



Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом

Е.В. Герасимова^{✉1}, Т.В. Попкова¹, Д.А. Герасимова², С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Ли́ла^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить сердечно-сосудистый риск (ССР) и проанализировать его связь с выявлением раннего атеросклеротического поражения сонных артерий у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 109 пациентов с РА в возрасте от 45 до 60 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Медиана возраста составила 52 [48; 54] года, продолжительности РА – 120 [36; 204] мес; DAS28 – 4,7 [3,5; 5,6] балла. Пациентам определен суммарный ССР по шкалам mSCORE, Reynolds Risk Score (RRS), ASSIGN, QRISK3, ERS-RA, и выполнена ультразвуковая доплерография сонных артерий.

Результаты. По результатам расчета ССР по шкалам mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA высокий риск обнаружен у 5, 5, 14, 6 и 38% больных соответственно. У 30% больных выявлены атеросклеротические бляшки сонных артерий. Продемонстрирована связь толщины комплекса интима–медиа (КИМ) сонных артерий со всеми калькуляторами ССР, а также с возрастом, показателями систолического и диастолического артериального давления, уровнями холестерина, скорости оседания эритроцитов, интерлейкина-6. Чувствительность и специфичность алгоритмов ССР в прогнозировании атеросклеротического поражения артерий составили для mSCORE 73 и 67%, для RRS – 64 и 63%, для ASSIGN – 64 и 56%, для QRISK3 – 73 и 49% соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях, для ERS-RA – 67 и 50%, $p = 0,06$.

Заключение. Калькуляторы mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 в равной степени прогнозируют атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных РА. Оптимальное соотношение специфичности и чувствительности показано для шкалы mSCORE. Стратификация риска ССЗ у больных РА должна включать оценку толщины КИМ сонных артерий. Для идентификации риска развития ССЗ у больных РА наиболее информативными являются вычисление mSCORE и определение толщины КИМ сонных артерий.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, шкала SCORE, шкала риска Рейнольдса, шкала ASSIGN, алгоритм QRISK3, шкала ERS-RA

Для цитирования: Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Герасимова Д.А., Глухова С.И., Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 561–567. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200787

ORIGINAL ARTICLE

Application of cardiovascular risk scales to identify carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

Elena V. Gerasimova^{✉1}, Tatiana V. Popkova¹, Daria A. Gerasimova², Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Aleksander M. Lila^{1,3}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the cardiovascular risk (CVR) and analyze its relationship with detection of early carotid artery atherosclerotic lesion in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. One hundred and nine RA patients aged 45 to 60 without established cardiovascular diseases (CVD) were included in the study. The median age was 52 [48; 54] years, duration of RA was 120 [36; 204] months, DAS28 was 4.7 [3.5; 5.6] points. CVD risk was calculated with mSCORE, Reynolds Risk Score (RRS), ASSIGN, QRISK3, ERS-RA scales and Carotid Artery Doppler Ultrasound Exam was performed for all patients.

Results. High risk was found in 5, 5, 14, 6, and 38% of patients according to mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA scales, respectively. Atherosclerotic plaques of carotid arteries were found in 30% of patients. It was found that carotid intima-media thickness is correlated to all CVR calculators, age, systolic and diastolic blood pressure, cholesterol, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-6 levels. The sensitivity and specificity of the CVR algorithms in prognostication of atherosclerotic carotid artery lesions were 73 and 67% for mSCORE, 64 and 63% for RRS, 64 and 56% for ASSIGN, 73 and 49% for QRISK3, respectively, $p < 0.05$ in all cases, 67 and 50% for ERS-RA, $p = 0.06$.

Conclusion. RRS, mSCORE, ASSIGN, QRISK3 calculators equally predict atherosclerotic carotid artery damage in RA patients. The optimal ratio of specificity and sensitivity is shown for the mSCORE scale. Stratification of CVR in RA patients should include assessment of the carotid intima-media thickness. To identify CVR in RA patients, the most informative methods are mSCORE calculation and carotid intima-media thickness determination.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, SCORE, Reynolds Risk Score, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA

For citation: Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, Glukhova SI, Nasonov EL, Lila AM. Application of cardiovascular risk scales to identify carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 561–567.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200787

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Герасимова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(499)109-29-10; e-mail: gerasimovaev@list.ru; ORCID: 0000-0001-5815-561X

✉ Elena V. Gerasimova. E-mail: gerasimovaev@list.ru; ORCID: 0000-0001-5815-561X

Ревматоидный артрит (РА) – распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов, которым страдают до 0,5–2% населения [1]. Коморбидность оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз РА [2, 3], а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными и социально значимыми сопутствующими заболеваниями [4, 5] и основной причиной преждевременной летальности при РА [6, 7].

Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), такие как курение, сахарный диабет (СД), гипертония, дислипидемия и ожирение, оказывают значимое влияние на развитие ССЗ у пациентов с РА [8]. Однако помимо традиционных кардиоваскулярных факторов риска (ФР) важное место занимают РА-ассоциированные (нетрадиционные) ФР: активность РА, длительность РА, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [9].

К основным традиционным шкалам риска ССЗ относят: Framingham Risk Score [10], Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) [11], Reynolds Risk Score (RRS) [12] и Алгоритм, разработанный Американским колледжем кардиологов/Американской кардиологической ассоциацией в 2013 г. (ACC/AHA 2013) [13].

Шкала SCORE [11] разработана на основе крупных европейских когортных исследований. Эта модель оценивает 10-летний риск первого фатального события, связанного с атеросклерозом (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, аневризма аорты), и рассчитывается с учетом возраста, пола, привычек курения, общего холестерина (ОХС) и систолического артериального давления пациента. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) для прогнозирования ССР для пациентов с РА следует использовать модифицированный индекс SCORE (mSCORE), который рассчитывается посредством умножения SCORE на коэффициент 1,5.

Шкала RRS [12] оценивает 10-летний суммарный риск развития ССЗ (ИМ, инсульт, аневризма аорты), а также риск смерти от ССЗ. При расчете данной шкалы учитываются такие ФР, какотягощенная наследственность по сердечно-сосудистым осложнениям, а также высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), что в конечном итоге улучшает качество прогнозирования суммарного ССР по сравнению с расчетом по шкалам Framingham Risk Score и SCORE [14].

Указанные шкалы протестированы на пациентах с РА, и все они показали недостаточную прогностическую ценность, приводящую к недооценке кардиоваскулярного риска у этой категории больных [15, 16].

Стратификация пациентов с РА в соответствии с риском ССЗ до сих пор остается сложной проблемой, особенно в случаях с низким или промежуточным ССР. Продолжается поиск эффективных инструментов стратификации риска ССЗ, специфичных для пациентов с РА [16, 17]. Разработаны три шкалы (ASSIGN, QRISK3, ERS-RA), при расчете которых учитывается само заболевание – РА.

Шкала риска Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment (ASSIGN) [18], разработанная на основе репрезентативной базы данных в Шотландии, также оценивает 10-летний ССР, включая смерть от ССЗ, или диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярную болезнь при выписке из больницы, или вмешательство на коронарной артерии. Помимо учета традиционных ФР система оценки ASSIGN включает индекс социального статуса, с помощью которого могут учитываться социальные градиенты болезни.

Шкала риска QRISK (алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) [19, 20] разработана на основании данных общемединской практики в Великобритании и оценивает 10-летний риск ССЗ, включая ИМ, ИБС, инсульт. Оцениваемыми ФР стали возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление (САД), соотношение холестерина (ХС) к ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), курение, индекс массы тела (ИМТ), семейный анамнез ИБС, социальный статус и терапия антигипертензивными средствами. Проверка валидности шкалы проводилась в той же популяции, на которой шкала разработана, что является основным недостатком данной шкалы. Калькулятор QRISK3 в отличие от предыдущих шкал QRISK и QRISK2 рассматривает РА как отдельный ФР ССЗ и включает в себя больше ФР развития ССЗ (хроническое заболевание почек, мигрень, прием глюкокортикоидов – ГК, системная красная волчанка, тяжелые психические заболевания, эректильная дисфункция и т.д.) [21].

Калькулятор расширенной оценки ССР при РА Expanded Risk Score in RA (ERS-RA) [22] рассчитан в 2015 г. с использованием данных из реестра Консорциума исследователей ревматологии Северной Америки (CORRONA). Особенностью калькулятора ERS-RA является включение в оценку риска ССЗ таких специфических для РА характеристик, как длительность, активность РА, функциональная недостаточность, прием ГК. Ранее показано, что учет

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, зав. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5793-4689

Герасимова Дарья Александровна – мл. науч. сотр. фак-та фарм-экономики, Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4958-0400

Глухова Светлана Ивановна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Tatiana V. Popkova. ORCID: 0000-0001-5793-4689

Daria A. Gerasimova. ORCID: 0000-0002-4958-0400

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

РА-ассоциированных (нетрадиционных) ФР может вносить значительный вклад в улучшение качества прогнозирования сердечно-сосудистых событий при РА [22]. Основные параметры, входящие в шкалы, суммированы в **табл. 1**.

Для прогнозирования повышенного риска ССЗ наряду со шкалами применяется ультразвуковая оценка толщины комплекса интима–медиа (КИМ) сонной артерии, что является безопасным, неинвазивным и экономичным методом раннего выявления атеросклероза [23]. Считается, что атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий являются суррогатным маркером ИБС и используются для превентивной оценки риска ССЗ [23, 24]. А внедрение толщины КИМ в интегрированные показатели кардиоваскулярного риска значительно улучшает стратификацию ССР по сравнению с традиционными калькуляторами у пациентов без РА [24, 25].

Определение наиболее точной шкалы риска ССЗ, прогнозирующей атеросклеротическое поражение сонных артерий, поможет более качественно выявлять пациентов с высоким ССР на основе оценки традиционных и нетрадиционных кардиоваскулярных ФР при РА.

Цель исследования – оценить ССР и проанализировать его связь с выявлением раннего атеросклеротического поражения сонных артерий у больных РА.

Таблица 1. Характеристики основных калькуляторов ССР

Table 1. Characteristics of main cardiovascular risk (CVR) calculators

Характеристика калькуляторов	SCORE	RRS	ASSIGN	QRISK3	ERS-RA
Возраст, лет	40–70	45–80	30–74	25–84	20–80
Пол/ курение	+	+	+	+	+
Семейный анамнез ССО		+	+	+	
САД, мм рт. ст.	+	+	+	+	
Гипотензивная терапия				+	+
ХС	+	+	+		+
ХС ЛПВП		+	+		
ОХС/ЛПВП				+	
ИМТ				+	
СРБ, мг/л		+			
Этническая принадлежность				+	
Низкий социально-экономический статус			+	+	
СД				+	+
Активность, продолжительность РА/mHAQ/ГК					+

Материалы и методы

В исследование включены 109 пациентов с РА (91 женщина и 18 мужчин) в возрасте от 45 до 60 лет, не имеющих ССЗ. Диагноз РА установлен согласно критериям Американской коллегии ревматологов/EULAR 2010 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались лица, имеющие ИБС, ИМ, инсульт, хроническую сердечную недостаточность, СД, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточность), с уровнем ХС крови ≥ 8 ммоль/л и АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.

Большинство (86%) пациентов – женского пола, медиана возраста составила 52 [48; 54] года, продолжительность РА – 120 [36; 204] мес. Ранняя стадия РА зафиксирована у 12 (11%), развернутая – у 75 (69%), поздняя – у 22 (20%) больных. Большинство (69) больных имели умеренную активность заболевания: DAS28 – 4,7 [3,5; 5,6] балла, CDAI 21 [14; 29] балла, Health Assessment Questionnaire (HAQ) 1,25 [0,875; 1,75]; 82% больных серопозитивны по РФ, 71% – по АЦЦП.

При включении в исследование 54% больных получали метотрексат (медиана дозы 20 [15; 27] мг/нед), 12% – лефлуномид (20 мг/сут), 12% – сульфасалазин (2000 мг/сут), 40% – ГК (медиана дозы 4 [2; 8] мг/сут), 44% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). На момент включения в исследование пациентам не проводилась терапия генно-инженерными биологическими препаратами и статинами. Общая характеристика пациентов с РА представлена в **табл. 2**.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ. Для расчета суммарного ССР использованы шкалы SCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA, прогнозирующие 10-летний риск развития ССЗ и кардиоваскулярной летальности. При расчете по шкале SCORE использовалась поправка ($\times 1,5$), рекомендованная EULAR для больных РА.

Таблица 2. Характеристика больных РА

Table 2. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA)

Показатель	Пациенты (n=109)
Возраст, годы	52 [48; 54]
Пол, ж/м, n (%)	91 (86)/18 (14)
Длительность заболевания, мес	120 [36; 204]
Стадия:	
• ранняя, n (%)	12 (11)
• развернутая, n (%)	75 (69)
• поздняя, n (%)	22 (20)
Внесуставные проявления, n (%)	49 (45)
DAS28, баллы	4,7 [3,5; 5,6]
РФ+, %	82
АЦЦП+, %	71
СDAI, баллы	21 [14; 29]
HAQ	1,25 [0,875; 1,75]
Терапия БПВП, %	78
Метотрексат, %	54
Лефлуномид, %	12
Сульфасалазин, %	12
Прием ГК, %	40
Прием НПВП, %	44

Исследование сонных артерий проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сонных артерий оценивали по обнаружению АСБ – локальному увеличению толщины КИМ $\geq 1,2$ мм.

Концентрации ХС, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС-ТГ}/5 - \text{ХС ЛПВП}$; индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $\text{ИА (y.e.)} = (\text{ОХС-ЛПВП})/\text{ЛПВП}$. Уровень СРБ, IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Концентрацию АЦЩП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы AxisShield (Великобритания).

Концентрацию интерлейкина (ИЛ)-6 в сыворотке крови измеряли при мультиплексном анализе с помощью технологии ХМАР на анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12 и SPSS 14.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (*Me* [25; 75-й перцентили]). Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий χ^2 . При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения прогностической ценности оптимального порогового уровня показателя применяли ROC-анализ, для анализа связи между несколькими независимыми и зависимой переменной – метод логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У больных РА, не имеющих ССЗ, выявлена высокая частота традиционных ФР: АГ зарегистрирована у 79 (73%), дислипидемия – у 74 (68%) больных, избыточная масса тела – у 58 (53%), отягощенная наследственность по ССЗ – у 47 (43%) и курение – у 42 (39%) пациентов (рис. 1). У 60% пациентов с РА наблюдалось сочетание трех, у 25% – двух традиционных ФР.

По шкале mSCORE высокий риск развития ССО ($\text{mSCORE} \geq 5$ до 10%) выявлен у 5 (5%) пациентов, умеренный (≥ 1 до 5%) – у 60 (55%), низкий (< 1) – у 44 (40%) больных.

Оценка суммарного риска развития ССО по шкале RRS продемонстрировала наличие высокого риска ($\text{RRS} \geq 20\%$) у 5 (5%) пациентов с РА, умеренного (≥ 5 до 20%) – у 44 (40%), низкого ($< 5\%$) – у 60 (55%) больных РА.

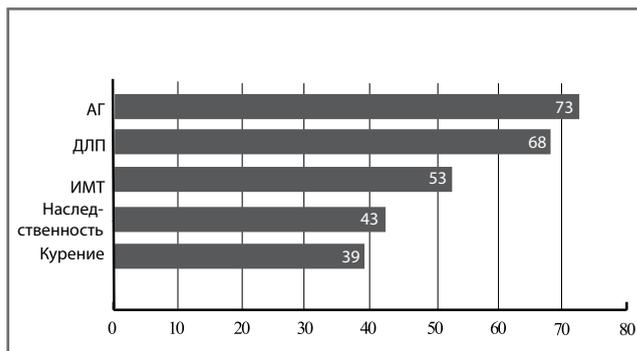


Рис. 1. Частота традиционных ФР у больных РА.
Fig. 1. Frequency of conventional RF in RA patients.

Таблица 3. Сравнительная оценка ССР у пациентов РА по шкалам, n (%)

Table 3. Comparative assessment of CVR in patients with RA by scales, n (%)

	mSCORE	RRS	ASSIGN	QRISK3	ERS-RA
Высокий риск	5 (5)	5 (5)	15 (14)	7 (6)	41 (38)
Умеренный риск	60 (55)	44 (40)	x	x	x
Низкий риск	44 (40)	60 (55)	94 (86)	102 (94)	68 (62)

Примечание: x – градаций умеренного риска в данных шкалах нет.

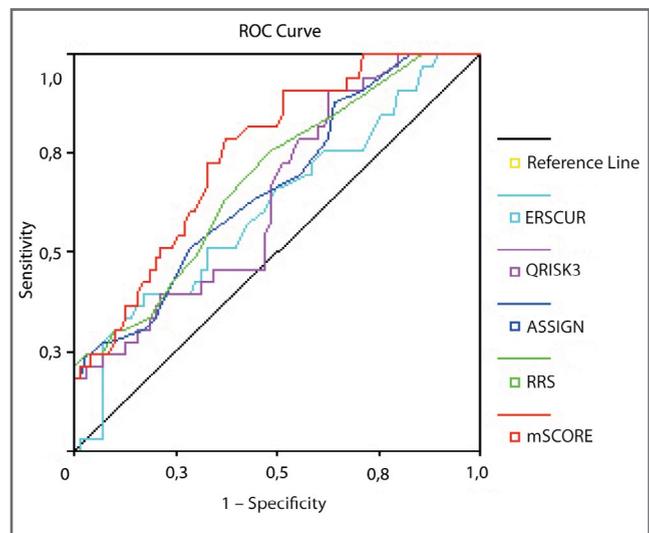


Рис. 2. ROC-кривые калькуляторов mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA.

Fig. 2. ROC curves of mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA calculators.

Риск развития ССО по шкале ASSIGN расценивали как высокий ($\text{ASSIGN} \geq 20\%$) у 15 (14%) пациентов, низкий ($< 20\%$) – у 94 (86%) пациентов с РА.

По шкале QRISK3 высокий риск развития ССО ($\text{QRISK3} \geq 20\%$) выявлен у 7 (6%) пациентов, низкий ($< 20\%$) – у 102 (94%) пациентов с РА.

Риск развития ССО по шкале ERS-RA оценен как высокий ($\text{ERS-RA} \geq 7,5\%$) у 41 (38%) пациента, низкий ($< 7,5\%$) – у 68 (62%) пациентов с РА. Распределение больных РА по степени риска каждой шкалы представлено в табл. 3.

При проведении ультразвуковой доплерографии сонных артерий АСБ выявлены у 33 (30%) из 103 больных. АСБ сонных артерий определялись чаще у мужчин (48%) по сравнению с женщинами (28%, $p = 0,049$), с одинаковой частотой у пациентов с различными стадиями и активностью РА.

Обнаружена корреляция значений толщины КИМ со всеми калькуляторами ССР mSCORE ($R = 0,50$), RRS ($R = 0,40$), ASSIGN ($R = 0,40$), QRISK3 ($R = 0,36$), ERS-RA ($R = 0,26$), $p < 0,05$ во всех случаях, а также с возрастом ($R = 0,41$; $p = 0,04$), уровнем ОХС ($R = 0,23$; $p = 0,01$), САД ($R = 0,26$; $p = 0,02$), диастолическим артериальным давлением –

Таблица 4. ССР у больных РА с и без АСБ сонных артерий**Table 4.** CVR in RA patients with and without ASP in the carotid arteries

Шкалы ССР	АСБ есть (n=33)	АСБ нет (n=70)	p
mSCORE	2,1 [2,1; 8,6]	1,0 [0,6; 1,8]	<0,001
RRS	5 [4; 11]	3 [2; 6]	0,002
ASSIGN	14 [11; 20]	12 [8; 14]	<0,01
QRISK3	7,2 [6,5; 16,2]	6,7 [4,1; 10,4]	0,02
ERS-RA	7,4 [5,0; 15,5]	5,5 [4,2; 8,9]	0,06

Таблица 5. Чувствительность и специфичность калькуляторов mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA в прогнозировании атеросклеротического поражения сонных артерий у больных РА**Table 5.** Sensitivity and specificity of the mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA calculators in predicting atherosclerotic lesions of the carotid arteries in patients with RA

Параметр	Площадь под кривой	Доверительный интервал 95%	p	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
mSCORE	0,75	0,65–0,85	0,001	1,5	73	67
RRS	0,69	0,58–0,79	0,002	4,5	64	63
ASSIGN	0,67	0,56–0,78	0,007	12,5	64	56
QRISK3	0,64	0,53–0,75	0,02	6,7	73	49
ERS-RA	0,61	0,50–0,73	0,06	5,5	67	50

ДАД ($R=0,33$; $p=0,03$), уровнем скорости оседания эритроцитов ($R=0,26$; $p=0,04$), ИЛ-6 ($R=0,65$; $p=0,01$).

Для дальнейшего анализа пациенты разделены в зависимости от наличия АСБ сонных артерий. Первую группу составили 33 больных с АСБ сонных артерий, вторую – 77 пациентов без АСБ сонных артерий. Выявлен более высокий ССР по шкалам mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 и тенденция к его повышению по ERS-RA ($p=0,06$) у больных РА с АСБ сонных артерий по сравнению с пациентами без АСБ сонных артерий (табл. 4).

Для изученных калькуляторов риска построены ROC-кривые (рис. 2), рассчитаны их чувствительность и специфичность в прогнозировании атеросклеротического поражения сонных артерий у больных РА (табл. 5).

Обсуждение

Стратификация ССР при РА – заболевании с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – представляет серьезную проблему [26]. Шкалы ССР, одобренные для населения в целом, часто недооценивают кардиоваскулярный риск у больных РА [5, 27].

В нашей работе у больных РА без ССЗ выявлена высокая распространенность традиционных ФР. При этом высокий ССР по традиционным шкалам (mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3) обнаружен только у 5–14% больных. В то же время применение алгоритма ERS-RA позволило выявить высокий кардиоваскулярный риск у 38% пациентов с РА.

Аналогичные результаты получены в исследованиях других авторов [28, 29]. Так, F. Sacchiapaglia и соавт. [29] установили большее число больных с высоким ССР при расчете ERS-RA (46%) по сравнению с калькуляторами SCORE, RRS, QRISK3 (5–13%). Напротив, в исследовании B. Wahlin и соавт. [30] использование алгоритма ERS-RA у больных с высокой активностью РА не выявило различий с другой традиционной шкалой ACC/AHA 2013.

Примечательно, что в работе F. Sacchiapaglia и соавт. [29] через 5 лет наблюдения риск ССЗ, рассчитанный по шкалам SCORE и RRS, не изменился, по QRISK3 – увеличился независимо от активности РА в отличие от ERS-RA, расчет которой выявил значимое снижение ССР у больных с ремиссией/низкой активностью заболевания.

В исследовании прогностической ценности калькуляторов ССР (Framingham Risk Score, QRISK2, SCORE, RRS, PCE, ERS-RA и Italian Progetto CUORE score) обнаружено, что шкала ERS-RA наряду с другими шкалами недооценивает кардиоваскулярный риск при РА [27]. Стратификацию риска не улучшило включение нетрадиционных ФР, связанных с заболеванием (CDAI, mHAQ, длительность РА и доза ГК), и биомаркеров [(СРБ, IgM-РФ, АЦЦП, окисленные ЛПНП и N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP)]. Авторы предлагают вместо перекалибровки общих алгоритмов ССР уделять больше внимания разработке новых моделей и определению новых предикторов ССЗ при РА.

В связи с этим повышается роль суррогатных маркеров ССЗ, к которым в первую очередь относят атеросклеротическое поражение сонных артерий. Исследования свидетельствуют, что АСБ сонных артерий являются чувствительными предикторами сердечно-сосудистых событий и смерти в общей популяции [23, 24] и у больных РА [31, 32].

Высокая распространенность субклинического атеросклероза у пациентов с РА показана в ряде исследований [33, 34]. АСБ сонных артерий диагностированы у 21–46% [35–37], по нашим данным, – у 30% больных. Причем проявления бессимптомного атеросклероза сонных артерий выявлены у больных РА с низким ССР [35].

Зависимость показателя КИМ от традиционных факторов ССР (пол, возраст, ИМТ, уровень САД и ДАД) продемонстрирована в ряде исследований [35, 37, 38]. Выявленные нами ассоциации толщины КИМ сонных артерий с уровнями скорости оседания эритроцитов и ИЛ-6 соответствуют результатам других работ [39–41]. Хорошо изучено влияние воспалительных маркеров на активацию иммунных клеток и развитие эндотелиального повреждения, лежащего в основе атеросклеротического процесса [42, 43], выявлена экспрессия ИЛ-6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению [44].

Однако ультразвуковая доплерография сонных артерий не всегда выполнима в реальной клинической практике. В этих случаях врачи полагаются на алгоритмы риска ССЗ.

В нашем исследовании показано, что калькуляторы ССР mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 в равной степени

могут прогнозировать риск атеросклероза у больных РА. Оптимальное соотношение специфичности и чувствительности продемонстрировано для шкалы mSCORE. По данным A. Cograles и соавт. [45] для каждого увеличения ССР mSCORE на 1% вероятность наличия бляшек увеличилась в 1,22 раза.

Сравнительная оценка ERS-RA с традиционными калькуляторами ССР у пациентов с РА в нашей и других работах [46] не показала каких-либо преимуществ данной шкалы в диагностике субклинического атеросклероза сонных артерий.

Заключение

Калькуляторы mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 в равной степени прогнозируют атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных РА. Оптимальное соотношение специфичности и чувствительности показано для шкалы mSCORE. Стратификация риска ССЗ у больных РА должна включать оценку толщины КИМ сонных артерий. Для идентификации риска развития ССЗ у больных РА

наиболее информативными являются вычисление mSCORE и определение толщины КИМ сонных артерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонифицированная терапия» (номер темы 0397-2020-0002/номер государственной регистрации АААА-А20-120040190015-5), Технология стратификации сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.

Список сокращений

АСБ – атеросклеротические бляшки
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ГК – глюкокортикоиды
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КИМ – комплекс интима-медиа
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОХС – общий холестерин
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск
ФР – факторы риска
ХС – холестерин
ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment) – Оценка сердечно-сосудистого риска для создания рекомендаций и назначения профилактического лечения шотландской межвузовской группы
ERS-RA (Expanded Risk Score in RA) – расширенная оценка риска при РА
EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) – Европейская антиревматическая лига
HAQ (Health Assessment Questionnaire) – индекс оценки нарушений жизнедеятельности
mSCORE – модифицированный индекс SCORE
RRS – Шкала риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score)
SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – Систематическая оценка коронарного риска

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Ed. EL Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
2. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В., и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):283-9 [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):283-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-283-289
3. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Соврем. ревматология*. 2019;13(3):10-6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Mod Rheumatol*. 2019;13(3):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
4. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. *Rheumatol Clin*. 2019;15(2):102-8. DOI:10.1016/j.reuma.2017.06.002
5. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200726
6. Wang H, Li X, Gong G. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19658. DOI:10.1097/MD.00000000000019658
7. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):29-33. DOI:10.1016/j.jbspin.2012.02.005
8. Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331-40. DOI:10.1007/s10067-018-4113-3
9. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, et al. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48-54. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211735.5
10. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. DOI:10.1016/s0195-668x(03)00114-3
12. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9. DOI:10.1001/jama.297.6.611

13. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl.2):S49-73. DOI:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
14. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51.
15. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):668-74. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204024
16. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):420-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.03.044
17. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209775
18. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardio-vascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172-6.
19. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136.
20. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart*. 2008;94:34-9.
21. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. DOI:10.1136/bmj.j2099
22. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):1995-2003. DOI:10.1002/art.39195
23. Saba L, Jamthikar A, Gupta D, et al. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? *Int Angiol*. 2019;38(6):451-65. DOI:10.23736/s0392-9590.19.04267-6
24. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1682-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq185
25. Khanna NN, Jamthikar AD, Gupta D, et al. Performance evaluation of 10-year ultrasound image-based stroke/cardiovascular (CV) risk calculator by comparing against ten conventional CV risk calculators: a diabetic study. *Comput Biol Med*. 2019;105:125-43. DOI:10.1016/j.combiomed
26. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1743-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203911
27. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, et al. Predictive Utility of Cardiovascular Risk Prediction Algorithms in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47(6):928-38. DOI:10.3899/jrheum.190261
28. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, et al. Assessment of six cardiovascular risk calculators in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis according to the EULAR 2015/2016 recommendations for cardiovascular risk management. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1387-93. DOI:10.1007/s10067-017-3551-7
29. Cacciapaglia F, Fornaro M, Venerito V, et al. Cardiovascular risk estimation with 5 different algorithms before and after 5 years of bDMARD treatment in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2020:e13343. DOI:10.1111/eci.13343
30. Wahlin B, Innal L, Magnusson S, et al. Performance of the Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis Is Not Superior to the ACC/AHA Risk Calculator. *J Rheumatol*. 2019;46(2):130-7. DOI:10.3899/jrheum.171008
31. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:224-34.
32. Corrales A, Vegas-Revenga N, Rueda-Gotor J, et al. Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with Rheumatoid Arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1333-8. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.03.011
33. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J Rheumatol*. 2010;37(4):730-9. DOI:10.3899/jrheum.090670
34. Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, et al. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(4):359-68. DOI:10.3899/jrheum.120621
35. Ristić GG, Lepić T, Glišić B, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology*. 2010;49(6):1076-81. DOI:10.1093/rheumatology/kep456
36. Dehghan P, Rajaei A, Moeineddin R, Alizadeh AM. Prevalence of atherosclerosis in patients with inactive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1363-6. DOI:10.1007/s10067-015-2996-9
37. Hannawi SM, Hannawi H, Alokaily F, Al Salmi I. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients of the Gulf Cooperated Council. *Saudi Med J*. 2020;41(9):1022-5. DOI:10.15537/smj.2020.9.25319
38. Dalbeni A, Giollo A, Bevilacqua M, et al. Traditional cardiovascular risk factors and residual disease activity are associated with atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis patients. *Hypertens Res*. 2020;43(9):922-8. DOI:10.1038/s41440-020-0441-1
39. Del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-205058
40. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid artery atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis: predictors of plaque occurrence and progression over 24 weeks. *Open Rheumatol J*. 2016;10:49. DOI:10.2174/1874312901610010049
41. Jamthikar AD, Puvvula A, Gupta D, et al. Cardiovascular disease and stroke risk assessment in patients with chronic kidney disease using integration of estimated glomerular filtration rate, ultrasonic image phenotypes, and artificial intelligence: a narrative review. *Int Angiol*. 2020;40(2):150-64. DOI:10.23736/S0392-9590.20.04538-1
42. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(9):540-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehz398
43. Pauli N, Puchalowicz K, Kuligowska A, et al. between IL-6 and Echo-Parameters in Patients with Early Onset Coronary Artery Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):189. DOI:10.3390/diagnostics9040189
44. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494-8.
45. Corrales A, Vegas-Revenga N, Atienza-Mateo B, et al. Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020:keaa718. DOI:10.1093/rheumatology/keaa718
46. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14656. DOI:10.4414/smw.2018.14656

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU