



Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерные биологические препараты

**Ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета
Дорогойкина К.Д.**

**Заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета,
д.м.н., профессор Ребров А.П.**

Сердечно-сосудистый риск у пациентов со спондилоартритами

- Медико-социальное значение спондилоартритов (СпА) определяется не только снижением качества жизни, но и уменьшением ее продолжительности^{1,2,3} в основном за счет поражения сердечно-сосудистой системы.
- Тяжелое течение СпА ассоциируется с тяжелым поражением сердца и сосудов, и наоборот⁴.
- При псориатическом артрите (ПсА) тяжесть заболевания и возраст его дебюта могут независимо повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний⁵.
- Данные о распространенности традиционных факторов риска среди пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) неоднозначны. Имеются исследования, демонстрирующие более высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ) и курения среди пациентов с высокой активностью АС⁶.

¹Exarchou S., Elisabeth Lie E., Lindström U., et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study // Ann Rheum Dis. 2016. №8. P. 1466-1472.

²García-GómezC., Martín-MartínezM.A., Fernández-CarballidoC., et al. Hyperlipoproteinaemia(a) in patients with spondyloarthritis: results of the Cardiovascular in Rheumatology (CARMA) project // Clin Exp Rheumatol. 2019. №5. P. 774-782.

³Castañeda S., Martín-Martínez M.A., González-Juanatey C., et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project Semin Arthritis Rheum 2015 Jun;44(6):618-26.

⁴Ребров А.П., Гайдукова И.З. Взаимосвязь повреждения эндотелия с активностью кожного и суставного синдрома у больных псориатическим артритом // Вестник современной клинической медицины. 2010. №1. С. 14а-16.

⁵Ernste F.C., Sánchez-Menéndez M., Wilton K. M., et al. Cardiovascular Risk Profile at the Onset of Psoriatic Arthritis: a Population-based, Cohort Study // Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. №7. P. 1015–1021.

⁶Heslinga S.C., Van den Oever I.A., Van Sijl A.M., et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation // BMC Musculoskelet Disord. 2015. №16. P. 80.

Сердечно-сосудистый риск у пациентов со спондилоартритами

- Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с АС может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых событий (ССС) за счет уменьшения активности системного воспаления¹.
- Имеются исследования, демонстрирующие отсутствие влияния базисной терапии ревматических заболеваний (в том числе, ПсА) на риск повторных кардиоваскулярных событий².
- Применение ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (иФНО α) снижает риск ССС за счет их противовоспалительной активности^{1,3,4} и может замедлять атерогенез, улучшать липидный профиль, уменьшать толщину интима-медиа (ТИМ) и артериальную ригидность^{3,5,6}.
- Оптимальные шкалы для оценки риска ССС у пациентов со СпА еще не разработаны^{5,7}.

¹Tsai W.C., Ou T.T., Yen J.H., et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study // PLoS One. 2015. №5. e0126347.

²Sparks J.A., Lesperance T., Accortt N.A., et al. Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Psoriasis: Patterns of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment // Arthritis Care Res (Hoboken). 2019. №4. P. 512–520.

³Braun J., Krüger K., Manger B., et al. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions // Dtsch Arztebl Int. 2017. №12. P. 197-203.

⁴Lucke M., Messner W., Kim E.S.H., et al. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis // Arthritis Res Ther. 2016. №18. P. 178.

⁵Tournadre A., Mathieu S., Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations // Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016. №5. P. 180-191.

⁶Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases // Front Immunol. 2017. №8. P. 1058.

⁷Ernste F.C., Sánchez-Menéndez M., Wilton K. M., et al. Cardiovascular Risk Profile at the Onset of Psoriatic Arthritis: a Population-based, Cohort Study // Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. №7. P. 1015–1021.

Цель работы

Изучить встречаемость факторов сердечно-сосудистого риска и особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерные биологические препараты.

Критерии включения

- возраст старше 18 лет;
- информированное согласие больного на участие в исследовании;
- наличие анкилозирующего спондилита, отвечающего модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984);
- наличие псориатического артрита, отвечающего критериями CASPAR (2006).

Критерии исключения

- наличие манифестных заболеваний сердечно-сосудистой системы, кроме контролируемой артериальной гипертензии 1-2 ст. и легких форм дисплазии соединительной ткани (например, пролапсы клапанов 1-2 ст., ложные хорды в полости левого желудочка);
- тяжелая артериальная гипертензия (АГ III ст.);
- наличие ВИЧ, гепатита В, С, сепсиса, инфекционного эндокардита, туберкулеза;
- иные хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.);
- лимфопролиферативные заболевания;
- беременность;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин.

Методы исследования

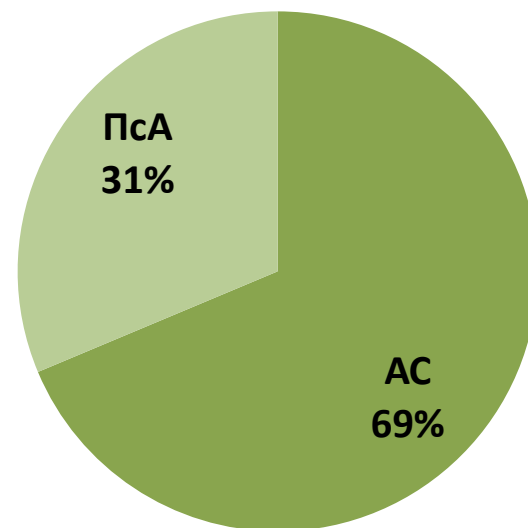
- Общеклиническое обследование, расчет индекса массы тела (ИМТ), определение индексов активности заболевания ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), и оценка выраженности функциональных нарушений по индексам BASFI (Bath AS Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), расчет риска ССС с помощью QRISK3.
- Общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).
- Биохимический анализ крови (общий холестерин, С-реактивный белок высокочувствительным методом (ВЧ-СРБ)), определение фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в сыворотке крови.
- Дуплексное исследование сонных артерий.
- Для оценки эндотелиальной дисфункции: определение параметров жесткости сосудистой стенки с применением метода артериографии (артериограф Тензиоклиник 5-01) и исследование эндотелиально-зависимой вазодилатации с применением метода ангиосканирования на аппарате «Ангиоскан».

В исследование включено 83 пациента со СпА

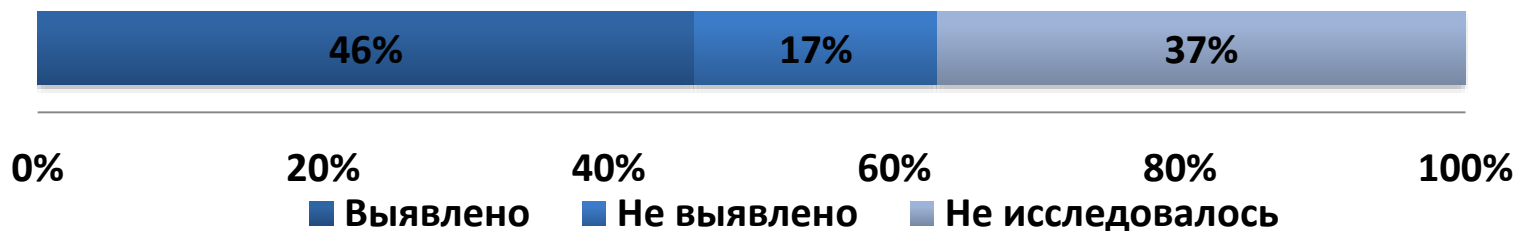
Структура обследованных пациентов по полу



Структура обследованных пациентов по нозологии



Носительство HLA-B27 у пациентов со СпА

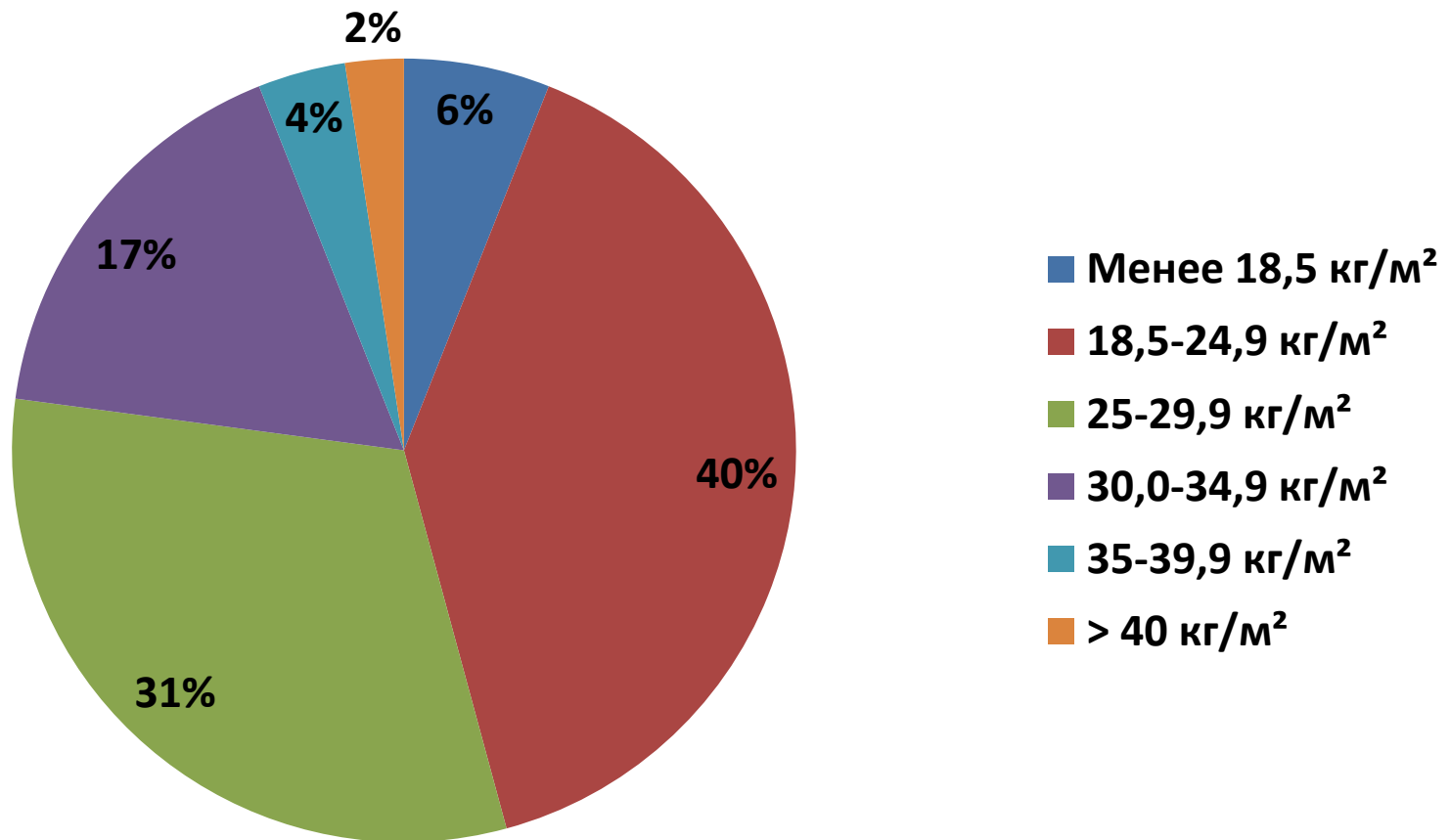


Характеристика пациентов со СпА и лиц группы сравнения

Характеристика	Пациенты со СпА, n=83	Группа сравнения, n=30	p
Возраст, лет	39,8±9,4	40,3±7,8	0,8
Возраст дебюта заболевания, лет	23,0 [17;30]		
ИМТ, кг/м ²	26,3±5,8	23,8±3,0	0,03
BASFI	5,2±2,5		
BASMI	3,0 [1,0;5,8]		
BASDAI	5,6±2,2		
ASDAS	3,4±1,0		
СОЭ, мм/ч	12 [7,8;20]		
ВЧ-СРБ, мг/л	9,2 [3,7;21]		
ФНОα, пг/мл, n=30	3,8 [3,2;5,2]		
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,0	4,5 [4,2;4,8]	0,04
QRISK3	2,7 [0,9;6,7]	1,0 [0,4;1,9]	0,002

Примечание: Красным шрифтом отмечено значение p<0,05.

Индекс массы тела у пациентов со СПА

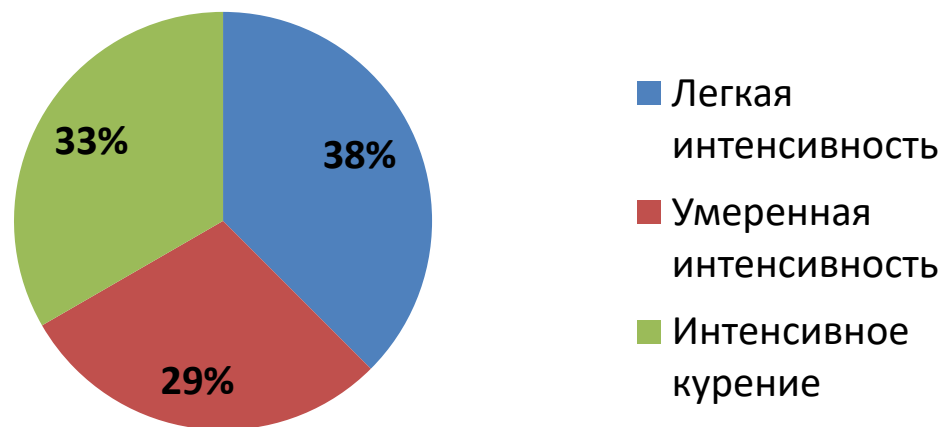


Статус курения у пациентов со СпА

Статус курения у пациентов со СпА



Интенсивность курения пациентов со СпА



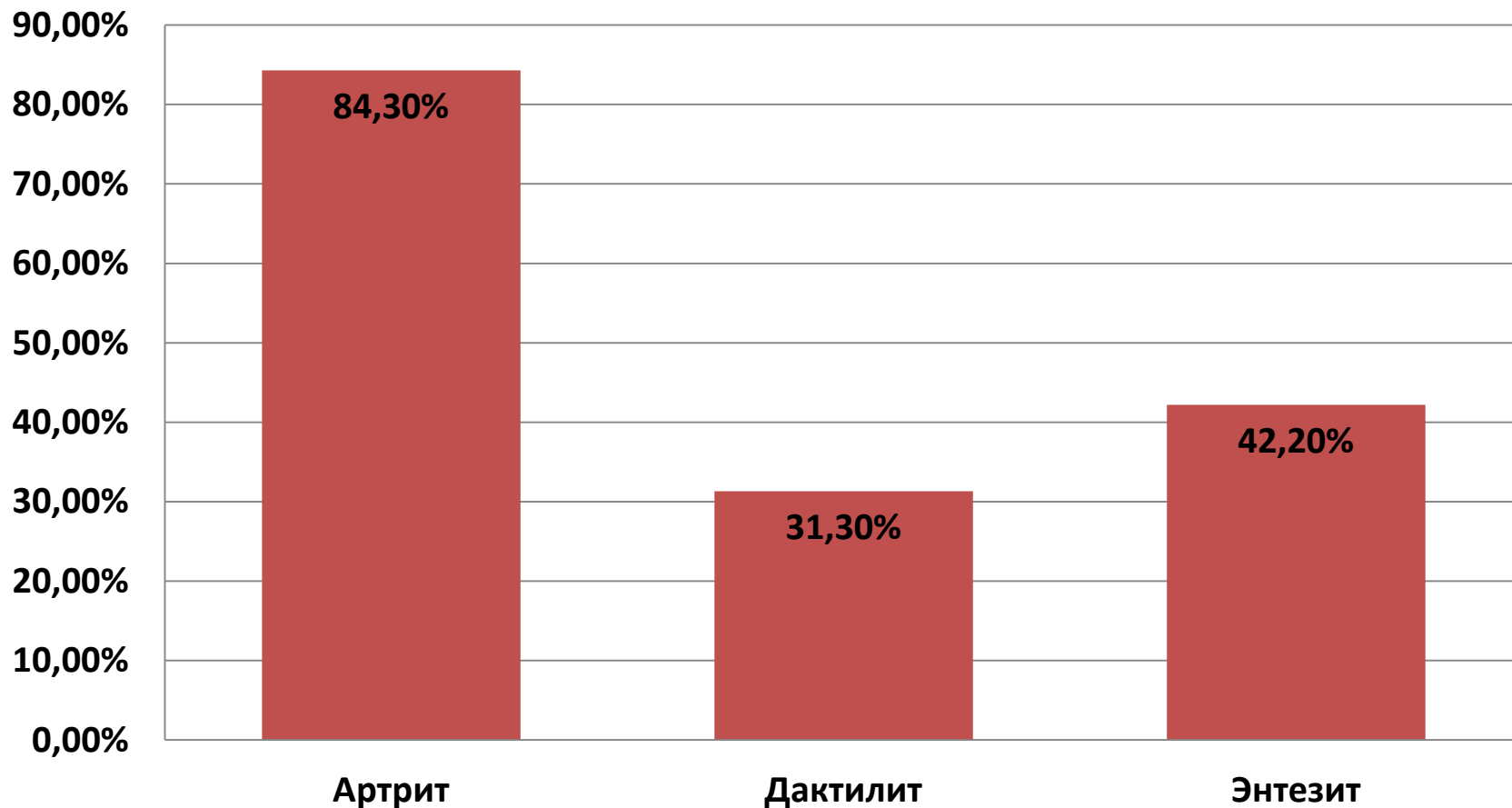
В группе сравнения курили 6 (20,0%) человек, все курящие – мужчины.

Артериальная гипертензия у пациентов со СпА

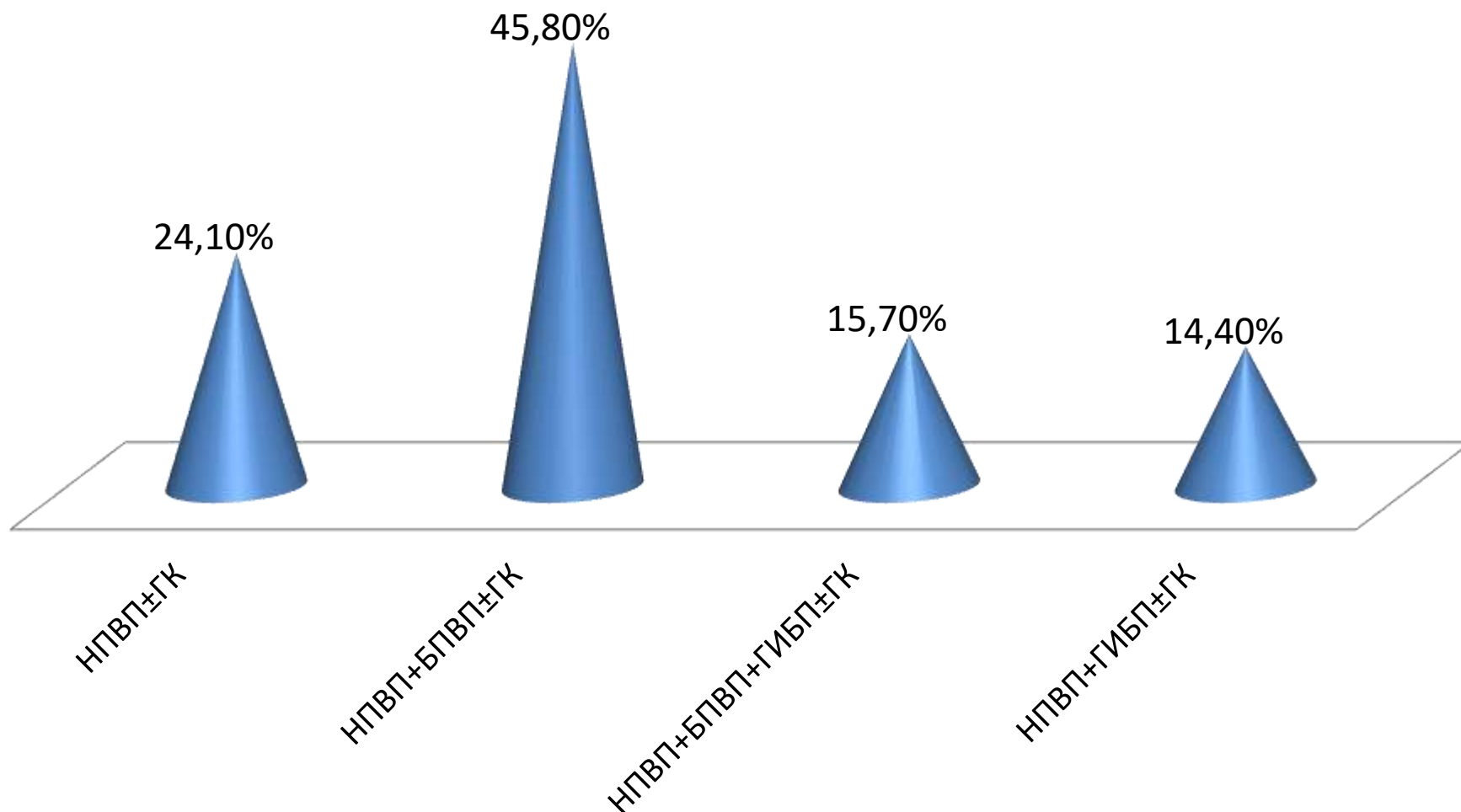


У лиц группы сравнения артериальная гипертензия не зафиксирована.

Внеаксиальные проявления у пациентов со СПА в настоящее время или в анамнезе



Схемы базисной терапии пациентов со СпА



Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Характеристика пациентов со СпА, получающих различную терапию

Характеристика	НПВП±ГК, n=20	НПВП+БПВП ±ГК, n=38	НПВП+БПВП+ ГИБП±ГК, n=13	НПВП+ГИБП ±ГК, n=12	p	p2-4
Возраст, лет	39,5±8,5	40,6±10,0	38,6±9,4	39,3±9,7	0,9	
Пол, абс. (%)						
Мужчины	13 (65,0)	24 (63,2)	7 (53,8)	9 (75,0)		
Женщины	7 (35,0)	14 (36,8)	6 (46,2)	3 (25,0)		
Диагноз, абс. (%)						
АС	11(55,0)	27 (71,1)	10 (76,9)	9 (75,0)		
ПсА	9 (45,0)	11 (28,9)	3 (23,1)	3 (25,0)		
Носительство HLA-B27, абс. (%)						
Да	6 (30,0)	23 (60,5)	6 (46,1)	3 (25,0)		
Нет	4 (20,0)	6 (15,8)	3 (23,1)	1 (8,3)		
Неизвестно	10 (50,0)	9 (23,7)	4 (30,8)	8 (66,7)		
Возраст дебюта заболевания, лет	24,9±10,1	25,0 [20,0;31,0]	21,3±8,2	17,0 [13,5;23,5]	0,05	0,01
BASMI	2,0 [1,0;3,0]	3,0 [1,0;4,5]	3,5±2,6	4,8±2,8	0,1	
BASDAI	6,0±2,0	5,7±2,0	5,2±3,0	5,1±2,6	0,6	
ASDAS	3,6±0,8	3,5±1,0	3,2±2,6	3,4±1,0	0,7	
СОЭ, мм/ч	11,5 [7,0;19,5]	12,0 [8,0;20,0]	13,7±9,4	11,0 [7,0;20,0]	0,99	
ВЧ-СРБ, мг/л	11,5 [3,2;23,5]	13,0 [3,9;23,0]	6,8 [2,6;13,0]	8,6 [5,8;12,4]	0,7	
ФНОα, пг/мл n=3, n=16, n=8, n=3 соответственно	3,2 [2,8;3,6]	3,5±1,0	5,1 [3,5;8,2]	19,9 [15,7;90,6]	0,01	

Примечание: Жирным шрифтом отмечено значение $p < 0,05$.

При наличии тенденции к различию ($p < 0,1$) проводилось попарное сравнение показателей по группам (p2-4).

Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со СпА, получающих различную терапию

Характеристика	НПВП±ГК, n=20	НПВП+БПВП±ГК, n=38	НПВП+БПВП+ГИБП±ГК, n=13	НПВП+ГИБП±ГК, n=12	p
ИМТ, кг/м²	27,0 [23,9;32,1]#	26,1±4,7 #	24,5±6,1	24,6±5,0	0,3
Курение, абс. (%)					
Да	5 (25,0)	11 (29,0)	2 (15,4)	6 (50,0)	
Нет	10 (50,0)	23 (60,5)	9 (69,2)	3 (25,0)	
В анамнезе	5 (25,0)	4 (10,5)	2 (15,4)	3 (25,0)	
Отягощенная наследственность по ранней ИБС, абс. (%)					
Да	5 (25,0)	7 (18,4)	7 (53,8)	0 (0,0)	
Нет	9 (45,0)	24 (63,2)	4 (30,8)	10 (83,3)	
Неизвестно	6 (30,0)	7 (18,4)	2 (15,4)	2 (16,7)	
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±0,9 #	4,9 [4,2;5,2]	4,9±1,0	4,6±0,8	0,4
Артериальная гипертензия, абс. %					
Да	11 (55,0)	10 (26,3)	4 (30,8)	6 (50,0)	
Нет	9 (45,0)	28 (73,7)	9 (69,2)	6 (50,0)	
QRISK3	3,6 [0,8;8,1]#	2,7 [0,9;6,5] #	1,7 [0,9;4,7]	4,2±3,6 #	0,98

Примечание: # - p<0,05 при сравнении данных обследованных пациентов и показателей лиц группы сравнения.

У пациентов со СпА выявлена высокая частота встречаемости таких факторов риска ССС, как курение, высокий ИМТ, гиперхолестеринемия и АГ.

Пациенты со СпА имеют более высокий сердечно-сосудистый риск.

У пациентов, получающих ГИБП в сочетании с БПВП и НПВП, и у лиц группы сравнения ССС риск значительно не различался.

Взаимосвязи между факторами сердечно-сосудистого риска, параметрами жесткости сосудистой стенки и значением ТИМ у пациентов со СпА

	R	p
Возраст	0,499*	0,000003
ИМТ	0,256*	0,04
САД	0,023	0,9
ДАД	0,139	0,3
Общий холестерин	0,387*	0,001
AixAo	0,270*	0,04
AixBr	0,270*	0,04
СПВА	0,137	0,3
SBPao	0,058	0,7
RI	0,210	0,1
SI	0,070	0,6
Индекс окклюзии	-0,198	0,1
QRISK3	0,447*	0,00008

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД- диастолическое артериальное давление, AixAo и AixBr – индекс аугментации аортальный и в плечевой артерии, СПВА – скорость пульсовой волны в аорте, SBPao – центральное артериальное давление в аорте, RI – индекс отражения, SI – индекс ригидности. Жирным шрифтом отмечено значение $p < 0,05$.

Медиана средней ТИМ составила 0,73 [0,6;0,9] мм у пациентов со СпА и 0,6 [0,5;0,7] у лиц группы сравнения ($p=0,003$).

ТИМ у пациентов со СпА связана с возрастом, величиной ИМТ, уровнем общего холестерина и непосредственно с риском ССС.

Показатели жесткости сосудистой стенки, бессимптомный атеросклероз и уровень АД у пациентов со СПА

	НПВП±ГК, n=19	НПВП+БПВП±ГК, n=34	НПВП+БПВП+ГИБП±ГК, n=13	НПВП+ГИБП±ГК, n=8	p	p1-3
САД, мм рт. ст.	136,7±16,5 #	128,0 [122,0;137,0]	121,5±13,2	129,5±18,0	0,06	0,01
ДАД, мм рт. ст.	74,0 [69,0;87,0]	74,0±12,6	70,4±8,7	74,1±13,2	0,3	
ЧСС, уд/мин.	69,5±12,0 #	72,3±12,2	79,0±11,2	76,0±9,6	0,2	
Среднее АД, мм рт. ст.	97,9±12,4 #	92,0 [84,0;100,0]	87,6±10,0	92,5±14,8	0,1	
Пульсовое АД, мм рт. ст.	58,0±10,0 #	56,4±8,8 #	51,1±6,9	55,4±6,4	0,2	
AixAo, %	19,3±9,4	14,8 [9,8;23,6]	15,7 [10,3;19,1]	14,8±9,3	0,8	
AixBr, %	-36,2±18,6	-45,0 [-55,0;-27,8]	-43,4[-53,9;-6,7]	-45,1±18,3	0,8	
СПВА, м/с	7,5 [6,8;8,5]	7,7 [6,8;8,6]	7,8 [6,9;8,3]	7,3±1,1	0,6	
SBPao, мм рт. ст.	127,5±15,7 #	117,0 [112,0;131,0] #	111,1±12,2	118,1±19,5	0,06	0,006
RI, %	62,1±12,7	56,2±17,5	60,1±16,2	55,5±17,3	0,6	
SI, м/с	8,5±2,0	8,5±1,8	8,9±1,1	8,7±2,5	0,9	
Индекс окклюзии	1,7±0,7	1,4 [1,2;1,7] #	1,3±0,6 #	1,5 [1,2;1,9]	0,7	
Дуплексное исследование сонных артерий	n =19	n =31	n =10	n =8		
Средняя ТИМ, мм	0,7±0,2 #	0,8 [0,7;0,8] #	0,7 [0,65;0,9] #	0,8±0,3	0,9	
Атеросклеротические бляшки, абс. (%)						
Есть	3 (15,8)	8 (25,8)	2 (20,0)	3 (37,5)		
Нет	16 (84,2)	23 (74,2)	8 (80,0)	5 (62,5)		

Примечание: # - p<0,05 при сравнении данных обследованных пациентов и показателей лиц группы сравнения. Жирным шрифтом отмечено значение p<0,05. При наличии тенденции к различию (p<0,1) проводилось попарное сравнение показателей по группам (p1-3).

Значимые взаимосвязи функциональных индексов SpA с параметрами АД и жесткости сосудистой стенки

	ДАД	AixAo	AixBr	СПВА	SBPaо	RI	SI	QRISK3
BASMI	R=0,237, p=0,05	R=0,166, p=0,2	R=0,166, p=0,2	R=0,087, p=0,5	R=0,216, p=0,08	R=0,212, p=0,09	R=0,396, p=0,001	R=0,307, p=0,006
BASFI	R=0,278, p=0,02	R=0,400, p=0,001	R=0,400, p=0,001	R=0,320, p=0,007	R=0,291, p=0,01	R=0,281, p=0,020	R=0,366, p=0,002	R=0,366, p=0,001

Значимые взаимосвязи кардиоваскулярного риска QRISK3 с параметрами АД и жесткости сосудистой стенки

	САД	ДАД	AixAo	AixBr	СПВА	SBPaо	Индекс окклюзии
QRISK3	R=0,389, p=0,001	R=0,554, p<0,001	R=0,240, p=0,04	R=0,239, p=0,04	R=0,562, p<0,001	R=0,454, p<0,001	R=-0,347, p=0,004

Примечание: Жирным шрифтом отмечено значение $p < 0,05$.

Отмечено увеличение с возрастом значений индекса BASDAI ($R=0,265$, $p=0,015$), СПВА ($R=0,462$, $p < 0,001$), уровня ДАД ($R=0,336$, $p=0,004$), индексов аугментации ($R=0,439$, $p < 0,001$), SBPaо ($R=0,235$, $p=0,047$).

Выявлены связи между:

- СОЭ и RI ($R=-0,284$, $p=0,018$);
- индексом BASDI и уровнем общего холестерина ($R=0,228$, $p=0,043$);
- возрастом в дебюте заболевания и индексами аугментации ($R=0,255$, $p=0,03$), индексом окклюзии ($R=-0,292$, $p=0,015$);
- ИМТ и уровнем САД ($R=0,414$, $p < 0,001$), ДАД ($R=0,512$, $p < 0,001$);
- СПВА и возрастом пациента при дебюте заболевания ($R=0,261$, $p=0,027$), BASFI ($R=0,320$, $p=0,007$), уровнем общего холестерина ($R=0,328$, $p=0,006$), ИМТ ($R=0,415$, $p < 0,001$), уровнями САД ($R=0,390$, $p=0,001$) и ДАД ($R=0,468$, $p < 0,001$).

У пациентов, получающих только НПВП, отмечено более высокое значение SBPaо.

Пациенты, получавшие ГИБП и НПВП, имеют сопоставимые с лицами группы сравнения показатели центральной гемодинамики и жесткости сосудистой стенки.

Заключение

- У пациентов со СпА часто встречаются традиционные факторы риска ССС.
- Следует оценивать имеющиеся у пациента традиционные факторы сердечно-сосудистого риска во взаимосвязи с активностью заболевания.
- Для достижения низкой активности заболевания пациенты со СпА получают различные комбинации лекарственных средств.
- С увеличением количества принимаемых препаратов становится сложнее рассчитать соотношение их возможного вреда и пользы.
- У пациентов, получающих комбинированную терапию НПВП, БПВП и ГИБП, сердечно-сосудистый риск соответствует риску у лиц группы сравнения. Добавление в схему терапии ГИБП не усугубляет риск ССС и не влияет на жесткость сосудистой стенки.

Спасибо за внимание!

