в 1-й группе чаще встречались: повышение СОЭ на 13 %, РФ на 15 %, повышение уровня ФГ на 25 %, высокая активность РА по DAS 28 на 19 % ( $p < 0,05$ ). При сравнении средних показателей маркеров воспалительной активности (табл. 7) видно, что в 1-й группе выше

Таблица 4

## Показатели липидного спектра крови в группах

Группа	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ИА, ммоль/л
1-я (n = 87)	6,9±1,5	3,8±1,2	1,3±0,4	1,8±0,8	5,3±1,1
2-я (n = 136)	5,2±1,1	2,4±0,7	1,3±0,9	1,5±0,6	3,1±0,9
<i>p</i>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	0,1	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>

Примечание.  $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой.

СОЭ ( $p = 0,005$ ), РФ ( $p = 0,003$ ), ФГ ( $p = 0,006$ ), DAS28 ( $p = 0,001$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал статистически значимую связь в группах между уровнем РФ и ОХС ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,03$ ), РФ и ТГ ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,01$ ), СРБ и ХС ЛПНП ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,004$ ), СРБ и ИА ( $r = 0,71$ ,  $p = 0,001$ ), СОЭ и ОХС ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,05$ ), СОЭ и ТГ ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,003$ ), СОЭ и ИА ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,001$ ).

ССЗ и бессимптомное поражение периферических артерий, т. е. осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, во 2-й группе встречались чаще ( $p < 0,05$ ). Про-

водилась оценка сердечно-сосудистого риска по mSCORE (рисунок) без учета пациенток с ССЗ и СД, имеющих высокий и очень высокий риск ССО.

Из представленных результатов видно, что очень высокий и высокий риски ССО определяются у 2/3 пациенток обеих групп (1-я – 76 % и 2-я – 75 % соответственно). Средний индекс по шкале mSCORE: 1-я ( $n = 84$ ) 8,9; 2-я ( $n = 101$ ) 8,7;  $p < 0,05$ .

Далее для определения совокупности основных и дополнительных факторов, связанных с атеросклерозом, нами проведен регрессионный анализ по выявлению наиболее значимых пре-

Таблица 5

Типы дислипидемии у пациенток с РА, %  
(Классификация гиперлипидемий (ВОЗ)  
по D. Fredrickson, 1970)

Фено-тип	Всего РА (n = 223)	1-я группа (n = 87)		2-я группа (n = 136)	
		абс.	%	абс.	%
I	–	–	–	–	–
IIa	46	54	48	–	–
IIb	16	18	14	–	–
III	14	17	10	–	–
IV	–	–	–	–	–
V	–	–	–	–	–

Таблица 7

## Средние показатели маркеров воспалительной активности и активности РА в группах

Показатель	1-я группа (n = 87)		2-я группа (n = 136)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
СОЭ, мм/ч	53,6±25,7	34,9±2,6	–	–	<b>0,005</b>
РФ, мг/л	110,8±21,1	34,3±9,3	–	–	<b>0,003</b>
АЦЦП, ед/мл	4,9±0,9	4,8±1,0	–	–	0,6
СРБ	6,1±0,2	5,9±0,3	–	–	0,1
ФГ, мг/л	5,07±1,8	4,46±1,4	–	–	<b>0,006</b>
DAS 28, баллы:					
высокая	6,3±1,2	5,4±1,4	–	–	<b>0,001</b>
умеренная	3,9±0,9	3,2±0,8	–	–	<b>0,002</b>
низкая	2,7±0,7	2,7±0,3	–	–	0,9

Таблица 6

## Маркеры воспаления и активность РА в группах

Показатель	1-я группа (n = 87)		2-я группа (n = 136)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
СОЭ	79	91	106	78	<b>0,001</b>
РФ	64	74	80	59	<b>0,001</b>
АЦЦП	48	55	69	51	0,3
ФГ	70	81	76	56	<b>0,009</b>
СРБ	68	78	94	69	0,08
DAS 28:					
высокая	82	94	102	75	<b>0,001</b>
умеренная	5	6	34	25	0,2
низкая	0	0	0	0	–

Таблица 8

## Частота клинических проявлений атеросклероза и бессимптомного поражения периферических артерий в группах

Показатель	1-я группа (n = 87)		2-я группа (n = 136)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
ССЗ (все)	3	3	24	18	<b>0,006</b>
ИМ	0	0	1	1	0,9
ОНМК	0	0	10	7	0,1
ИБС	0	0	20	15	0,3
ПЛИ<0,9	3	3	19	14	<b>0,007</b>

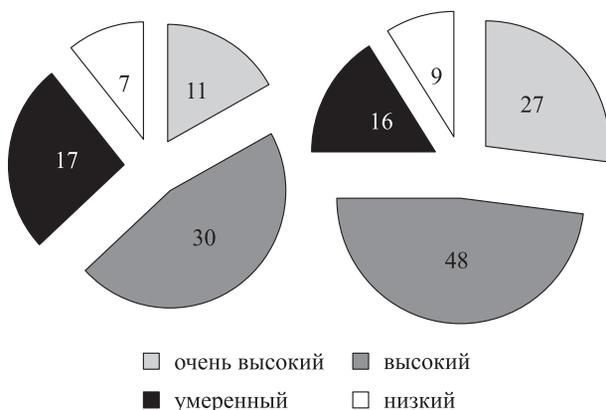


Рис. 1. Суммарный сердечно-сосудистый риск по mSCORE между группами, %

дикторов. Так как атеросклероз при раннем РА встречался редко, то для точности результатов пациенток разделили на две группы: с доказанным атеросклерозом и без него. Полученные результаты представлены в табл. 9.

Таким образом, можно предположить, что прием преднизолона увеличивает риск развития атеросклероза в 4 раза, АГ – в 2,5 раза, ранняя менопауза – в 2,2 раза, нарушение сна – в 1,7 раза, повышение ОХС – в 1,1 раза, высокая активность по DAS 28 – в 0,9 раза, повышение

ХС ЛПНП – в 0,9 раза, повышение ИА – в 0,5 раза, снижение ХС ЛПВП – в 0,3 раза, повышение ТГ – в 0,3 раза, депрессия – в 2 раза, повышение СОЭ – в 0,2 раза, патология беременности – в 0,04 раза.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Важную роль в развитии атеросклероза отводят дислипидемии и ее осложнениям, которые могут быть как следствием системного воспаления, так и фармакотерапии. В нашем исследовании установлено, что повышение уровня ОХС всегда было сопряжено с нарушением содержания других компонентов липидного спектра крови. При этом атерогенная дислипидемия чаще встречалась при раннем РА (1-я – 72 %, 2-я – 62 %). Эти результаты согласуются с данными А.Н. Georgiadis и соавт. [17], продемонстрировавших проатерогенные изменения липидного профиля в начале РА. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, роль нарушения липидного обмена в развитии ССО при РА изучена недостаточно. Результаты одних исследований свидетельствуют об увеличении частоты ДЛП при РА по сравнению с общей популяцией [18]. С другой стороны, результаты проспективных исследований указывают на наличие «липидного парадокса» при РА: при

Таблица 9

Факторы, влияющие на развитие атеросклероза у женщин при РА

Фактор	ОШ	95 % ДИ	$\chi^2$	<i>p</i>
Прием преднизолона	4,3	2,44–10,8	10,4	<b>0,001</b>
АГ	2,5	1,2–8,9	5,6	<b>0,018</b>
Ранняя менопауза	2,2	1,9–9,3	9,7	<b>0,002</b>
Нарушение сна	1,7	0,9–8,9	8,0	<b>0,005</b>
ОХС	1,1	0,8–9,9	7,7	<b>0,005</b>
DAS28 (>5,1)	0,9	0,6–10,4	5,5	<b>0,019</b>
↑ЛПНП	0,9	0,6–11,3	4,1	<b>0,043</b>
↑ИА	0,5	0,2–8,6	4,4	<b>0,035</b>
↓ЛПВП	0,3	0,2–7,9	4,0	<b>0,044</b>
↑ТГ	0,3	0,2–10,3	5,1	<b>0,023</b>
Депрессия	0,20	0,1–11,6	5,7	<b>0,017</b>
↑СОЭ	0,2	0,1–12,8	3,8	<b>0,050</b>
ОТ	0,01	2,3–15,6	0,13	0,723
Тахикардия	0,01	2,9–11,8	0,4	0,554
Патология беременности	0,04	3,4–12,3	<b>0,003</b>	0,952
↑СРБ	0,00	2,1–16,8	<b>0,002</b>	0,957
↑ФГ	0,63	1,9–16,1	0,9	0,321
↑РФ	0,01	5,2–15,4	0,9	0,662

Примечание. ↑ – повышение, ↓ – понижение.

наличии высокой воспалительной активности «благоприятный» липидный профиль крови может быть ассоциирован с высоким риском ССО.

В проведенном исследовании выявлено, что на ранних этапах становления РА имеются существенные сдвиги в липидном спектре, характеризующиеся более высокими значениями проатерогенных липидов и более низкими антиатерогенных, что связано с высокой активностью воспалительного процесса. Из анализируемых маркеров воспалительной активности в данном исследовании с атеросклерозом наиболее значимо были связаны высокая активность по DAS28, повышение СОЭ. Многочисленные исследования указывают на роль воспаления в развитии атеросклероза [19]. Ряд исследований показал, что с развитием атеросклероза ассоциированы высокие уровни таких маркеров воспаления, как СРБ, ФГ, ИЛ-6 и СОЭ, активность самого РА по DAS28. Данные показатели способствуют как качественным, так и количественным изменениям липопротеидов [20].

Развитие хронического воспаления ассоциировано с развитием атеросклероза, при этом взаимное влияние классических факторов риска развития атеросклероза и влияние хронического воспаления при РА тесно связаны между собой. В нашем исследовании наиболее значимо связанными с атеросклерозом стали следующие ФР: АГ, ранняя менопауза, нарушение сна, депрессия, патология беременности. При этом установлено, что АГ является одним из наиболее распространенных ФР и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и летальностью от ССО [21]. Психосоциальные факторы риска (депрессия, нарушение сна) значимо чаще встречались в исследовании при раннем РА. Известно, что долговременное состояние психоэмоционального напряжения приводит к снижению адаптации организма и создает фундамент для развития ССЗ [22].

Абдоминальное ожирение и ряд других анализируемых факторов риска в нашем исследовании не имели значимости, возможно, из-за малой численности групп.

Известно, что терапия ГК сопровождается нарушением углеводного обмена, гипер- и дислипидемией и, как следствие, развитием атеросклероза. В нашем исследовании также подтверждена связь ГК с развитием атеросклероза. В то же время имеются данные о том, что применение ГК в сочетании с БПВП приводит к нормализации нарушенного соотношения ХС/ХС ЛПВП (ИА) параллельно со снижением активности РА [23].

Важно отметить, что приверженность к лечению по поводу сопутствующих ССЗ в группах

низкая, особенно в 1-й (47,3 %), статины принимали только пациентки 2-й группы (11 %). Кардиоваскулярные риски были достаточно высокими в обеих группах, что требует проведения профилактических мероприятий.

Что касается времени развития атеросклероза при РА, данные немногочисленны и противоречивы. По нашим данным, ССЗ, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов (ИБС, ОНМК, ИМ, атеросклероз периферических артерий), чаще встречались у женщин с длительностью РА более одного года. В пяти из восьми популяционных исследований (случай-контроль) толщина КИМ, маркера атеросклеротического поражения сонных артерий, была значительно больше у пациенток с длительностью РА < 1 года [24]. С другой стороны, С.Р. Chung и соавт. [25] отметили, что при длительности РА свыше 10 лет кальциноз коронарных артерий более выражен, чем в первые 5 лет от начала заболевания. А. Sodergren и соавт. [26] также показали, что у пациентов с ранним РА значения толщины КИМ были сопоставимы с контролем, а прирост атеросклеротических бляшек (АТБ) был отмечен после 18 месяцев наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. При раннем РА достоверно чаще встречались: дислипидемия, активность хронического воспалительного процесса и психосоциальные факторы риска (стресс, депрессия, нарушение сна).
2. Атерогенная дислипидемия на ранней стадии РА ассоциирована с высокой активностью иммуновоспалительного процесса.
3. Гиперхолестеринемия II типа, характеризующаяся высокой атерогенностью, встречалась у большинства пациенток вне зависимости от давности РА.
4. Значимыми предикторами развития атеросклероза у женщин с РА являются: прием преднизолона, АГ, ранняя менопауза, нарушение сна, повышение ОХС, ХС ЛПНП, ИА, ТГ, депрессия, СОЭ, высокая активность по DAS28, понижение ХС ЛПВП, патология беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе проанализирована частота встречаемости атерогенной дислипидемии в зависимости от давности РА и связанности с атеросклерозом ССЗ среди женщин, страдающих РА. Определены значимые предикторы, связанные с развитием атеросклероза. Несмотря на то что ССЗ и атеросклеротическое поражение периферических артерий

встречаются чаще во 2-й группе, возможно, больший вклад в развитие атеросклероза вносит прием преднизолона, АГ и длительность самого РА. Но предпосылки (психосоциальные факторы риска, дислипидемия, воспалительная активность) формируются до клинических проявлений атеросклероза и требуют своевременной коррекции.

Дальнейшее изучение представленной проблемы имеет важное теоретическое и практическое значение, связанное с разработкой новых подходов к профилактике и лечению атеросклероза. Разработка неинвазивных, скрининговых методов диагностики атеросклероза при РА может помочь улучшить стратификацию групп риска.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: клинические рекомендации, утвержденные АРР в 2013 г. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2011 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.
2. Шостак Н.А. Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца у больных ревматоидным артритом: руководство по неишемической кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 52–57.
3. Van Dorum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 862–875.
4. Avina-Zubieta J.A. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59, N 12. P. 1690–1697.
5. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // *Науч.-практ. ревматология.* 2004. № 4. С. 4–9.
6. Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Пересмотр 2016) // *Рос. кардиол. журн.* 2017. № 6 (146). С. 7–85.
7. Normohamed M., Dijkmans B. Dyslipidemia, statins and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. P. 453–455.
8. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов // *Науч.-практ. ревматология.* 2010. № 6. С. 61–71.
9. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta analysis of cohort studies // *Rheumatology.* 2009. N 48 (10). P. 1309–1313.
10. Баженов А.Н., Маслянский А.Л., Колесова Е.П. и др. Возможности ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов при ревматических заболеваниях // *Атеросклероз.* 2013. Т. 9, № 2. С. 34–35.
11. Starodubova J.N., Osipova I.V., Sopotova I.V. Arterial hypertension and complications of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis // *Therapy.* 2015. P. 324.
12. Ahmed H.M., Youssef M., Mosaad Y.M. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2010. Vol. 29, N 11. P. 1237–1243.
13. Choi E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. P. 460–469.
14. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. 2011 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. Т. 10, № 6. Прил. 2. С. 2–64.
15. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S. et al. EULAR recommendation for CVD Risk Management in patients with R A and other formw of Inflammatory Joint disorders: 2015/2016 // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 76, N 1. P. 17–28.
16. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 45. P. 5–67.
17. Georgiades A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S. et al. Atherogenic lipid profile is a future characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study // *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8, N 3. P. 82.
18. Semb A.G. et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS) Study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69, N 11. P. 1996–2001.
19. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis // *Nat. Immunol.* 2011. Vol. 12. P. 204–212.
20. Jamnitski A., Levels J.H., van den Oever I.A., Nur-mohamed M.T. Highdensity lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study // *J. Rheumatol.* 2013. Vol. 40. P. 825–830.
21. Serelis J., Panagiotakos D.B., Mavrommati M. et al. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. P. 236–241.
22. Steptoe A., Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge // *Ann. Rev. Public. Health.* 2013. Vol. 34. P.337–254.
23. Boers M. et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with RA // *Fnn. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. P. 842–845.
24. Chatterjee Adhikari M., Guin A., Chakraborty S. et al. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study // *Semin. Arthritis. Rheum.* 2012. Vol. 41, N 5. P. 669–675.

25. Chung C.P., Oeser A., Raggi P. et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52, № 10. P. 3045–3053.
26. Södergren A., Karp K., Boman K. et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness // *Arthritis. Res. Ther.* 2011. Vol. 13, N 4. P. 131.

#### CHARACTERISTICS OF DYSLIPIDEMIA AND THE DURATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN WOMEN

Yu.N. Starodubova<sup>1,2</sup>, I.V. Osipova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Altai State Medical University of Minzdrav of Russia  
656038, Barnaul, Lenin av., 40*

<sup>2</sup> *City Hospital N4  
656050, Barnaul, Yurin str., 166 A*

**Purposeis:** to study the characteristics of dyslipidemia and its types depending on the duration of rheumatoid arthritis, to determine the most significant combination of risk factors for the development of atherosclerosis in women with rheumatoid arthritis (RA). **Material and methods:** 223 women with RA were examined; the mean age was  $55.3 \pm 6.8$  years. The patients were divided into 2 groups, depending on the duration of RA: group 1 included the patients with early RA lasting less than a year ( $n = 87$ ) and group 2 - more than 1 year ( $n = 136$ ). The patients from the group 2 were older than the women from the group 1 ( $55.7 \pm 2.9$  and  $49.6 \pm 1.4$  years, respectively) ( $p < 0.01$ ). The analysis of risk factors for cardiovascular disease (CVD), blood lipid profile and markers of chronic inflammation, RA activity (VAS, DAS28), subclinical atherosclerosis markers was made. Total cardiovascular risk assessment in patients with RA was performed with mSCORE scale. **Results.** Dyslipidemia in women with RA is associated with markers of inflammatory activity (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF) and it is characterized by the increased LDL, triglycerides (TG), atherogenic index (AI) and decreased HDL. The increased level of total blood cholesterol was found to have been always associated with the abnormal content of other components of the lipid profile. Atherogenic dyslipidemia in early RA (group 1) occurred in 1.2 times more frequently than in patients having RA more than a year (72 and 62 % respectively), which is associated with the immune-inflammatory activity ( $p < 0,05$ ). Having been evaluated by mSCORE scale the risks for CVD in the groups were very high and high in more than 50 % of cases ( $p < 0.05$ ). **Conclusion** Dyslipidemia was common in groups. The significant predictors for atherosclerosis in women with RA can be supposed to be early menopause, pregnancy pathology, sleep disorders, depression, hypertension, increased total cholesterol level, LDL, AI, TG decreased HDL, high activity according to DAS 28, increased erythrocyte sedimentation rate, prednisolone taking.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, female, markers of inflammation, dyslipidemia, peripheral atherosclerosis.

---

Статья поступила 14 сентября 2017 г.,  
принята в печать 18 сентября 2017 г.