

Ризамухамедова М.З., Мухаммадиева С.М.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

“СОГЛАСОВАНО”

Начальник отдела науки и
инновационного развития д.м.н.,
профессор

_____ Н.Л. Хабилов

“ _____ ” _____ 2020 г.

“УТВЕРЖДАЮ”

Начальник главного управления
медицинского образования д.м.н.,
профессор

_____ У.С. Исмаилов

“ _____ ” _____ 2020 г.

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ СИСТЕМА
(Монография)**

Ташкент- 2020

УДК: 616.72-002.77-071-085

Авторы:

Ризамухамедова М.З. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии №1 Ташкентской медицинской академии

Мухаммадиева С.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии №1 Ташкентской медицинской академии

Рецензенты:

Зокирходжаев Ш.Я. – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 ТМА

Абдуллаев Х.Х. – доктор медицинских наук, Главный научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации

Монография содержит клинические рекомендации по диагностике и ведению больных ревматоидным артритом с поражением сердечно-сосудистой системы, основанные на современных этиопатогенетических, диагностических подходах, клинических особенностях течения болезни.

В клинико-терапевтическом ракурсе сделан большой акцент на международный опыт лечения ревматоидного артрита.

Материал, представленный в настоящей монографии, может быть полезным для ревматологов, терапевтов, магистров и клинических ординаторов.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	
ВВЕДЕНИЕ	
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ КАК КЛАССИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА.....	
Глава II. Подходы к патогенетической терапии ревматоидного артрита ...	
Глава III. Метотрексат как якорный препарат при ревматоидном артрите	
ГЛАВА IV. Клинико-лабораторные параллели течения ревматоидного артрита и состояние сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста	
ГЛАВА V. Липидный профиль больных ревматоидным артритом молодого возраста на фоне лечения метотрексатом	
Глава VI. Структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы больных ревматоидным артритом.....	
Глава VII. Кардиопротективная терапия при ревматоидном артрите, на фоне лечения базисными препаратами.....	
Глава VIII. Рекомендации EULAR по ведению больных ранним артритом.....	
Глава IX. Прогноз ревматоидного артрита	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АКА	– антикератиновые антитела
АПФ	– антиперинуклеарный фактор
АФА	– антифилаггриновые аутоантитела
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	– базисные противовоспалительные препараты
ГКС	– глюкокортикоиды
ГИБП	– генно-инженерные базисные препараты
ГХ	– гидроксихлорохин
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер
КСО	– конечный систолический объем
ЛФ	– лефлуномид
МТР	– магнитно-резонансная томография
МТ	– метотрексат
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОХС	– общий холестерин
РА	– ревматоидный артрит
РЗ	– ревматические заболевания
РФ	– ревматоидный фактор
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	– триглицериды

ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТИМ	– толщина интима-медиа
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ТТГ	– тест толерантности к глюкозе
УО	– ударный объем
ФВ	– фракция выброса
ФНО- α	– фактор некроза опухолей - α
ФНС	– функциональная недостаточность суставов
ХС ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ХС ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ЧСС	– частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое, хроническое заболевание, проявляющееся преимущественно воспалительным артритом периферических суставов, как правило, симметричным. Возможны системные проявления, включающие поражение кроветворной, сердечно-сосудистой и нервной систем, легких, глаз, слюнных желез и т.д.

Чрезвычайно высокое медицинское и социальное значение РА определяется несколькими обстоятельствами. Во-первых, его кардинальной чертой являются почти постоянные боли и прогрессирующее нарушение функции суставов, приводящие к снижению качества жизни и ранней инвалидизации больных. Во-вторых, хронический воспалительный процесс увеличивает риск развития сопутствующих заболеваний (атеросклеротическое поражение сосудов, повышенная чувствительность к интеркурентным инфекциям, остеопоретические переломы костей скелета и др.), а токсические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – поражение ЖКТ, нарушение функции почек и др. – или осложнения неадекватной глюкокортикоидной терапии ведут к уменьшению продолжительности жизни.

По данным последних исследований, выявлено достоверное увеличение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА по сравнению с общей популяцией. Признание за ревматоидным воспалением способности приводить к поражению сердца явилось принципиально важным выводом, так как много лет это считалось привилегией ревматической лихорадки.

Поражение сердечно-сосудистой системы обычно рассматривается как внесуставное проявление РА. К нему относятся: перикардиты, клапанные поражения, миокардиты, коронарные артерииты, аномалии проводящей системы, аортиты и легочная гипертензия. Тем не менее, кардиальная патология у больных РА часто не диагностируется, отступая на второй план

по сравнению с выраженным суставным синдромом. Поражения перикарда или клапанное поражение редко сопровождаются гемодинамическими нарушениями и часто выявляются только при ЭхоКГ-исследовании. Обычно, применяемые клинические и функциональные методы исследования позволяют выявить поражения миокарда у 11-40% больных, тогда как, по данным аутопсии, специфические патологические изменения сердечной мышцы находят у 44-82% умерших больных РА, перикардит в клинике диагностируется у 2,6-30% больных (по данным аутопсии в 4-20%), пороки сердца клинически выявляются в 1,3-20% случаев.

Метаанализ 17 проспективных исследований, включающих 91 916 больных РА, свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, что обусловлено в основном увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с РА выше чем при сахарном диабете 2-го типа и остеоартрозе.

Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. Многие иммунологические маркеры атеросклероза в высоких концентрациях определяются за несколько лет до развития РА и, с одной стороны, являются «предикторами» атеротромботических осложнений, ассоциируясь с традиционными ФР ССЗ, а с другой - отражают течение хронического процесса при РА.

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита (РА) используют очень большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами общими механизмами, действия которых является способность подавлять развитие воспаления.

Среди современных лекарственных средств, использующихся для лечения РА, а также других ревматических и не ревматических воспалительных заболеваний особое место занимает метотрексат (МТ).

МТ (аминоптерин) был синтезирован как ингибитор дегидрофолат редуктазы еще в конце 40-х годов и впервые с успехом применен в 1948 году для лечения лейкоза у детей.

Еще в 1951 году появилось первое сообщение об успешном применении МТ для лечения 7 пациентов с РА и псориаза. Однако эта работа не привлекла внимания. Это было связано с увлечением глюкокортикоидной терапией, а также с токсичностью МТ, который назначался в тот период только в высоких противораковых дозах.

В начале 80-х годов было проведено несколько клинических испытаний, посвященных изучению эффективности МТ при РА (доза 7,5-15 мг/нед) у пациентов, не отвечающих на «стандартные» БПВП, а позднее доза МТ колебалась в пределах 7,5-25 мг/нед. В этих исследованиях было продемонстрировано существенное улучшение клинического статуса пациентов с РА, а также зависимость клинического эффекта от дозы препарата.

В настоящее время МТ по праву получил статус «золотого стандарта» среди всех БПВП, использующихся для лечения РА.

В клинических исследованиях было показано, что при использовании МТ клиническое улучшение развивается значительно быстрее, чем при лечении другими базисными препаратами (в том числе цитостатическими), имеет четкую зависимость от дозы, побочные эффекты быстро исчезают после отмены препарата и коррелирует со снижением концентрации острофазовых белков.

Предполагается, что противовоспалительное действие МТ связано с подавлением образования супероксидных радикалов, провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов.

Несмотря на то, что побочные эффекты отличаются у больных, получающих низкие дозы МТ, в целом соотношение эффективность/токсичность МТ существенно лучше, чем других базисных противоревматических средств.

Фактически частота токсических реакций на фоне лечения МТ приближаются к таковой и даже ниже, чем при приеме некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов. Тяжелые побочные эффекты (пневмонит, тромбоцитопения, нарушение функции печени) развиваются чаще всего в первый год лечения и в течение 5 лет наблюдения не отмечается кумулирование побочных эффектов.

По отношению других эффектов МТ со стороны сердечно-сосудистой системы существует мнение, что у пациентов с РА, леченных МТ, наблюдается снижение сердечно-сосудистой летальности примерно на 60%, по сравнению с пациентами, получившими другие базисные противовоспалительные препараты, при этом благоприятное действие МТ на сердечно-сосудистую систему могут быть связаны с основными фармакологическими эффектами этого препарата, а именно усилением образования аденозина. Установлено, что аденозин взаимодействуя с аденозиновыми рецепторами макрофагов, активирует ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте холестерина из сосудистой стенки в печень.

В тоже время имеются данные о том, что у пациентов с РА, уже имеющих атеросклеротическое поражение сосудов, прием МТ ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой летальности.

Следует отметить, что в литературе нет указаний на характер влияния МТ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в частности кардиодинамические показатели в развитии сердечно-сосудистых поражений у больных РА.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

I.1. Ревматоидный артрит как классическая модель взаимосвязи аутоиммунной патологии и атеросклероза

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита с частыми внесуставными проявлениями, среди которых поражение сердца, по данным вскрытия, отмечается в 50%-60% случаев. Распространенность РА достигает 1-3% всего населения земного шара. Приблизительно с такой частотой он встречается и в Республики Узбекистан.

Доказано, что болезнь приводит к снижению продолжительности жизни пациентов на 5-10 лет по сравнению с популяцией. Так, по данным Каратеева Д.Е. и соав., средняя продолжительность жизни от момента начала заболевания до момента смерти составила около 13 лет, средний возраст к моменту смерти - 58 лет.

Во всем мире основными причинами смерти больных РА являются сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, онкологические заболевания, почечная недостаточность. Согласно данным американских авторов, наиболее частой причиной смерти больных РА являются сердечно-сосудистые заболевания, онкопатология и инфекции. Финские ученые сообщают о почечной недостаточности как об одной из основных причин смерти (наряду с заболеваниями сердца и сосудов). В России на первом месте среди причин смерти при РА стоит хроническая почечная недостаточность вследствие амилоидоза, на втором – сердечно-сосудистые заболевания (нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда), далее следуют

генерализованные инфекции (сепсис, тяжелые пневмонии) и онкологические заболевания (чаще лимфопролиферативные).

Сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с аутоиммунными заболеваниями, несмотря на непрерывное совершенствование остается актуальной проблемой современной ревматологии. Одной из основных причин летальности при ревматических заболеваниях (РЗ) являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. В исследованиях последних лет показано, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РЗ связано не только с традиционными факторами риска (ТФР), но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РЗ и атеросклероза.

Ревматоидный артрит является классической «моделью» для изучения взаимосвязи аутоиммунной патологии и атеросклероза. При РА отмечено двукратное увеличение летальности от сосудистых катастроф. Нарастание риска смерти прослеживается уже в дебюте РА и ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору.

Стандартные методы определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний основаны на выявлении и оценке ТФР. Однако большинство случаев ССО развивается у лиц с низким или умеренным риском согласно традиционным фактором («парадокс профилактики»).

При поражении суставов, когда заметно снижается физическая активность, сердечная патология часто маскируется, что требует от врача более внимательного и тщательного обследования больного. При этом клинические изменения со стороны сердца. Как правило, минимальные и редко выходят на первый план в общей картине основной болезни. Системные проявления РА, в том числе и поражение сердца, определяют

прогноз в целом, поэтому важно их раннее распознавание и целенаправленное лечение.

Суть патологического процесса при РА составляют генерализованное иммунологически обусловленное (аутоиммунное) воспаление. Приводящее к развитию широкого спектра внесуставных (системных) органных проявлений и катаболических нарушений, например, генерализованный остеопороз.

Согласно современным представлениям, прогрессирование РА является динамическим процессом, на котором с точки зрения, как патогенетических механизмов, так и клинико-инструментальных и лабораторных проявлений можно условно выделить несколько последовательно развивающихся стадий.

Наиболее сложным и дискуссионным является вопрос о возможности выделения нулевой стадии (предболезни). Полагают, что «субклинически» текущий иммунопатологический процесс начинается задолго до клинической манифестации заболевания. По данным биопсии синовиальной оболочки, признаки хронического воспаления выявляются в клинически непораженных суставах. Согласно материалам эпидемиологических исследований, иммунные нарушения, отражающие хроническое воспаление, выявляются у пациентов за несколько лет до появления первых клинических признаков болезни. Таким образом, уже в дебюте РА воспаление имеет хронический характер, которое очень быстро приводит к необратимой деструкции суставов и именно поэтому плохо поддается воздействию противовоспалительных препаратов. Следует также подчеркнуть, что наиболее высокая скорость нарастания рентгенологических изменений в суставах наблюдается именно на ранних стадиях РА (в течении 2-6 лет от начала развития болезни). У двух третей пациентов структурные изменения (эрозии) суставов обнаруживаются уже в течение первых двух лет от начала болезни. В свою очередь скорость прогрессирования суставной деструкции коррелирует с неблагоприятным прогнозом у больных РА.

Значительно лучше изучена «ранняя» стадия (или дебют болезни), характеризующая развитие синовита и системных (главным образом – острофазовых) проявлений. В этом основную роль играют два тесно взаимосвязанных процесса: антиген специфическая (аутоиммунная) активация CD4⁺T- лимфоцитов по Th1 – типу, характеризующаяся избыточным синтезом интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона- γ и ИЛ-17, и дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов преимущественно макрофагальной природы, таких, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, и др., и противовоспалительных (ИЛ-10, растворимый антагонист ИЛ-1, растворимые ФНО- α рецепторы, ИЛ-4): первых продуцируется больше, нежели вторых; этот дисбаланс рассматривается в качестве ведущего фактора, определяющего характерный для РА очень быстрый переход острого воспаления в хроническое.

Другой важный механизм развития РА может быть связан с дефектами на уровне оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник (ГГН). Установлено, что при РА нарушен эндогенный синтез кортизона, играющего важную роль в предотвращении избыточной активации иммунной системы и хронизации воспаления.

Наконец, на поздних (II и III) стадиях в патогенезе РА начинают преобладать индуцированные хроническим воспалением автономные («опухолеподобные») процессы, обусловленные соматической мутацией синовиальных клеток и дефектами апоптоза (гиперэкспрессия гена опухолевой супрессии p53, мутация гена H-ras и др.

Все эти данные хорошо объясняют трудности лечения РА. Создается впечатление, что фармакотерапия при нем может быть в большей или меньшей степени эффективной только в рамках достаточно узкого по времени «терапевтического окна», до того периода (II и III стадии), когда клетки-мишени приобретают аномальные («опухолеподобные») свойства,

теряют способность отвечать на противовоспалительные стимулы и становятся невосприимчивыми к фармакологическим воздействиям.

Среди лабораторных методов наиболее важное диагностическое значение имеет определение IgM-РФ, представляющего собой аутоантитело IgM-изотипа, реагирующего с Fc-фрагментом IgG. Установлено, что у женщин среднего возраста с полиартритом при 15% вероятности (по данным клинических исследований) дебюта РА обнаружение IgM-РФ увеличивает вероятность этой патологии до 70% и более. Однако у лиц пожилого возраста специфичность этого теста снижается. Следует, иметь в виду, что серонегативный вариант РА чаще встречается у женщин, чем у мужчин; выше его частота также у больных, у которых РА начался в пожилом возрасте, нежели у тех, у кого он дебютировал в среднем.

Высокие титры IgM-РФ коррелирует с тяжестью, быстротой прогрессирования патологического процесса и развитием системных проявлений при РА, но динамика титров IgM-РФ не всегда отражает эффективность терапии. К весьма характерным лабораторным признакам РА относятся и острофазовые реакции (анемия, увеличение СОЭ и уровня С-реактивного белка – СРБ), которые очень важны (особенно СРБ) не только для дифференциальной диагностики с невоспалительными заболеваниями суставов, но и для оценки активности воспаления, эффективности терапии и риска прогрессирования суставной деструкции.

Среди аутоантител, встречающихся при РА, антифилаггриновые аутоантитела (АФА) являются наиболее специфичными и постепенно становятся признанным лабораторным тестом для его диагностики. Первоначально АФА были описаны с помощью непрямой иммунофлюоресценции, благодаря характерному линейному окрашиванию ороговевающих слоев эпителия пищевода крысы, за что получили название антикератиновые антитела (АКА). Другие аутоантитела этого семейства, получившие название антиперинуклеарный фактор (АПФ), при непрямой

иммунофлюоресценции связывается с кератогиалиновыми гранулами в цитоплазме клеток эпителия человека. Работами группы исследователей под руководством Зегге С. в 1995 году было показано, что АКА и АПФ направлены на схожие антигены, что позволило отнести их к одному семейству АФА. Антигеном этих антител является белок филаггрин, который участвует в агрегации цитокератиновых филаментов в клетках ороговевающего эпителия, точнее его предшественник профилаггрин. Профилаггрин синтезируется в качестве фосфорилированного полипептида, содержащего до 10 филаггриновых повторов. Белок хранится в гранулах и подвергается деиминированию и ограниченному протеолизу при сборке цитокератинового скелета эпителиоцита. В ороговевающем эпителии человека аутоантитела реагируют с его изоформами филаггрина массой 37 и 40 кДа, в то время как в эпителии крысы основными антигенами являются три профилаггрин-ассоциированных белка с массами 210 кДа, 90-120 и 60-130 кДа.

Клиническое значение АКА и АПФ долгое время находилось под вопросом, однако неоднократно демонстрировалась их высокая специфичность при РА, достигающая 90-100%, при встречаемости составляющей 40-80%. Кроме того, отмечалось, что они выявляются еще до начала клинических проявлений заболевания и могут служить для ранней диагностики РА.

Сравнительно недавно, было показано, что АФА связываются с антигенами - мишенями, содержащую аминокислоту цитруллин, образующуюся при дезиминировании аргинина, с помощью фермента пептидил-аргинин деминазы. К мишеням относятся филаггрин, виментин, 5 α -антиген, антитела, которые также причисляют к семейству АФА. В качестве основного индуктора АФА рассматривают α - и Р-цепи дезиминированного фибрина, которые накапливаются в воспаленном синовии. Наличие цитруллинированных белков особенно характерно для

воспалительной синовиальной оболочки при РА, где они выступают и в качестве основной мишени АФА.

Эти исследования позволили описать линейные иммунодоминантные пептиды филагтрина, содержащие цитруллин. За счет замены серина на цистеин был создан циклический цитруллинированный пептид (ЦЦП), более точно отражающий конформационную структуру нативного белка, что увеличило сродство АФА к этому антигену. Это привело к разработке иммуноферментных тест-систем для выявления антител к ЦЦП, что упростило определение АФА для диагностики РА.

По предварительным данным АЦЦП обладают 85-97% специфичностью и 60-85% чувствительностью для РА. Некоторые авторы отмечают более низкие показатели встречаемости этого маркера при раннем РА и составляет только 40% в общей группе и только 14% у больных, негативных по РФ. Оценка значения АЦЦП для ранней диагностики РА требует дальнейшего изучения.

Согласно результатам одного из исследований специфичность анти-ЦЦП при диагностике РА на ранних стадиях составляет 86%, комбинации анти-ЦЦП + СОЭ – 95%, анти-ЦЦП + РФ – 91%, анти-ЦЦП + СРБ – 97%, анти-ЦЦП + полиартикулярная боль – 95%, анти-ЦЦП + утренняя скованность – 99%. При этом на момент обследования только 27% больных соответствовали диагностическим критериям АСР. Показано, что наличие этих антител предвещает развитие РА у здоровых на момент обследования людей и прогрессию недифференцированного артрита в РА.

В крупномасштабных клинических исследованиях установлено, что анти-ЦЦП-статус остается стабильным по меньшей мере в течение первых 3-5 лет РА. Наличие анти-ЦЦП на момент установления диагноза предвещает более агрессивное течение заболевания и более выраженное рентгенологическое прогрессирование, несмотря на проводимую терапию. Следовательно, в клинической практике определение анти-ЦЦП имеет

важное значение не только в ранней диагностике РА, но и в планировании терапевтической стратегии. Однако для контроля эффективности лечения данный тест не пригоден. По мнению экспертов ACR и EULAR, уже назрела необходимость добавить этот показатель или заменить им РФ в существующих классификационных критериях РА. Сдерживающим фактором является лишь то, что в ближайшем будущем предполагается всесторонняя ревизия критериев ACR 1987 года, которая будет включать и другие дополнения, касающиеся, например, генетических факторов и методов визуализации суставов.

Таким образом, анти-ЦЦП и РФ являются наиболее важными лабораторными параметрами в диагностике РА на ранних стадиях. При решении вопроса о целесообразности одновременного или последовательного назначения больному этих тестов необходимо учитывать следующее. До 90% анти-ЦЦП (+) больных являются также позитивными по РФ, а одновременное присутствие обеих разновидностей антител не является более специфичным для РА, чем каждый из этих показателей в отдельности. Как уже упоминалось, РФ — достаточно чувствительный, но относительно неспецифичный маркер РА. Поэтому на ранних стадиях заболевания диагностическое значение имеют только высокие титры РФ. Например, если согласно методике РФ определяется как позитивный при значениях >20 Ед/мл, то высокими титрами считаются величины ≥ 50 Ед/мл. Кроме того, анти-ЦЦП и высокие титры РФ имеют примерно одинаковое прогностическое значение в плане агрессивного, с быстрым рентгенологическим прогрессированием течения заболевания. Из вышеизложенного вытекает, что дополнительное определение анти-ЦЦП у больных с высокими титрами РФ с учетом экономических соображений нецелесообразно, поскольку не позволяет получить новую диагностическую и прогностическую информацию. В то же время при низких титрах РФ или у РФ-негативных пациентов такое исследование является исключительно

полезным. Если диагностическое и прогностическое значение анти-ЦЦП является бесспорным научным фактом, то взаимосвязь между наличием и титрами этих антител и клинико-лабораторными особенностями РА на момент установления диагноза окончательно не установлена.

РА является «ургентным» заболеванием, при котором отдаленный прогноз во многом зависит от проведения активной терапии БПВП, начиная с первых месяцев болезни.

Поэтому современная концепция фармакотерапии РА основана на следующих основных принципах:

- целью лечения является достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии;
- для достижения этой цели лечение БПВП должно начаться как можно раньше, желательно в течение первых 3-х месяцев от начала болезни;
- лечение должно быть максимально активным с изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 2-4 мес. для достижения максимально возможного терапевтического эффекта.

Эта концепция, основанная на принципах «доказательной медицины», нашла свое отражение в национальных рекомендациях – США, Шотландии, Испании, Франции, также в проекте Российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с РА.

Глава II. ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Терапия РА – трудная задача, требующая от врача большой настойчивости и старания, а от больного – терпения, понимания особенностей болезни, желания лечиться, высокого стремления к комплаенсу.

В настоящее время для лечения РА и других хронических воспалительных ревматических заболеваний используют очень большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами, действия которых является способность подавлять развитие воспаления.

Хроническое воспаление, приводящее к увеличению риска развития сопутствующих заболеваний (атеросклероз, инфекция и др.), и побочные эффекты антиревматических препаратов обуславливает уменьшение продолжительности жизни пациентов, которая сокращается примерно на 7 лет у мужчин и на 3 года у женщин. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) через 20 лет от начала болезни 60%-90% пациентов теряют трудоспособность, а треть становятся полными инвалидами.

История лечения РА в 20 веке характеризовалась огромным прогрессом как с точки зрения разработки новых лекарственных препаратов, так и научно обоснованных подходов к ведению пациентов.

В начале XX века единственным препаратом для лечения РА был аспирин. В 30-х годах Forrester J. (1935) применил соли золота, которые оставались основным методом фармакотерапии РА до начала 80-х годов. Пеницилламин, антималярийные препараты и сульфасалазин начали использоваться в ревматологии с конца 70-х, начало 80-х годов. Хотя эти препараты существенно улучшили прогноз и качество жизни пациентов с РА и получили общее название «препараты, индуцирующие ремиссию, или базисные противовоспалительные препараты (БПВП), но у многих пациентов, несмотря на лечение, наблюдалось прогрессирование заболевания.

Современная тактика лечения РА состоит в раннем (сразу после верификации диагноза) назначении базисного средства в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и часто – с

низкими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) на длительный срок. В качестве дополнительного средства контроля активности суставного синдрома используется локальное введение ГКС. При крайне воспалительной активности и наличии выраженных системных проявлений проводится интенсивная терапия.

Базисные средства составляют основу патогенетической терапии РА. С точки зрения механизма действия все широко применяемые в настоящее время базисные препараты тормозят патологически повышенную активность иммунной системы. При этом непосредственного противовоспалительного и обезболивающего эффекта они либо лишены совсем, либо он менее выражен, чем у НПВП и ГКС.

Главными особенностями действия препаратов этой группы является следующие:

- 1) медленное развитие терапевтического эффекта;
- 2) глубокое воздействие на клинико-лабораторные проявления воспалительного процесса (снижение уровня СРБ, титра РФ в сыворотке крови и т.д.);
- 3) стойкость клинического эффекта, в том числе его сохранение после отмены препарата;
- 4) способность тормозить развитие эрозивного процесса в суставах;
- 5) способность вызывать клиническую ремиссию.

Последние рекомендации ACR (2008) по лечению больных РА включают в себя определение основных параметров, которые следует учитывать при назначении препаратов. К ним относятся:

1. Длительность РА, которая подразделяется на ранний РА (длительность болезни < 6 мес.), средний (длительность болезни 6–24 мес.) и устоявшийся (длительные симптомы присутствуют более 24 мес.);

2. Активность болезни, которая подразделяется при помощи различных индексов (DAS и др.);

3. Наличие прогностически неблагоприятных признаков: активная болезнь (большое число болезненных и припухших суставов), наличие эрозий на ранней стадии, повышение РФ и/или АЦЦП, повышение СОЭ и/или СРБ. Ранняя терапия БПВП уменьшает темп рентгенологического прогрессирования, увеличивает частоту развития длительных ремиссий (до 65% больных), позволяет избежать тяжелой функциональной недостаточности и снижает смертность больных.

БПВП необходимо назначать не позднее 3 месяцев от начала РА с быстрой эскалацией дозы для достижения оптимального эффекта ($DAS < 2,4$) с последующей заменой препарата в течение 2–4 месяцев при его неэффективности. Терапию БПВП следует продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии. На фоне применения БПВП оценивают динамику активности заболевания по индексу DAS, что помогает индивидуализировать подбор базисной терапии и существенно повысить ее эффективность. Важно, что пациенты, длительно страдающие РА, значительно хуже «отвечают» на «базисные» противоревматические препараты, чем пациенты, получавшие эту терапию, начиная с ранней стадии болезни.

Исходя из новых научных данных и клинического опыта, Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) была сформулирована в 2010 г. и дополнена в 2016 г. концепция «лечение до достижения цели». Речь, в частности, идет об использовании традиционных базисных болезнь-модифицирующих препаратов, биопрепаратов и биосимиляров, а также целевых синтетических препаратов, таких как ингибиторы JAK (Just Another Kinase). В рекомендациях EULAR-2016 особый акцент сделан на применении БПВП. Отмечено, что терапия ими должна быть начата, как только будет поставлен диагноз РА. Лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности болезни. Рекомендации EULAR (2010) несколько отличаются от

рекомендаций ACR (2008). Считается, что начало лечения РА, тем более на ранней стадии болезни, должно начинаться с монотерапии. А дальнейшая тактика врача зависит от результата терапии. При лечении любым БПВП возможно несколько вариантов результата: 1) снижение активности РА до низкой или достижение ремиссии; 2) снижение активности без достижения низкого ее уровня; 3) минимальное улучшение или его отсутствие. Первый и третий вариант не вызывают трудностей: терапия продолжается без изменений (1-й вариант) и препарат отменяется (3-й вариант). Наибольшие сложности представляет 2-й вариант — то есть развитие частичного эффекта на лечение БПВП. В этой ситуации возможна как замена БПВП, если степень достигнутого улучшения параметров активности не превышает 40–50% или присоединение к БПВП при $\geq 50\%$ улучшении другого лекарственного средства (БПВП или ГИБП). Таким образом, согласно рекомендациям EULAR, если цель лечения не была достигнута при лечении первым синтетическим болезнь-модифицирующим антиревматическим препаратом, то при наличии признаков неблагоприятного прогноза следует добавить к лечению биологический болезнь-модифицирующий препарат, а при отсутствии признаков неблагоприятного прогноза — заменить первый с БПВП другим с БПВП [50,54]. Эти рекомендации основаны на большом количестве данных, свидетельствующих, что раннее вмешательство и выбор оптимального подхода в лечении могут радикально изменить течение РА.

К БПВП первого ряда отнесены метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛФ) и сульфасалазин (СсЗ), т. к. доказана их эффективность в отношении предотвращения деструктивных изменений суставов (уровень доказательности А). Препараты “второй линии” — гидроксихлорохин (ГХ), препараты золота и др. — применяются при неэффективности препаратов первого ряда либо в комбинации с ними. Назначаются они редко в связи с высокой токсичностью и отсутствием достоверных данных о влиянии на прогрессирование заболевания.

Краткая характеристика основных базисных средств приведена ниже.

Метотрексат (МТ). Большинство ревматологов во всем мире считают данный препарат лучшим средством для лечения РА. Это цитотоксический препарат, который относится к группе антиметаболитов и является антагонистом фолиевой кислоты; его действие приводит к нарушению ДНК в S-фазу клеточного цикла. Этот механизм обуславливает повреждающее действие препарата на клетки иммунной системы. В то же время при использовании доз метотрексата, принятых в ревматологии, собственно цитотоксический эффект оказывается слабо выраженным, а терапевтическое действие связывается с торможением функциональной активности лимфоцитов и уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО.

Препарат может применяться внутрь, внутримышечно и внутривенно, имеет удобную схему применения (1 раз в неделю). При приеме внутрь он дается каждые 12 часов в течение 2 дней, после чего делается 5-дневный перерыв. Диапазон доз обычно составляет от 7,5 (стандартная начальная доза) до 15 мг в неделю, удовлетворительный клинический эффект у большинства (60-70%) больных достигается при 10-12,5 мг в неделю, но может наблюдаться и при более низких дозировках. Действие препарата становится заметным через 2-3 месяца, такой же срок требуется обычно для оценки эффекта при повышении дозы. Терапевтическое воздействие выражается в стойком регрессе артрита, снижении лабораторных показателей воспаления, при рентгенографии кистей и стоп в динамике наблюдается отсутствие прогрессирования деструктивных изменений в суставах. Продолжительность лечения составляет обычно 2-3 года, однако больные могут принимать препарат 5 и более лет.

В рекомендованных дозах МТ обычно хорошо переносится, однако требует мониторинга уровней гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, билирубина и трансаминаз. Следует учитывать возможность развития

остеопороза при длительном применении метотрексата. Возможно активация хронических очагов инфекции. Для уменьшения вероятности развития побочных эффектов при приеме МТ часто рекомендуют назначать фолиевую кислоту.

В случае непереносимости МТ альтернативой ему является лефлуномид (ЛФ), блокирующий клон активированных Т-лимфоцитов и подавляющий синтез провоспалительных цитокинов. Есть данные об антипролиферативном влиянии активного метаболита ЛФ на многие клетки: дендритные, эндотелиальные, макрофаги, фибробласты, В-лимфоциты, играющие важную роль в развитии воспаления и деструктивных процессов при РА. Проведенное Р. Ю. Кашеваровым исследование продемонстрировало высокую эффективность ЛФ у больных ранним РА: быстрое и выраженное подавление активности заболевания, стойкое торможение эрозивного процесса в суставах, значительное улучшение функционального статуса пациентов, малочисленность развития нежелательных побочных реакций. Эти результаты позволили автору сделать вывод о возможности использования ЛФ в качестве препарата первой линии, сопоставимого по действию МТ. Использование ЛФ на ранней стадии РА представляется рациональным и с теоретической точки зрения, учитывая оригинальный механизм действия ЛФ – ингибирование синтеза *de novo* пиримидиновых рибонуклеотидов. В активированных лимфоцитах при РА в определенную фазу клеточного цикла (G1–S) отмечается 8–кратное повышение уровня уридинмонофосфата (УМФ) и других пиримидиновых рибонуклеотидов, развивается патологический путь, приводящий к пролиферации лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и др. клеток, повышение синтеза многих провоспалительных факторов. Однако на ранней стадии РА скорость накопления активного метаболита ЛФ, вероятно, может иметь особое значение для получения желаемого результата и улучшения прогноза болезни в целом. В ходе рандомизированных клинических исследований ЛФ

хорошо зарекомендовал себя при назначении по стандартной схеме, которая предусматривает использование высоких насыщающих доз (100 мг/сут) в первые 3 дня с последующим переходом на поддерживающую дозу (20 мг/сут), которая применяется в течение всего остального периода лечения. Назначение насыщающих доз позволяет создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови уже в течение 1-й недели лечения и добиваться отчетливого клинического улучшения в течение 1-го месяца. Стандартная схема назначения ЛФ с применением высоких доз препарата в первые 3 дня лечения может представлять особый интерес для больных с ранним РА. Ввиду того, что стоимость терапии ЛФ превышает таковую при лечении МТ, его применение в качестве первого БПВП ограничено.

В начале 20 века единственным препаратом для лечения РА был аспирин. В 30-х годах Forrestier применил соли золота, которые оставались основным методом фармакотерапии РА до начала 80-х годов.

Одними из лучших базисных лекарственных препаратов для лечения РА считаются соли золота. Они позволяют добиться значительного улучшения или ремиссии не менее чем у 70% больных, которые хорошо переносят ауротерапию. Механизм лечебного действия солей золота связан с влиянием, как на гуморальные, так и на клеточные звенья иммунитета. Препараты золота накапливаются в системе мононуклеарных фагоцитов и синовиальной оболочке, где долго сохраняются, тормозят функцию макрофагов, нейтрофилов, презентацию макрофагами антигена Т-хелперам, тормозят иммунопатологические реакции и образование РФ, угнетают активность комплемента, синтез провоспалительных простагландинов, выход из лизосом протеолитических ферментов.

Длительное применение золота способно затормозить прогрессирование РА, вызвать ремиссию процесса (иногда на 4-5 лет), в отдельных случаях даже восстановить костную структуру, несмотря на эрозии. Улучшение часто

очень выражено и сопровождается полным исчезновением боли, нормализацией СОЭ, возможностью полной отмены НПВС.

Показаниями к назначению препаратов золота является суставная форма РА при отсутствии эффекта от предшествующей терапии НПВС, особенно при быстром прогрессировании РА, раннем развитии костных эрозий и высоком титре РФ.

Назначать лечение препаратами золота можно лишь при достоверном диагнозе РА, что возможно не ранее 6 недель от начала заболевания. Наибольший эффект препаратов золота наблюдается на ранней стадии РА. На исходы РА, стойкие контрактуры, деформации лечение препаратами золота не влияет. Препараты золота менее эффективны при серонегативном варианте РА.

В последнее время соли золота стали использоваться реже (в первую очередь из-за высокой частоты отмен, связанных с побочными эффектами). Тем не менее, эти препараты остаются идеальными кандидатами для проведения комбинированной терапии с МТ, поскольку обладают отличными от МТ механизмами действия и высоко эффективны, как в отношении замедления прогрессирования деструкции суставов, так и индукции ремиссии заболевания.

Д-пеницилламин, антималярийные препараты, и сульфасалазин (был открыт в 1948г.) начали использоваться в ревматологии с конца 70-х, начала 80-х годов. Хотя эти препараты существенно улучшили прогноз и качество жизни пациентов с РА, у многих пациентов, не смотря на лечение, наблюдалось прогрессирование заболевания.

Д-пеницилламин (купренил, металлкаптаза) – синтетический препарат, который по структуре может рассматриваться как часть молекулы пенициллина и является диметильным производным аминокислоты цистиена.

Механизм действия препарата: обладает иммунодепрессантным эффектом, ингибирует функцию В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов,

взаимодействие моноцитов и лимфоцитов за счет снижения экспрессии на поверхности макрофагов антигенов локуса DR системы HLA; подавляет синтез коллагена в организме и нормализует соотношение между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, тем самым тормозит развитие склерозирующего процесса в тканях; снижает уровень патологических макроглобулинов, в том числе РФ, разрушая его, активирует диссоциацию иммунных комплексов. Показания к назначению D-пенициллина активный достоверный РА, РА с высокими титрами РФ, ревматоидными узелками, ревматоидным поражением легких, РА с показаниями для лечения препаратами золота, но с непереносимостью этих препаратов.

У некоторых больных РА может развиваться «вторичная неэффективность» - т.е. вначале проявляется терапевтический эффект, а в дальнейшем наступает стойкое обострение РА, несмотря на прием препарата.

Побочные действия препарата – зудящие кожные сыпи, диспептические расстройства, гемоцитопения, холестатический гепатит, поражение почек с выраженной протеинурией и нефротическим синдромом, дефицит витамина B₆, редко миастения, легочной фиброз проявляется у 25% больных. D-пенициллин противопоказан при РА с выраженными системными проявлениями, особенно при поражении почек, лейкопении, тромбоцитопении, анемии, беременности. D-пенициллин плохо переносится при серонегативном РА.

Другой перспективный противоревматический препарат – **циклоsporин А** (сандиммун) относится к числу наиболее мощных лекарственных средств с селективной иммуносупрессивной активностью. Основными клетками-мишенями для циклоспорина А являются CD4⁺T- лимфоциты, активация которых лежит в основе развития иммунного ответа. Иммуносупрессивная активность и низкая токсичность циклоспорина А определяются его способностью селективно блокировать ранние этапы активации CD4⁺T-лимфоцитов, не влияя на более поздние этапы дифференцировки

иммунокомпетентных клеток. В основе иммуномодулирующего действия циклоспорина А (как и ГК) лежит регуляция функциональной активности ядерных факторов транскрипции (NF-AT, AP-3 и NF-kB), а также уникальный механизм, связанный с подавлением активности кальциневрина. Последний играет ключевую роль в передаче сигнала с Т-клеточного рецептора к цитокиновым промотерам, запускающим активацию синтеза ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-3, интерферона- γ , ФНО- α , ГМ-КСФ, ФНО-подобного мембранного белка (CD40L) и в регуляции цитотоксичности и апоптоза Т-лимфоцитов. Циклоспорин А обладает также способностью блокировать синтез цитокинов Th1 (ИЛ-2, интерферона- ϕ , ФНО- α) в большей степени, чем Th2 (ИЛ-4) типов.

Циклоспорин (сандиммун) выделен из некоторых видов грибов (*Cycolindocarpum lucidum* и *Trichoderma polysporum*).

Циклоспорин метаболизируется в печени с образованием метаболитов, обладающих иммунодепрессивными свойствами. Циклоспорин оказывает селективное действие на Т-лимфоциты, поэтому его иммунодепрессантный эффект не сопровождается угнетением костного мозга (в отличие от цитостатиков). Препарат можно применять при РА в сочетании с анемией и лейкопенией.

Циклоспорин желателно использовать как препарат резерва и показаниями к назначению является тяжелое течение РА, который не поддается терапии другими базисными средствами.

В последние годы появились новые данные, касающиеся механизмов действия **антималарийных** (аминохинолиновых) препаратов. Установлено, что аминохинолиновые производные (плаквенил) способны селективно накапливаться в цитоплазме макрофагов и вызывать повышение рН, что приводит к подавлению процессинга антигенов (или аутоантегенов) и способности макрофагов представлять (презентировать) переработанные антигенные пептиды CD4⁺Т- лимфоцитам. Примечательно, что в отношении

действия на активацию Т-лимфоцитов антималярийные препараты проявляют определенный синергизм с циклоспорином А. Особый интерес представляют полученные недавно данные о способности антималярийных препаратов индуцировать апоптоз лимфоцитов и эндотелиальных клеток и ингибировать ангиогенез в воспаленной синовиальной оболочке суставов. Некоторые предварительные результаты свидетельствуют об определенном гепетопротективном эффекте антималярийных препаратов при РА и СКВ, что может быть особенно важно при проведении комбинированной терапии этими препаратами и МТ.

Сульфасалазин химически представляет собой соединение сульфаниламида и салицилата, однако ни антибактериальным, ни собственно противовоспалительным действием он не обладает. Базисное действие препарата связывают со способностью целой молекулы сульфасалазина оказывать умеренное антипролиферативное действие, кроме того, он может проявлять антагонизм в отношении фолиевой кислоты; не исключено антицитокиновое действие, несколько напоминающее эффекты метотрексата.

Сульфасалазин обладает достаточно четко выраженным базисным действием при РА, хотя и заметно уступает по эффективности метотрексату и препаратам золота. Однако с точки зрения целого ряда европейских исследователей сульфасалазин обладает наилучшим из базисных средств соотношением эффективности и переносимости. Оптимальной дозой считается 2 раза в сутки, терапевтическое действие развивается через 2-3 месяца. Удовлетворительно отвечают на лечение в основном больные с невысокой активностью болезни, при этом ремиссии развиваются очень редко. Из нежелательных реакций следует отметить диспепсические явления, кожные высыпания, очень редко встречаются цитопении, гепатотоксичность.

Алкилирующие цитостатические препараты (циклофосфамид, хлорамбуцил) оказывают токсическое воздействие на клетки в любую фазу клеточного цикла, вызывают выраженную иммуносупрессию и обладают

хорошим лечебным эффектом при РА, однако чаще, чем другие базисные средства, вызывают гематологические осложнения и активацию инфекционных очагов.

При лечении циклофосфамидом для достижения стойкого эффекта в отношении суставного синдрома и прогрессирования эрозивного процесса требуются большие дозы – 100-150 мг в день, что часто сопровождается существенными побочными эффектами (геморрагический цистит, алоpecia, цитопении, гепатотоксичность, инфекции), в связи с чем в настоящее время препарат обычно применяется парентерально при наличии выраженных внесуставных поражений, особенно васкулита.

Применение **хлорамбуцила** ассоциировано с частым развитием онкологических заболеваний (лимфомы, лейкозы), поэтому его целесообразно назначать при неэффективности остальных средств.

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные в первую очередь с активным внедрением в клиническую практику так называемых ГИБП, представляющих собой специально созданные иммуноглобулины или другие белковые молекулы. Создание ГИБП непосредственно связано с представлением о ключевых механизмах патогенеза, на которые они оказывают блокирующее или модулирующее действие. В ревматологии ГИБП занимают место, аналогичное таргетной терапии в современной онкологии. После внедрения ГИБП в клиническую практику помимо купирования симптомов заболевания в настоящее время ставятся такие задачи, как торможение эрозивного процесса в суставах, нормализация функционального статуса и качества жизни пациента, потенциальное увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня. Они назначаются пациентам, у которых наблюдается тяжелое течение РА с неблагоприятным прогнозом и неуклонным прогрессированием. Биологические препараты отличаются от базисных лекарственных средств быстрым действием. С их помощью можно

добиться выраженного облегчения состояния больного через 7–14 дней после первого приема лекарства. Иногда интенсивность симптомов резко снижается уже через несколько дней. По степени воздействия на организм биологические средства можно сравнить с препаратами интенсивной терапии.

К числу эффективных ГИБП, способных задержать прогрессирование РА, относят биологические препараты как:

- инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пегол (ингибируют ФНО- α);
- ритуксимаб (воздействует на СВ20-рецепторн В-лимфоцитов);
- тоцилизумаб (блокирует рецепторы ИЛ-6);
- абатацепт (влияет на рецепторы СВ80, СВ86, СВ28 Т-лимфоцитов).

Первыми одобренными ГИБП для лечения РА было ингибиторы ФНО- α [65].

В настоящее время применяются 4 препарата этой группы:

- химерные (человеческим) моноклональные антитела к ФНО- α -инфликсимаб;
- человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- α -адалимумаб;
- растворимые рецепторы ФНО- α , связанные с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина С1 - этанерцепт;
- пеголизированные моноклональные антитела к ФНО- α , свободные от Fc-фрагмента - цертолизумаб пегол (Таб.8).

Таблица 1

Общая характеристика генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите

Препарат (время наступления эффекта, нед.)	Доза препарата	Наиболее частые побочные эффекты
Инфликсимаб	3 мг/кг в/в, затем	постинфузионные

(ингибитор ФНОα) (2-4 нед)	повторно в той же дозе через 2 и 6 нед., затем каждые 8 нед. Максимальная доза 10 мг/кг каждые 4 нед.	реакции, присоединение инфекций (в т.ч. туберкулеза, оппортунистических инфекций)
Адалимумаб (ингибитор ФНОα) (2-4 нед)	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	постинфузионные реакции, присоединение инфекций (в т.ч. туберкулеза, оппортунистических инфекций)
Этанерцепт (ингибитор ФНОα) (2-4 нед)	25 мг п/к 2 р/недели 50 мг 1 р/нед	постинфузионные реакции, присоединение инфекций (в т.ч. туберкулеза, оппортунистических инфекций)
Ритуксимаб (анти-В-клеточный препарат) (2-4 нед., максимально -16 нед.)	500 или 1000 мг в/е, затем повторно через 2 нед., затем повторно через 24 нед.	постинфузионные реакции, присоединение инфекций
Тоцилизумаб (блокатор рецепторов ИЛ-6) (2 нед.)	8 мг/кг в/в, затем повторно через 4 нед.	постинфузионные реакции, присоединение инфекций, нейтропения, повышение активности печеночных ферментов
Абатацепт (блокатор костимуляции Т-лимфоцитов) (2 нед.)	в зависимости от массы тела (при массе тела <60 кг - 500 мг, при массе тела 60-100 кг-750мг, при массе тела >100 кг - 1000 мг) в/в через 2 и 4 нед. после первой инфузии, затем каждые 4 нед.	постинфузионные реакции, присоединение инфекций

ГИБП показаны в том случае, если лечение препаратами из группы БПВП не является адекватным вследствие недостаточной эффективности или неудовлетворительной переносимости.

По данным рандомизированных клинических исследований, применение различных блокаторов ФНО позволяет достигнуть ремиссии у $\approx 40\%$ больных на 1 году лечения и у $\approx 50\%$ больных на 2-3годах лечения. Эффект от лечения блокатором ФНО должен наступать при РА в течение 12-24недель (А, В).

Основные предосторожности при назначении блокаторов ФНО:

•Инфекции:

- Туберкулез (обязательный скрининг)
- Гепатит В (обязательный скрининг)
- Серьезные бактериальные инфекции (мягкие ткани, суставы, кожа)

•Аутоиммунные реакции:

- Продукция антител к препарату
- Волчаночноподобный и др. синдромы

•Редкие события:

- Цитопении
- Оппортунистические инфекции (листериоз, микобактериальные инфекции, кокцидиомикоз, гистоплазмоз)
- Демиелинизирующие синдромы
- Интерстициальное поражение легких
- Псориаз

•Противоречивые данные:

- Прогрессирование сердечной недостаточности при РА
- Развитие новообразований
- Беременность, патология плода

Недостатком биологических препаратов является способность угнетать противoinфекционный и противоопухолевый иммунитет. Поскольку

биологическое лекарство является белком, существует высокая вероятность появления аллергических реакций.

Как уже отмечалось, применение БПВП в максимально ранние сроки является важнейшим подходом к снижению риска инвалидности и преждевременной летальности при РА. В то же время для успешного лечения РА необходим не столько сам факт назначения БПВП, а выбор БПВП, который был бы максимально эффективен и безопасен у конкретного пациента. Хотя лечение БПВП приводит к подавлению клинических и лабораторных проявлений воспалительного процесса и прогрессирования деструкции суставов, значительное число пациентов «не отвечает» или недостаточно «отвечает» на лечение самыми современными БПВП, включая биологические агенты, или наблюдается развитие побочных эффектов, требующих прекращения приема препаратов.

Глава III. МЕТОТРЕКСАТ КАК ЯКОРНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В настоящее время МТ занимает уникальное место при лечении РА и по праву получил статус «золотого стандарта» среди всех БПВП, использующихся для лечения РА. Эффективность МТ в лечении РА подтверждена в самом большом числе (по сравнению с другими БПВП) открытых, контролируемых и обсервационных исследований. В этих исследованиях было показано, что эффективность МТ сохраняется в течение более длительного времени, а токсичность менее выражена, чем у других БПВП. По данным 2-х длительных обсервационных исследований, включавших более 1000 пациентов, лечение МТ продолжается более 5 лет более чем у 50% пациентов и только у 20%, принимавших другие БПВП, включая соли золота, пеницилламин, гидроксихлорохин и азатиоприн. Улучшению результатов фармакотерапии МТ во многом способствовало разработка рекомендаций по мониторингу побочных эффектов и широкое

применение фолиевой кислоты, позволяющее снизить частоту побочных эффектов. Поэтому высокая эффективность и низкая токсичность МТ позволила рекомендовать МТ в качестве “первого” БПВП для лечения “раннего” РА. Это особенно важно, поскольку в дебюте заболевания пациенты с РА подвержены развитию побочных эффектов БПВП, включая МТ.

Углубленный анализ пациентов, наблюдавшихся в одной из крупных Американских клиник, в течение последних 20 лет, показал существенное улучшение функционального статуса и снижение выраженности поражения суставов в 2000 г. по сравнению с 1985 годом. Авторы склонны связывать эту тенденцию с более ранним и широким применением МТ в оптимальных дозах в виде моно или комбинированной терапии. Это хорошо соответствует недавно полученным данным о снижении летальности у пациентов, длительно принимающих МТ, по сравнению с другими БПВП.

Таким образом, уникальное место МТ в лечении РА («золотой стандарт») определяется следующими обстоятельствами:

- один из самых эффективных стандартных БПВП
- может применяться в любой стадии РА
- самая высокая длительная переносимость
- простое дозирование
- хорошо известные и контролируемые токсические реакции
- не сложный мониторинг
- низкая стоимость

Основной механизм действия МТ определяется антифолатными действиями препарата. Известно, что в организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДФР) с образованием метаболитически активных продуктов – дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии

гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК.

Один из фундаментальных фармакологических эффектов высоких доз МТ, лежащих в основе антипролиферативного эффекта – инактивация фермента ДГФ, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов. Однако, не менее важную роль могут играть и другие механизмы. Установлено, что в клетке под влиянием фермента фолилпопилглутамат гидролазы, МТ (как и другие фолаты) образует активные полиглутамированные метаболиты, которые участвуют в реализации биологической активности МТ. Эти метаболиты (в отличие от самого МТ) оказывают ингибиторное действие на так называемые «дистальные» фолат зависимые ферменты, наиболее важным из которых является аминоимидазол карбоксамид рибонуклеотид трансформилаза (АИКАРТ). Поскольку ингибция ДГФ, приводящая к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ (100-1000 мг/м²), предполагается, противовоспалительная активность низких доз МТ, реализуется за счет активности метаболитов, которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора - аденозина. Аденозин – пуриновый нуклеозид, образующийся после внутриклеточного расщепления АТФ, на мембранах различных клеток экспрессируются 4 типа аденозиновых рецепторов (A1, A2 α , A2b, A3). В низких концентрациях аденозин реагирует с A1 типом рецепторов нейтрофилов. Это вызывает усиление зависимого фагоцитоза иммунных комплексов, образования супероксидных анионов и хемотаксиса нейтрофилов, то есть оказывает «противовоспалительный» эффект. Напротив, в высоких концентрациях аденозин связывается преимущественно с A2 рецепторами активированных нейтрофилов, что приводит к подавлению воспаления (таблица 2). К другим аденозин-зависимым эффектам МТ относят подавление пролиферации ЭК, роста

синовиальных фибробластов, прилипания лейкоцитов к эндотелию и их миграцию через посткапиллярные венулы в зону воспаления.

Таблица 2

Антивоспалительные эффекты МТ и аденозина

Эффекты	МТ	Аденозин
Синтез цитокинов:		
ИЛ-6	↓	↓ (A3P) ↓
ИЛ-8	↓	↓ (A3P)
ФНО	↓	↓ (A3P, A2 α P)
ИЛ-10	↑	↑ (A3P)
раИЛ-1	↑	↑ (A3P)
Супероксидные радикалы	↓	↓ (A2 α P)
Синтез ММП	↓	↓ (A2 α P)
Прилипание нейтрофилов к ЭК	↓	↓ (A2 α P)
Экспрессия ЦОГ-2	↓	?

В целом, эти данные позволяют рассматривать МТ, по крайней мере, при использовании его в низких дозах, не как антипролиферативный (иммуносупрессивный), а как противовоспалительный препарат, механизм действия которого определяется стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления.

Следует также подчеркнуть, что процесс полиглутамирования МТ регулируется гормонами и факторами роста. Некоторые из них, которые усиливают пролиферацию клеток (инсулин, дексаметазон, эстрогены), обладают способностью индуцировать полиглутамирование МТ. Это частично позволяет объяснить повышенный риск развития токсических реакций на МТ у пациентов с РА, страдающих некоторыми сопутствующими заболеваниями, например сахарным диабетом.

В высоких дозах МТ индуцирует апоптоз клеток, что хорошо объясняет антипролиферативный эффект препарата. МТ в низкой концентрации (50 мкм/л) подавляет рост и индуцирует апоптоз моноцитарных клеток ТНР-1. Установлено также, что МТ индуцирует апоптоз активированных Т лимфоцитов, причем этот эффект отменяется в присутствии фолиевой кислоты.

МТ обладает способностью подавлять синтез одного из ключевых «провоспалительных» цитокинов ИЛ-1, а также ингибирует связывание ИЛ-1 с соответствующим рецептором, тем самым, подавляя «ответ» клеток на ИЛ-1. На фоне лечения МТ наблюдается увеличение синтеза раИЛ-1 (параллельно со снижением уровня ИЛ-1 и ИЛ-8), что, связано с МТ-зависимым увеличением синтеза аденозина.

Другая важная точка приложения МТ - подавление экспрессии «провоспалительного» цитокина – ФНО- α , а также усиление синтеза растворимых (р) ФНО-Р75. По данным ряда авторов на фоне лечения МТ наблюдается снижение экспрессии ФНО- α (и ИЛ-1) в синовиальной ткани, полученной от пациентов с РА, а также концентрации этих и других (ИЛ-8) «провоспалительных» цитокинов в периферической крови.

В недавних исследованиях было показано, что МТ усиливает экспрессию «антивоспалительных» цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-10. Полагают, что в результате действия ИЛ-4 и ИЛ-10 (Th2 цитокины) наблюдается снижение экспрессии Th1 цитокинов, как ИЛ-2 и ИФН γ .

Недавно Gerards А.Н. и соавт. с использованием техники цельной крови обнаружили, что МТХ в низких дозах ингибирует синтез Т-зависимых цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИФН γ , ФНО- α и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), но не ИЛ-8. при этом степень ингибиции зависела от характера стимуляции клеток. Добавление фолиевой кислоты или тимидина и гипоксантина, отменяло ингибирующее действие МТ на синтез цитокинов.

Таким образом, МТ обладает очевидной иммуномодулирующей активностью, подавляя синтез «провоспалительных» (Th1 тип) цитокинов и стимулируя синтез «антивоспалительных» (Th2) типа цитокинов.

В последнее время большой интерес привлекает изучение роли Fc рецепторов в развитии аутоиммунных заболеваний человека и в частности РА. Установлено, что РФ-содержащие иммунные комплексы (ИК) обладают способностью активировать моноциты/макрофаги. Эта активация опосредуется связыванием ИК с Fc рецепторами этих клеток и приводит к «презентированию» антигенов, развитию цитотоксических реакций, синтезу «провоспалительных» цитокинов и других медиаторов воспаления. По данным ряда авторов при РА наблюдается увеличение экспрессии Fc рецепторов на активированных моноцитах. Полученные данные о том, что на фоне лечения МТ наблюдается существенное снижение экспрессии FcP1 и FcP3a, в то время как экспрессия FcP3a существенно не изменилась. Учитывая чрезвычайно важную роль Fc P в иммунопатогенезе РА, эти данные позволяют объяснить механизмы высокой терапевтической эффективности МТ при этом заболевании.

При п/о приеме МТ абсорбируется в ЖКТ за счет активного транспорта, затем поступает в печень через воротную вену. После приема МТ п/о в дозе 10-25 мг абсорбция препарата колеблется от 25% до 100%, в среднем составляя 60-70%, а биодоступность варьирует от 28% до 94%, различие биодоступности МТ при приеме п/о, вероятно, является одной из причин, лимитирующей эффективность лечения.

Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2-4 часа. Хотя прием МТ с пищей замедляет достижение пиковой концентрации (примерно на 30 мин.), но уровни его абсорбции и биодоступность не меняются. Поэтому, больные могут принимать МТ с пищей. МТ связывается с альбумином (50%) и конкурирует с другими препаратами за участки связывания с этой молекулой.

МТ экскретируется преимущественно почками (80%) за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции и в меньшей степени в билиарной системе (10-30%). T_{1/2} препарата в плазме крови колеблется от 2 до 6 часов. Развитие почечной недостаточности приводит к замедлению экскреции препарата и увеличивает его токсичность. При снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин дозу МТ следует уменьшить не менее чем на 50%.

Несмотря на достаточно быстрое выведение из крови, метаболиты МТ обнаруживаются внутриклеточно в течение 7 и более дней после однократного приема препарата. У больных РА МТ интенсивно накапливается в синовиальной ткани сустава. При этом МТ не оказывает значимого токсического действия на хондроциты *in vitro* и *in vivo*.

Побочные эффекты развивающиеся на фоне лечения МТ могут быть условно разделены на 3 основные категории:

1. Эффекты, связанные с дефицитом фолатов (стоматит, супрессия кроветворения), которые поддаются коррекции при назначении фолиевой или фолиновой кислот.
2. «Идиосинкразические» или аллергические реакции (пневмонит), которые иногда купируются при прерывании лечения.
3. Реакции, связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов (поражение печени).

Тошнота и рвота обычно развиваются через 1-8 дней после приема препарата и длятся 1-3 дня. У некоторых пациентов диспепсические явления могут быть выражены настолько, что они теряют трудоспособность. Установлено, что развитие гастроэнтерологических осложнений связано с накоплением полиглутаминированных метаболитов МТ в слизистой ЖКТ. Поскольку МТ замедляет рубцевание язв в желудке и двенадцатиперстной кишки, особенно на фоне лечения НПВП, язвенное поражение является относительным противопоказанием к назначению МТ.

К частым осложнениям относится стоматит, являющийся причиной отмены препарата в 6% случаев. Нередко развиваются аллопеция, однако, приводит к прерыванию лечения только у 4% пациентов. Очень редко развивается крапивница или кожный васкулит.

Транзиторное увеличение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ), нередкий побочный эффект МТ. Как правило, концентрация трансаминаз достигает максимума через 4-5 дней после приема препарата и сохраняется в течение 1-2 нед. Двукратное повышение уровня трансаминаз не является основанием для отмены МТ, а более существенное увеличение концентрации ферментов свидетельствует о необходимости снижения дозы или прерывания лечения. Стойкое увеличение уровня печеночных ферментов коррелирует с гистологическими изменениями при биопсии печени.

Полагают, что поражение печени чаще наблюдается при лечении МТ больных псориазом, чем РА. При морфологическом исследовании фиброз печени обнаруживается у 3%-11% больных, получающих МТ более 2 лет, но цирроз печени развивается очень редко (примерно у 1 на 1000 пациентов с РА, леченных МТ).

Гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластная анемия, панцитопения) развиваются редко (не более чем в 1,4-3% случаев), что связывают с низким уровнем накопления МТ в костномозговых клетках. Наиболее часто развивается умеренная лейкопения. Панцитопения - потенциально смертельное осложнение фармакотерапии МТ. Тяжесть цитопении коррелирует с дозой препарата.

Одним из наиболее тяжелых, хотя и редких осложнений лечения МТ, является пневмонит, который наблюдается у 1-8% больных. Чаще всего пневмонит развивается в первые годы приема препарата.

Смертность у пациентов с пневмонитом достигает 13%, однако, отдаленный прогноз в отношении прогрессирования поражения легких в целом благоприятный.

Инфекционные осложнения развиваются несколько чаще на фоне лечения МТ, чем другими БПВП. Полагают, что это связано с тем, что МТ получают наиболее тяжелые пациенты с РА. Развитие тяжелых инфекций является основанием для отмены МТ. Полагают, что увеличение чувствительности к инфекции на фоне лечения МТ чаще наблюдается при РА, чем при псориазе.

Остеопатия, индуцированная МТ (МТ-остеопатия), проявляющаяся болями в костях, остеопенией и развитием переломов, впервые описана у детей со злокачественными новообразованиями, леченных как высокими, так и низкими дозами МТ. Позднее появились сообщения о том, что длительное лечение низкими дозами МТ больных неопухолевыми заболеваниями также может ассоциироваться с развитием остеопатии и увеличением склонности к переломам. Однако у подавляющего большинства пациентов с переломами на фоне лечения низкими дозами МТ имелись другие факторы риска, такие как предшествующие позвоночных переломы, низкий уровень витамина D, выраженная деформация суставов. Таким образом, роль МТ в снижении минеральной плотности костной ткани и развитии стрессорных переломов костей скелета не ясна.

Серия исследований посвящена изучению влиянию МТ на костную ткань у пациентов с РА, в которых убедительно доказано отсутствие какого-либо негативного влияния МТ на минеральную плотность костной ткани и костный обмен у пациентов с РА. Более того, создается впечатление, что МТ оказывает определенное протективное действие на костную ткань, за счет ингибции цитокин-индуцированной остеокласт-опосредованной костной резорбции. Предполагается также, что прием фолиевой кислоты позволяет в определенной степени снизить негативное влияние МТ на остеобласты.

Развитие головных болей, головокружения, светобоязни, депрессии описаны у трети больных, с РА, принимающих МТ. Возможными факторами риска этих побочных эффектов являются пожилой возраст и нарушение

функции почек. У детей, страдающих лейкозами, получающих высокие дозы МТ, может развиваться токсическое поражение нервной системы. Это связывают с увеличением концентрации аденозина в спинномозговой жидкости, поскольку токсический эффект отменяется при введении антагониста аденозиновых рецепторов-аминофиллина.

Токсическое действие МТ на репродуктивную систему - хорошо известное осложнение лечения МТ. У пациентов со злокачественными новообразованиями высокие дозы МТ вызывают спонтанные аборт, а низкие могут приводить к развитию дефектов у плода (так называемый аминоптериновый/метотрексатный синдром). У детей и взрослых, рожденных от матерей, принимавших МТ во время беременности, описано задержка развития и умственные нарушения. Наиболее критичным периодом в отношении развития МТ-индуцированной тератогенности является 8-10 недели гестации, а «пороговая» тератогенная доза МТ составляет 10 мг. Имеются наблюдения о рождении нормальных детей от матерей, получавшие низкие дозы МТ. Поскольку даже однократный прием низких доз МТ потенциально может приводить к развитию дефектов у плода, МТ противопоказан у беременных или у женщин, планирующих беременность. Принимая во внимания длительную задержку МТ в клетках, перед зачатием рекомендуется период «отмывку» не менее 3-6 мес. в недавних исследованиях не подтверждены данные о способности МТ (в дозе до 25 мг) вызывать развитие олигоспермии у мужчин.

В последние годы обращается внимание на увеличение частоты развития неходжскинской лимфомы у пациентов с РА, многие из которых получали МТ. Косвенным подтверждением связи между приемом МТ и развитием лимфом является более высокая частота развитие ремиссии после отмены МТ, чем спонтанных ремиссий. Описаны случаи болезни Ходжкиа и лейкоза. Более чем в половине случаев развитие неходжкинских лимфом, связано с активацией вируса Эпштейн-Барр. Однако, по мнению

большинства исследователей, увеличение риска лимфом характерно для РА в целом и не зависит от характера терапии и применения МТ, в частности. При ретроспективном анализе пациентов с РА (n=18572) риск развития лимфом в целом по группе составляет 1,9, у пациентов, получавших МТ 1,7, а биологические ингибиторы ФНО-2,9.

Динамическое наблюдение за побочными эффектами МТ включает регулярный контроль лабораторных показателей: общий анализ крови с тромбоцитами, АСТ, АЛТ (каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждый месяц), мочевины, креатинина (каждые 6-12 месяцев), рентгенография грудной клетки (повторить при появлении кашля и одышки). Неблагоприятные реакции, являющиеся причиной отмены препарата, отмечаются чаще в течение 1-го года болезни. Лечение МТ следует прервать при превышении верхней границы нормальных уровней АЛТ или АСТ более, чем в 3 раза.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов МТ рекомендуется:

- избегать назначения ацетилсалициловой кислоты (и, по возможности, диклофенака натрия) и использовать НПВП короткого действия
- в день приема МТ заменять НПВП на ГКС в низких дозах
- принимать МТ в вечернее время
- уменьшить дозу НПВП до и/или после приема МТ
- перейти на парентеральное введение МТ
- принимать фолиевую кислоту не менее 1 мг/сутки (5-10 мг/неделю) через 24 часа после приема МТ
- назначить противорвотные средства
- исключить прием алкоголя и веществ или пищевых продуктов, содержащих кофеин.

Потенциальное «проатерогенное» действие МТ, связанное с действием на метаболизм фолатов и образование гомоцистеина заслуживает специального обсуждения.

В целом при РА уровень фолатов в пределах нормы, однако, у пациентов, получающих МТ содержание фолатов в сыворотке и эритроцитах, ниже, чем у пациентов, получающих другие препараты. Однако, выраженный дефицит фолатов, у пациентов, принимающих низкие дозы МТ, развивается крайне редко. Описано развитие гиповитаминоза витаминов В6 и В12, что, как полагают, может иметь значение в нарушение метаболизма гомоцистеина.

Повышение концентрации гомоцистеина и нарушение метаболизма гомоцистеина выявляется у пациентов с РА, не зависимо от приема МТ, даже при нормальной концентрации фолатов в сыворотке крови и эритроцитах. У пациентов с псориазом каждое в/м ведение МТ в дозе 25 мг, сопровождается транзиторным (3-7 дней) увеличением концентрации гомоцистеина. На фоне лечения низкими дозами МТ (7,5 мг/нед) у пациентов с псориазом наблюдается существенное увеличение концентрации гомоцистеина.

Однако, не смотря на наличие такого важного кардиоваскулярного фактора риска как гипергомоцистеинемия, у пациентов с РА, леченых МТ, наблюдается снижение кардиоваскулярной летальности (примерно на 60%), по сравнению с пациентами, получавшими другие БПВП. Учитывая фундаментальную роль воспаления в развитие кардиоваскулярной патологии при РА, можно полагать, что, обладая мощной противовоспалительной активностью, МТ минимизирует этот кардиоваскулярный фактор риска, который вероятно имеет большее значение в развитии атеротромбоза при РА, чем гипергомоцистеинемия. По мнению В Cronstein и А Reiss благоприятной действие МТ на сердечно-сосудистую систему могут быть связанные с основными фармакологическими эффектами этого препарата, а именно усилением образования аденозина. Установлено, что аденозин, взаимодействуя с аденозиновыми рецепторами макрофагов, активирует ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте холестерина из сосудистой стенки в печень. При этом в опытах *in vitro* было показано, что

аденозин подавляет образование макрофагальных «пенистых» клеток в сосудистой стенке.

В то же время имеются данные, о том, что у пациентов с РА, уже имеющих атеросклеротическое поражение сосудов, прием МТ ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой летальности (ОР=3,4).

Как уже отмечалось, гипергомоцистеинемия – важный независимый фактор риска сердечно-сосудистых катастроф в популяции, а у пациентов с РА наблюдается увеличение уровня гомоцистеина. Комбинированная терапия МТ и сульфасалазином еще больше увеличивает уровень гомоцистеина при РА [139]. Имеются данные, что назначение фолиевой кислоты в диапазоне от 5 до 27,5 мг/нед предотвращает гипергомоцистеинемию. Хотя профилактическое значение фолиевой кислоты в отношении сердечно-сосудистых катастроф при РА не доказано, имеются данные о том, что в общей популяции пациентов с ИБС, фолиевая кислота (и витамин В6) обладают определенным профилактическим эффектом.

Таким образом, частота побочных эффектов, напрямую связанных с приемом МТ, не столь велика, как предполагали ранее. Их частоту можно существенно снизить путем назначения фолиевой кислоты. Данные мета-анализа РКИ различных БПВП свидетельствуют о том, что 36% пациентов продолжают принимать МТ более 60 мес. по сравнению с 23%-препараты парентерального золота и 22% сульфасалазин. В целом соотношение эффективность/токсичность МТ существенно лучше, чем у других БПВП.

Необходимо также подчеркнуть, что многие побочные эффекты являются следствием неправильного приема препарата, вследствие ошибок пациентов, фармацевтов или врачей.

Глава IV. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Различают три клинико-анатомические формы РА:

- РА по типу поли, олиго- и моноартрита;
- РА, сочетающийся с висцеритами;
- РА, сочетающийся с другими ревматическими заболеваниями.

Примерно у 60% больных РА заболевание начинается постепенно, проявляясь утомляемостью, снижением аппетита, слабостью и неспецифическими симптомами поражения опорно-двигательного аппарата в отсутствие явных симптомов артрита. Эти симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев и часто затрудняют диагностику РА.

По мере прогрессирования РА появляются характерные для него симптомы - боль, припухлость сустава, чувство утренней скованности в суставах, длительность которой обычно коррелирует с интенсивностью воспаления и составляет не менее 1 часа. Боль и скованность наиболее интенсивны в утренние часы и постепенно стихают к вечеру. Считается, что утренняя скованность продолжительностью более 1 часа - почти всегда свидетельствует о РА и позволяет отличить его от невоспалительного поражения суставов.

Однако по последним данным, утренняя скованность часто сопутствует хроническим невоспалительным заболеваниям суставов и поэтому не может служить надежным дифференциально-диагностическим признаком РА.

Ведущим клиническим проявлением РА является различной степени выраженности суставной синдром. Типичным для РА является двустороннее симметричное поражение суставов. Начало заболевания связано с неблагоприятными метеоусловиями, периодами физиологической перестройки организма. Развитие РА может быть спровоцировано

перенесенной инфекцией, охлаждением, травмой, стрессовой ситуацией. Поражение суставов при РА имеет свои клинические особенности.

Хотя диагноз РА ставится преимущественно на основании клинических данных, значительную роль в диагностике этого заболевания играет иммунологическое обследование, позволяющее установить воспалительную активность процесса, а также обнаружить широкий спектр серологических маркеров. Выявление аутоантител при РА не только позволяет подтвердить диагноз при неясной клинической картине, но и является одним из методов определения прогноза заболевания.

В настоящей монографии приведены результаты исследования 102 больных с РА. У обследованных больных РА были изучены клинические особенности течения РА. Так, изучение клинического течения РА показало, что у обследованных больных РА преобладали медленно прогрессирующее течение заболевания (таблица 3).

Таблица 3

Клинические особенности течения ревматоидного артрита у обследованных пациентов

№/ №	Течение ревматоидного артрита	женщины		мужчины		Всего	
		абс	%	абс	%	Абс	%
1	медленно прогрессирующее течение	88	95,7	8	80,0	96	94,1
2	быстро прогрессирующее течение	4	4,3	2	20,0	6	5,9
Всего		92	90,2%	10	9,8%	102	100%

Как видно из представленной таблицы, медленно прогрессирующее течение было в 16 раз чаще, чем быстро прогрессирующего течения. Соотношение аналогичного характера среди женщин и мужчин было соответственно 22:1 и 4:1.

Известно, что на клинические особенности течения влияет обнаружение ревматоидного фактора (РФ), т.е. серопринадлежность по наличию в циркулирующей крови агрегированного иммуноглобулина G.

Изучение серопринадлежности по РФ представлено в таблице 4.

Таблица 4

Показатели серопринадлежности обследованной популяции больных ревматоидным артритом

№/№	Ревматоидный фактор	женщины		мужчины		Всего	
		абс	%	абс	%	абс	%
1	серопозитивный	60	65,2	7	70,0	67	65,7
	<i>в том числе:</i>						
	+	10	10,9	4	40,0	14	13,7
	++	40	43,4	3	30,0	43	42,2
	+++	10	10,9	-		10	9,8
2	серонегативный	32	34,8	3	30,0	35	34,3
	Всего	92	90,2%	10	9,8%	102	100%

По данным таблицы 4, серопозитивное течение РА с определением РФ в общей популяции установлено у 67 больного (65,7%), а среди женщин данный показатель составил около 63%, мужчин несколько более 70%. Степень серопозитивности по титру РФ как в общей популяции, так у женщин и мужчин в большинстве случаев (соответственно 42,2%, 43,4%, 30%) была выраженной (++) . Умеренная серопозитивность (+) отмечено у 13,7%, а более высокая степень в 9,8% случаев. У остальных – 35 больных (34,3%) имело место серонегативное течение с отсутствием РФ.

Степень активности воспалительного процесса отражает уровень СРБ (таблица 5).

У более 85% больных РА уровень СРБ был выше показателей нормы, причем у 65 больных (63,7%) уровень СРБ был высоким. Данная тенденция сохранялась приблизительно в одинаковой степени, как у женщин, так и у

мужчин. Это обстоятельство указывает на выраженность общевоспалительных процессов в организме.

Таблица 5

Уровень СРБ в сыворотке крови у обследованных больных ревматоидным артритом

№/ №	СРБ	женщины		мужчины		Всего	
		абс	%	абс	%	абс	%
1	положительные	79	85,9	8	80,0	87	85,3
	<i>в том числе:</i>						
	<i>I</i>	14	15,2	2	20,0	16	15,7
	<i>II</i>	59	64,1	6	60,0	65	63,7
	<i>III</i>	6	6,5	-	-	6	5,9
2	Отрицательные	13	14,1	2	20,0	15	14,7
	Всего	92	90,2%	10	9,8%	102	100%

В то же время, у 15 больных (14,7%) СРБ не определялся, что указывает на вяло- и латентнопротекающее воспалительное состояние. Среди мужчин и женщин также отмечены выраженные показатели СРБ у большинства обследованных.

Известно, что в совокупности клинико-лабораторных сдвигов определяется суммарная активность воспаления (таблица 6).

Как видно из таблицы 6, среди обследованных больных РА преобладала II степень активности воспалительного процесса – у 67,6% обследованных. Активность воспалительного процесса, будучи суммарным показателем, отражает выраженность клинических проявлений активности (продолжительность утренней скованности, потребность в ГКС, НПВП, выраженность суставного синдрома и т.д.) и лабораторных показателей (СРБ, СОЭ, гаптоглобина, уровень гемоглобина (Hb) и др.). У остальных больных степени имело место умеренная – I степень активности (19,6%) и высокая III степень активности (18,3%) воспалительного процесса. У мужчин

сравнительно больше имело место I степень активности, тогда как у женщин II степень активности.

Таблица 6

Характеристика степени активности воспалительных процессов у обследованных больных ревматоидным артритом

№/№	Степень активности	Женщины		мужчины		Всего	
		абс	%	абс	%	абс	%
1	АКТ I	16	17,4	4	40,0	20	19,6
2	АКТ II	64	69,6	5	50,0	69	67,6
3	АКТ III	12	13,0	1	10,0	13	12,7
Всего		92	90,2%	10	9,8%	102	100%

Констатация степени суммарной активности указывает на глубину и распространенность иммуновоспалительного процесса и требует адекватной терапии.

Как отмечено выше, продолжительность утренней скованности при РА с клинических позиций определяет выраженность воспалительных процессов в организме. Этот показатель является первым по значимости диагностически критериальным признаком РА (таблица 7).

Таблица 7

Характеристика продолжительности утренней скованности у больных ревматоидным артритом

№/№	Утренняя скованность	женщины		Мужчины		Всего	
		абс	%	абс	%	абс	%
1	1,5 часа	6	13,0	4	40,0	10	17,9
2	2 часа	14	30,4	2	20,0	16	28,6
3	3 часа	12	26,1	3	30,0	15	26,8
4	4 часа	8	17,4	1	10,0	9	16,1
5	5 часов	6	13,0	-		6	10,7
Всего		46	82,1%	10	17,9%	56	100%

Как видно из представленной таблицы диапазон продолжительности утренней скованности у обследованных больных колеблется от 1,5 часа до 5 часов, что указывает на выраженность воспалительных сдвигов. Так, в обследованной популяции сравнительно высоким был удельный вес утренней скованности с продолжительностью до 2 часов и до 3 часов (соответственно 28,6% и 26,8%). Более длительное выражение утренней скованности до 4 часов и до 5 часов суммарно составили 26,8%, что также указывают на степень активности воспалительного процесса. Среди мужчин преобладала 1,5 часовая утренняя скованность (40%), а у женщин 2-х часовая – в 30,4%. Уточнение продолжительности утренней скованности в совокупности с другими показателями определяет характер и объем проводимой терапии.

Известно, что глубина воспалительных явлений отражается на наличие внесуставных (висцеральных) системных поражениях и их определение имеет важнейшее значение как для прогноза, так и для адекватной терапии.

Так, изучение внесуставных системных проявлений РА показало следующее (таблица 8).

Таблица 8

**Системные проявления ревматоидного артрита
у обследованных больных**

№/ №	Системные поражения	женщины		мужчины		Всего	
		абс	%	абс	%	абс	%
1	Внесуставные проявления	6	5,9	2	2,0	8	7,8
2	Ревматоидные узелки	13	12,7	-		13	12,7
Всего		19	18,6%	2	2,0%	21	20,6%

Как видно из представленной таблицы системные проявления РА обнаружены у 21 больных РА, что соответствует 20,6%, из них внесуставные поражения у 8 больных (7,8%) к общей популяции 102 больных, и типа ревматоидных узелков у 13 больных, причем во всех случаях у женщин. Обнаружение системных поражений и проявлений РА указывает на подверженность поражению и других органов и систем. В данном контексте изучение состояния сердечно-сосудистой системы является актуальной.

Так, нами изучено первоначально наличие жалоб на сердечно-сосудистую систему (таблица 9).

Таблица 9

**Изучение поражения сердца
у обследованных больных ревматоидным артритом**

№/№	Сердечные жалобы	Женщины		мужчины		Всего	
		абс	%	абс	%	абс	%
1	имеются	12	13,0	3	30,0	15	14,7
2	нет	80	87,0	7	70,0	87	85,3
Всего		92	90,2%	10	9,8%	102	100%

Как видно из таблицы на сердечно-сосудистую систему жалоб предъявили в виде кардиалгии, одышку при ходьбе, сердцебиение, периодическое повышение кровяного давления 15 больных (14,7%). Частота предъявленных кардиальных жалоб было значительно чаще в популяции мужчин. Это указывает на подверженность мужской популяции больных к сердечно-сосудистым повреждениям, несмотря на молодой возраст. Но с другой стороны отсутствие жалоб еще полностью не подтверждает интактности сердечно-сосудистой системы.

Изучение показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) показало следующее (таблица 10). Так, со стороны показателя АД, как систолического артериального давления (САД),

так диастолического артериального давления (ДАД) отклонений от показателей контроля не отмечалось. Данные показатели были аналогичны у мужчин и женщин. Со стороны ЧСС отмечено достоверное повышение до $83,1 \pm 1,00$ (в контроле $71,9 \pm 1,06$). Среди мужчин и женщин показатели были почти идентичны с общей популяцией и достоверно отличались в сторону увеличения от показателей контроля ($P < 0,01$).

Таблица 10

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений у обследованных больных ревматоидным артритом

№/ №	Показатели	женщины	мужчины	Всего
1. АД (мм.рт.ст) – контроль			САД	$107,0 \pm 1,42$
			ДАД	$65,5 \pm 2,39$
-	САД	$113,9 \pm 1,67^*$	$116,3 \pm 1,24^\wedge$	$114,1 \pm 1,55^\wedge$
	ДАД	$74,3 \pm 0,95$	$76,3 \pm 1,24^*$	$74,5 \pm 0,89^*$
2. ЧСС (за 1 мин) – контроль				$71,9 \pm 1,06$
-	до лечения	$93,2 \pm 1,06^\wedge$	$82,0 \pm 1,46^\wedge$	$83,1 \pm 1,00^\wedge$

Примечание: * $P < 0,05$ достоверное различие с контрольной группой

$^\wedge P < 0,01$ достоверное различие с контрольной группой

Изучение общего анализа крови, отражающего системные и локальные изменения со стороны организма в целом выявило следующую ситуацию (таблица 11). Так, показатели гемоглобина (Hb) крови у больных РА значительно было ниже показателей контроля ($P < 0,01$), причем это было более выражено у женщин.

Количество эритроцитов также отличались достоверно от показателей контроля ($P < 0,01$). Это в свою очередь является результатом системного иммунного воспаления при РА.

Данные цветного показателя эритроцитов практически не отличались от контроля. Следовательно, имело место нормохромная анемия.

Количество лейкоцитов периферической крови особых изменений не претерпело.

Таблица 11

**Показатели гемограммы у обследованных больных ревматоидным артритом
(M±m)**

Общий анализ крови		женщины	мужчины	Всего
Hb (гр/л)	контроль	124,3±0,900	139,0±1,900	126,15±1,200
	больные РА	89,38±1,338*	105,9±3,226*	90,87±1,284*
эритроциты	контроль	4,20±0,042	4,75±0,220	4,48±0,131
	больные РА	3,04±0,050*	3,52±0,115*	3,07±0,048*
цветной показатель	контроль	0,95±0,001	0,95±0,001	0,95±0,001
	больные РА	0,98±0,156	0,90±0,000*	0,97±0,134
L (10*9 гр/л)	контроль	6,40±0,023	6,40±0,023	6,40±0,023
	больные РА	6,64±0,645	5,58±0,518	6,57±0,619
тромбоциты	контроль	250,00±4,199	250,00±4,199	250,00±4,199
	больные РА	205,2±10,61*	200,2±0,126*	204,90±10,103*
СОЭ (мм/ч)	контроль	5,80±0,800	5,80±0,800	5,80±0,800
	больные РА	29,15±1,430*	25,75±7,692*	28,84±1,439*

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

Тромбоциты были значительно меньше контрольных значений в общей популяции ($P < 0,01$), аналогичная, но более выраженная тромбоцитопения имело место у мужчин, чем женщин.

Показатели СОЭ значительно выше в общей популяции в целом, у женщин и мужчин в частности. Данное обстоятельство традиционно подчеркивает выраженность активности и давности иммуновоспалительного процесса у больных РА и требует рационального решения проблемы.

Соответственно дизайну исследования группы не отличались по симптомомодифицирующим препаратам (ГКС, НПВП), отличались по применению базисных средств – метотрексата (таблица 12)

Таблица 12

Применение метотрексата у больных ревматоидным артритом

№/ №	Длительность приема препарата Метотрексата	Всего	
		абс	%
1	не получали	34	33,3%
2	получали	68	66,7%
<i>в том числе:</i>			
-	<i>до 2 лет</i>	37	36,3%
-	<i>более 2 лет</i>	31	30,4%
Всего		102	100%

Как видно из представленной таблицы 66,7% больных применяли базисный препарат метотрексат, остальные 34 больных (33,3%) не получали метотрексат.

При этом метотрексат принимали до 2-х лет 36,3%, а более 2-х лет 30,4% больных без каких-либо побочных реакций.

Показатели ЧСС, САД и ДАД у больных получавших и не получавших метотрексат приведены в таблице 13.

Таблица 13

**Показатели ЧСС, САД, ДАД у больных ревматоидным артритом
в зависимости от применения метотрексата
(M±m)**

№ №	Длительность приема препарата Метотрексата	ЧСС (раз/за 1 мин)		САД (мм.рт.ст)		ДАД (мм.рт.ст)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	контрольная группа	71,9±1,13		107,0±1,42		65,5±2,39	
2	не получали	89,6±2,48	80,2±3,90	117,8±3,24*	114,3±1,40	77,8±1,62	75,71±1,40
3	Получали	92,2±0,98	84,1±2,35	112,9±1,08*	115,6±0,65	73,3±0,82^	75,56±0,65
<i>в том числе:</i>							
-	<i>до 2 лет</i>	82,5±1,34	84,4±3,25	112,5±1,57	116,2±0,83	73,6±1,00^	76,15±0,83
-	<i>более 2 лет</i>	81,7±1,95	83,4±2,47	113,3±1,44	114,0±1,92	73,0±1,44^	74,0±1,92

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,05 достоверное различие между группами получавшими и не получавшими метотрексат

Таблица 3.14

**Показатели ЧСС, САД, ДАД у больных ревматоидным артритом
в зависимости от возраста начала болезни
(M±m)**

Показатели		контроль (n=20)	возраст, начало болезни (лет)		
			до 20 (n=30)	20-30 (n=60)	30-40 (n=12)
ЧСС (за мин)	до лечения	71,9±1,13	90,4 ± 2,04*	88,87 ± 1,62*	88,00 ± 2,24
	после лечения		82,9 ± 2,02*	80,00 ± 1,98* ⁺	74,00 ± 2,52* ^{^+}
САД мм.рт.ст	до лечения	107,0±1,42	128,1 ± 4,35*	130,42 ± 1,39*	134,43 ± 1,57*
	после лечения		118,6 ± 2,80*	119,38 ± 1,42* ⁺	121,00 ± 6,29*
ДАД мм.рт.ст	до лечения	65,5±2,39	83,3 ± 2,49*	86,23 ± 1,05*	87,15 ± 0,83*
	после лечения		79,4 ± 2,80*	84,38 ± 1,42*	75,00 ± 6,29

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,05 достоверное различие с группой до 20 лет возраста начала болезни

+ P<0,05 достоверное различие между группами до и после лечения

Как указывают результаты мониторинга в процессе лечения существенных различий в зависимости от применения метотрексата и от длительности его применения различий практически не выявлено. Это указывает на реализацию компенсаторно-приспособительных реакций нивелирующих сопряженность кардиоваскулярной деятельности.

Аналогичные результаты получены при изучении вышеперечисленных показателей в возрастном аспекте (таблица 14).

Как представлено в таблице, по средним показателям ЧСС, САД и ДАД не зависели от возраста больных. Хотя ЧСС в 25%, САД – 20% и ДАД 21% случаев были достоверно выше показателей контроля.

Таким образом, изучение клинико-лабораторных показателей, особенностей течения РА обследованных больных указывает в определенной степени влияния и на сердечно-сосудистую систему, прежде всего на сердечную деятельность, для чего необходимо детализированное изучение показателей центральной гемодинамики, состояние сосудов во взаимосвязи с течением РА.

Глава V. ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В развитии поражения сердечно-сосудистой системы важное значение имеют предикторные факторы – такие как дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Известно, что манифестация атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы базируется задолго начавшейся дислипидемических состояний.

Для понимания характера изменений липидного профиля у больных РА следует рассмотреть причины и механизмы дислипидемии (ДЛП). Хорошо известно, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта ХС, который может быть

следствием, как системного воспаления, так и фармакотерапии заболевания. У пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня ХС, триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов: ХС, ТГ и, в большей степени, «антиатерогенных» липопротеидов – ХС ЛПВП, - что приводит к увеличению индекса атерогенности. Важно, отметить, что при воспалении, под действием сывороточного амилоидного белка А (SAA), гаптоглобина и фосфолипазы А2 частицы ЛПВП приобретают провоспалительные свойства. При РА такие провоспалительные частицы ЛПВП встречаются в 5 раз чаще (20%), чем в контрольной группе (3,1%). Данные исследований указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, цитокинами, клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА. Использование противовоспалительной терапии приводит к снижению уровней СРБ, ИЛ6, увеличению концентрации ХС ЛПВП и возвращению ХС и ТГ на уровни, наблюдаемые до начала заболевания. Показано, что ЛПВП подавляют окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижают миграцию моноцитов и стимулируют выведение ХС из клеток артериальной стенки. Это приводит к замедлению развития атеросклероза.

Также, нами было проведено исследование, направленное на изучение липидного профиля больных ревматоидным артритом.

У обследованного нами 102 больных РА, получавшие метотрексат (МТ) до 3 лет, проанализировали показатели холестерина обмена. Средняя доза (медиана) МТ за период исследования составляла 7,5 мг. Преднизолон принимали 80% больных в средней дозе 5,0 мг.

Изучение в общей популяции показателей холестерина обмена приведена в таблице 15.

Показатели липидного профиля у больных ревматоидным артритом молодого возраста (M±m)

Показатели	контроль (n=20)	больные РА (n=102)
ОХС	4,82 ± 0,331	5,87 ± 0,250*
ТГ	1,90 ± 0,072	2,61 ± 0,224*
ХС ЛПНП	1,24 ± 0,130	2,17 ± 0,231*
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	0,92 ± 0,152*
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	1,03 ± 0,064*
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,048	3,41 ± 0,645

Примечание: * P<0,01 достоверное различие с контрольной группой

Как видно из представленной таблицы исследование показателей липидного профиля показало увеличение количества общего холестерина сыворотки крови на 17,9%; триглицеридов на 27%; ХС ЛПНП – на 43%; при этом уровень ХС ЛПВП снизился целых на 58%; коэффициент атерогенности в популяции повысился на 1,9 раза. Снижение ХС ЛПВП свидетельствует серьезным фактором риска развития атеросклероза, прежде всего поражающего сердечно-сосудистую систему.

Доказано также, что высокий уровень ХС ЛПНП и триглицеридемия являются серьезными факторами риска атеросклероза и ИБС.

Учитывая сдвиги в общей популяции больных РА, нами проанализированы липидные показатели в возрастном аспекте (табл. 16).

Как видно в приведенной таблице показатели липидного обмена зависели от возраста больных. Так, наиболее достоверное различие отмечено по показателям ХС ЛПОНП (P<0,05). Остальные показатели имели тенденцию к повышению – ОХС на 9%, ТГ на 26,6%, ХС ЛПНП на 27%, при

этом ХС ЛПВП наоборот был низким у лиц в старшем возрасте, нежели в возрасте 20-30 лет (на 8,3%) и соответственно коэффициент атерогенности был значительно выше у лиц в возрасте 30-40 лет (27,3%). Данная ситуация у больных РА несколько не стыкуется с данными здоровых людей. Возможно, это связано с бурным началом болезни и быстро прогрессирующим течением, особенно при серопозитивных формах.

Таблица 16

Показатели липидного профиля больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста (M±m)

Показатели	контроль (n=20)	возраст (лет)	
		20-30 лет (n=48)	30-40 лет (n=47)
ОХС	4,82 ± 0,331	5,11 ± 0,137	5,61 ± 0,440
ТГ	1,90 ± 0,072	2,14 ± 0,179	2,71 ± 0,421*
ХС ЛПНП	1,24 ± 0,130	1,56 ± 0,257	2,13 ± 0,204*
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	0,97 ± 0,299*	0,89 ± 0,139*
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	0,94 ± 0,108*	1,64 ± 0,065*
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,348	2,63 ± 0,542*	3,62 ± 1,169*

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

В данном контексте представляет также интерес возраст, когда началось заболевание, поскольку в более молодом возрасте физиологические изменения липидного профиля не наблюдаются или бывают минимальными.

В таблице 17 показатели липидного обмена больных РА проанализированы в этом ракурсе.

**Показатели липидного профиля у больных ревматоидным артритом
в зависимости от возраста, когда началось заболевание
(M±m)**

Показатели	контроль (n=20)	возраст, начало болезни (лет)		
		до 20 лет (n=30)	20-30 лет (n=60)	30-40 лет (n=12)
ОХС	4,82 ± 0,331	5,19 ± 0,314	5,23 ± 0,146	5,90 ± 0,262*^
ТГ	1,90 ± 0,072	3,23 ± 0,582*	2,41 ± 0,258	2,61 ± 0,393
ХС ЛПНП	1,24 ± 0,130	1,89 ± 0,483	2,35 ± 0,258*	3,07 ± 0,388*
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	1,02 ± 0,462	0,88 ± 0,240*	0,64 ± 0,204*
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	1,48 ± 0,107*	1,1 ± 0,084*	1,19 ± 0,087*
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,348	2,85 ± 0,321	3,44 ± 0,394	4,19 ± 0,287

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,05 достоверное различие между группами возраста начала болезни 20-30 и 30-40 лет

Анализ показателей данной таблицы показывает, что когда РА начинается с 17 до 20 лет (ювенильная форма РА не включена в исследование) отмечена повышение ОХС на 7,7% и высокоатерогенной фракции липидов – триглицеридов на 41,1% по сравнению с контролем, хотя другие фракции изменились незначительно. Данная тенденция увеличения ТГ оставалась когда начиналась РА в возрасте 20-30 лет (на 27,2%), 30-40 лет (на 42,7%) ($P < 0,05$). Что касается коэффициента атерогенности, то отмечено более выраженное увеличение его, когда болезнь начиналось в более старшем возрасте 30-40 лет, хотя имеет место его повышение начиная с 17-20 лет.

Данная ситуация подтверждает мнение Е.Л. Насонова и др. о том, что поражение сердечно-сосудистой системы стартует с момента развития РА. С этой позиции представляет практический интерес зависимость липидных сдвигов от продолжительности болезни (таблица 18).

По данным, приведенных в таблице, при давности до 1 года имело место селективное увеличение ТГ (на 15%), который возрастал параллельно к увеличению давности болезни, достигая достоверных различий не только с контролем, но и начальным периодом РА. Очень выраженное и в большинстве случаев достоверное снижение отмечено в показателях ХС ЛПВП ($P < 0,05$), что указывает на возникновение стабильной дислипидемии на фоне относительно спокойной ситуации со стороны показателей коэффициента атерогенности. Следовательно, длительность болезни больше отражается на липидном профиле отрицательно, нежели возраст больного.

Тяжесть течения РА и прогноз заболевания во многом зависят от характера течения – т.е. от наличия ревматоидного фактора. Ревматоидный фактор представляет собой агрегированный патологический иммуноглобулин G, несущий собой степень иммуноактивности. При исследовании больных РА липидного спектра крови в зависимости от серопринадлежности обнаружен дисбаланс в липидограмме (таблица 19).

Таблица 19

**Показатели липидных фракций у больных ревматоидным артритом
в зависимости от давности болезни
(M±m)**

Показатели	контроль (n=20)	давность болезни (лет)			
		до 1 года (n=17)	1-5 лет (n=39)	5-10 лет (n=34)	более 10 лет (n=12)
ОХС	4,82 ± 0,331	4,80 ± 0,252	4,93 ± 0,265	5,33 ± 0,342	5,76 ± 0,471
ТГ	1,90 ± 0,072	2,42 ± 0,481	2,04 ± 0,347	2,79 ± 0,244*	3,75 ± 0,189* [^] +
ХС ЛПНП	1,24 ± 0,130	1,88 ± 0,447	2,16 ± 0,791	2,33 ± 0,264	2,49 ± 0,887
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	0,81 ± 0,519	0,83 ± 0,235*	0,73 ± 0,221*	0,54 ± 0,113*
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	1,11 ± 0,135*	0,93 ± 0,033*	1,27 ± 0,068•	1,72 ± 0,040*•
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,348	3,25 ± 0,341	3,45 ± 0,126	4,08 ± 0,551	4,74 ± 0,620 [^] •

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

[^] P<0,05 достоверное различие с группой давностью болезни до 1 года

• P<0,05 достоверное различие с группой давностью болезни от 1 до 5 лет

⁺P<0,01 достоверное различие с группой давностью болезни от 1 до 5 лет

Таблица 20

Зависимость липидного спектра крови у больных ревматоидным артритом в зависимости от ревматоидного фактора

(M±m)

Показатели	контроль (n=20)	Ревматоидный фактор	
		серопозитивный (n=67)	серонегативный (n=35)
ОХС	4,82 ± 0,331	5,35 ± 0,510	5,17 ± 0,445
ТГ	1,90 ± 0,072	2,65 ± 0,289*	2,39 ± 0,245*
ХС ЛПНП	1,24 ± 0,130	1,89 ± 0,366*	1,62 ± 0,290
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	0,90 ± 0,207*	1,32 ± 0,184*^
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	1,46 ± 0,079*^	1,06 ± 0,059
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,348	3,87 ± 0,21*	2,76 ± 0,012*^

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,05 достоверное различие между группами серопозитивным и серонегативным

Следует отметить, что в содержании ОХС достоверных различий не обнаружено, также в показателях ТГ, ХС ЛПНП не было обнаружено достоверных различий, тогда как в показателях ХС ЛПВП было достоверное снижение в 1,4 раза (P<0,05), и повышение ХС ЛПОНП в 1,4 раза (P<0,05), что указывает на дисбаланс в сторону повышения риска атерогенности, что подтверждается также увеличением коэффициента атерогенности на 20%.

К настоящему времени наибольшее количество работ посвящено изучению влияния МТ на липидный спектр крови у пациентов с РА. Результаты этих данных противоречивы. Так, в исследовании A.N. Georgiadis и соавт. у больных с ранним РА после 12 мес лечения МТ отмечено снижение индекса атерогенности (общий ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП), коррелирующее с уменьшением уровней острофазовых показателей (СРБ и СОЭ).

Исходя из вышеуказанного, нами изучены показатели липидного спектра с позиции влияния метотрексата на их уровень (таблица 21).

По представленной в таблице данным сделать однозначное заключение по влиянию метотрексата на показатели липидного обмена нельзя. Но можно отметить следующие аспекты:

- 1) У больных, принимавших метотрексат, отмечено повышение уровня ТГ.
- 2) Более выраженное снижение уровня ХС ЛПВП.
- 3) Значительно низкие показатели коэффициента атерогенности, что в меньшей степени зависели от длительности применения метотрексата.

Таблица 21

**Состояние липидного обмена у больных ревматоидным артритом
в зависимости от применения метотрексата
(M±m)**

Показатели	контроль (n=20)	получали МТ		не получали МТ (n=34)
		до 2 лет (n=37)	более 2 лет (n=31)	
ОХС	4,82 ± 0,331	5,18 ± 0,316	5,63 ± 0,043	5,12 ± 0,732
ТГ	1,90 ± 0,072	2,54 ± 0,249*	2,85 ± 0,534	2,21 ± 0,743
ХС ЛПНП	1,74 ± 0,130	2,03 ± 0,266	2,57 ± 0,485	1,97 ± 0,469
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	1,08 ± 0,204*	0,82 ± 0,286*	1,28 ± 0,401*
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	1,17 ± 0,064*^	1,31 ± 0,070*	0,92 ± 0,085
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,348	2,83 ± 0,550	3,66 ± 0,850	2,89 ± 0,827

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,05 достоверное различие между группами не- и получавшими метотрексат

В следующей таблице 22 провели анализ в целом показателей, получавших и не получавших метотрексат.

Таблица 22

**Сравнительный анализ показателей липидов у больных ревматоидным артритом в зависимости от применения метотрексата
(M±m)**

Показатели	контроль (n=20)	получали МТ (n=68)	не получали МТ (n=34)
ОХС	4,82 ± 0,331	5,51 ± 0,250	5,12 ± 0,732
ТГ	1,90 ± 0,072	2,69 ± 0,199*	2,21 ± 0,743^
ХС ЛПНП	1,24 ± 0,130	2,09 ± 0,243*	1,97 ± 0,469
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	0,92 ± 0,159*	1,28 ± 0,401
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	1,61 ± 0,053*	0,92 ± 0,085
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,348	3,90 ± 0,565	2,89 ± 0,827

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,05 достоверное различие между группами не- и получавшими МТ

Так, показатели ТГ достоверно были выше в группе принимавших МТ, также достоверное снижение ХС ЛПВП отмечалось в группе принимавших МТ, но ХС ЛПОНП были достоверно выше в группе получавших МТ, и соответственно, в группе получавших МТ коэффициент атерогенности был значительно выше.

Все это, и представленное выше указывает относительно потенциально проатерогенное действие МТ на липидный обмен, которое в первую очередь его влиянием на функциональное состояние печени, что указано многими исследователями, которое реализуется опосредованно на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых сдвигов.

Глава VI. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) обычно рассматривается как внесуставное проявление РА. К нему относятся: перикардиты, клапанные поражения, миокардиты, коронарные артерииты. Аномалии проводящей системы, аортиты и легочная гипертензия. Тем не менее, кардиальная патология у больных РА часто не диагностируется, отступая на второй план по сравнению с выраженным суставным синдромом.

Пациенты с РА имеют особенности ССО – высокую частоту безболевого ишемии миокарда, бессимптомного ИМ и внезапной сердечной смерти, увеличение летальности после первого ИМ. При гистологическом исследовании сосудов отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом регистрируются увеличение частоты «ранних» бляшек и более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки.

Несмотря на высокую частоту кардиоваскулярной патологии, развивавшейся при РА, наличие предпосылок для появления нарушения структурно функциональных показателей на фоне лечения базисными препаратами, в частности МТ не встречались.

Для совершенствования диагностики поражения сердца у больных РА с использованием клинико-инструментальных данных, включающих оценку систолической и диастолической функции сердца, внутрижелудочковой гемодинамики, структурных параметров сердца, нами было проведено исследование. Всем 102 пациентам, включенным в исследование, проводилось эхокардиографическое обследование (Эхо-КГ) на ультразвуковом аппарате «MEDISON 8000 LIGHT» (Южная Корея)

кардиологическим датчиком 2,4 мГц, в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике.

Как видно по таблице 23, по сравнению с контролем, в группе больных отмечается рост показателей КДО ($P < 0,01$), этим можно предположить, что у больных РА имеет место эксцентрический тип гипертрофии миокарда.

Это также подтверждается результатами оценки показателя КДО/ИММЛЖ, который у больных РА оказался больше по сравнению с контролем, причем эта разница с возрастом увеличивается, что в свою очередь свидетельствует о преобладании дилатации полости левого желудочка над утолщением его стенок. Данный тип ремоделирования со временем приводит к развитию систолической, затем и диастолической дисфункции миокарда.

Таблица 23

Структурно - функциональные показатели левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом (M±m)

Показатели	контроль (n=20)	Больные РА, возраст (лет)		
		до 20 (n=6)	20-30 (n=47)	30-40 (n=49)
КДР (см)	4,50±0,26	4,99±0,25*	5,32±0,162*	5,68±0,126 ⁺
КДОи (мл/м ²)	48,07±1,32	56,71±1,33 [^]	62,92±1,440 ^{^•}	65,03±1,410 ^{^•}
КСОи (мл/м ²)	16,81±0,51	16,90±0,48	17,00±0,330	17,91±0,390 ⁺
ТМЖП (см)	0,84±0,01	0,88±0,03*	1,05±0,034 [•]	1,21±0,044 ^{•+}
ТЗСЛЖ (см)	0,80±0,02	0,90±0,00	1,02±0,021	1,19±0,035 ^{•+}
ОТС	0,36±0,02	0,39±0,20	0,41±0,011	0,44±0,110 ^{•+}
ФВ (%)	73,11±0,58	70,04±0,29*	67,90±0,550*	65,14±0,320 ^{^•+}
УО (мл/м ²)	30,82±0,78	34,09±0,48 [^]	36,09±0,530 ^{^•}	40,40±0,910 ^{^•+}
ММЛЖ (г)	140,53±2,34	149,10±2,11	155,10±1,550	159,20±3,410 ^{•+}
ИММЛЖ (г/м ²)	84,41±2,02	88,41±1,09	97,72±2,320 ^{^•}	104,31±1,780 ^{^•}

КДОи/ИММЛЖ (мл/г)	0,57±0,01	0,64±0,032	0,68±0,021	0,72±0,031 ^{^•}
----------------------	-----------	------------	------------	--------------------------

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

[^] P<0,01 достоверное различие с контрольной группой

• P<0,01 достоверное различие с группой больных РА возрастом до 20 лет

⁺ P<0,01 достоверное различие с группой больных РА возрастом 20-30 лет

В возрастном диапазоне анализ эхокардиографических показателей установил более стабильное достоверное изменение в сторону ухудшения практически всех показателей КДР, КДО, КСО, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ФВ, УО, ИММЛЖ (P<0,05) по сравнению с данными больных до 20 лет независимо от времени начала болезни. Менее яркое, но также достоверные сдвиги были в группе больных в возрасте от 20 до 30 лет. Что интересно, достоверное (P<0,05) отличие были практически по многим показателям в группах 20-30 и 30-40 лет. Это указывает не только возрастные показатели, но и неадекватность лечения базисными препаратами, блокирующие аутоиммунные висцеральные и сосудистые изменения.

Развитие гипертрофии левого желудочка у больных РА, прежде всего связано перегрузкой объемом в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Данная ситуация может быть обусловлена также используемыми препаратами для длительного приема, таких как и МТ. Необходимо отметить, что анемия, сопровождающая РА может способствовать развитию преднагрузки.

Отмечено статистически значимый рост показателей КДО, ФВ и УО (P<0,01), что указывают на наличие системного васкулита и повышения общего периферического сопротивления с последующим напряжением компенсаторных механизмов. Здесь необходимо помнить о значении преобладания тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, часто встречающиеся у больных РА.

Представляет интерес изучение основных показателей кардиогемодинамики в разрезе с давностью РА. Так, в таблице 24 приводятся данные во взаимосвязи с давностью РА.

Таблица 24

**Некоторые эхокардиографические показатели больных ревматоидным артритом в зависимости от давности болезни
(M±m)**

Показатели	контроль (n=20)	давность болезни (лет)			
		до 1 года (n=17)	1-5 лет (n=39)	5-10 лет (n=34)	более 10 лет (n=12)
КДР(см)	4,50±0,260	4,77±0,551	4,52±0,178*	4,45±0,168	4,62±0,290
КСР(см)	3,34±0,150	2,87±0,360	2,59±0,171^	2,73±0,123^	2,98±0,196
ТМЖП(см)	0,84±0,010	0,95±0,121	1,04±0,042^	1,18±0,033^•	1,24±0,062^•
ТЗСЛЖ(см)	0,80±0,020	0,89±0,034*	0,99±0,048^	1,15±0,033 ⁺ •	1,25±0,037 ⁺ •

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,01 достоверное различие с контрольной группой

+ P<0,05 достоверное различие с группой больных РА давностью до 1 года

• P<0,05 достоверное различие с группой больных РА давностью 1-5 лет

Как указывают результаты исследования, основные показатели ЭхоКГ, такие как КДР, КСР были связаны с продолжительностью болезни, особенно достоверно при давности с 1 до 5 лет (P<0,05; P<0,01); со стороны показателей КСР достоверное снижение отмечено у больных давностью болезни от 5 до 10 лет (P<0,01); в эти сроки обычно интенсивно протекает заболевание и соответственно интенсивно проводится лечение глюкокортикоидами, цитостатиками. В дальнейшем, по-видимому, в связи со стабилизацией патологических процессов, изменения КСР были недостоверными. ТМЖП у больных РА имели тенденцию к увеличению, особенно с давностью болезни более 10 лет, достигая 1,24±0,062, что составило 9,7% (P<0,05).

Определенный интерес представляет возраст больных, хотя контингент обследованных и контрольная группа состояли из молодых в возрасте от 17 до 40 лет. Тем не менее, исходя из того, что проводимая терапия, да и сама болезнь с иммуновоспалительными сдвигами могут оказать на сердечно-сосудистую систему определенное влияние, нами изучены некоторые основные показатели ЭхоКГ в возрастном аспекте (таблица 25).

Таблица 25

Некоторые эхокардиографические показатели больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста

(M±m)

Показатели	контроль (n=20)	возраст (лет)		
		до 20 (n=30)	20-30 (n=60)	30-40 (n=12)
КДР(см)	4,50±0,260	4,99±0,250	4,62±0,162 [^]	4,88±0,126 ^{^+•}
КСР(см)	3,34±0,150	3,10±0,101 [^]	2,94±0,106 [^]	3,10±0,134 ^{+•}
ТМЖП(см)	0,84±0,010	0,88±0,034 [*]	0,95±0,034 [^]	1,14±0,044 ^{^•}
ТЗСЛЖ(см)	0,80±0,020	0,90±0,000	0,99±0,021	1,21±0,035 [*]

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

[^] P<0,01 достоверное различие с контрольной группой

[•] P<0,01 достоверное различие с группой больных РА возрастом до 20 лет

⁺ P<0,05 достоверное различие с группой больных РА возрастом 20-30 лет

ТЗСЛЖ после 1 года от начала болезни стала увеличиваться, достигая при этом 1,21 см (P<0,05) после 10 летней продолжительности.

Морфоструктурные и морфометрические изменения свидетельствуют о росте повышения давления в левом желудочке и увеличение жесткости миокарда, обуславливая развитие интерстициального фиброза.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, как указано выше, зависят от ряда причин: от активности иммуновоспалительного системного процесса, от длительно принимаемых лекарств, таких как глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты,

цитостатики. Но среди указанных препаратов наиболее мощным болезнью модифицирующим препаратом являются цитостатики, в основном метотрексат.

Кардинальным вопросом данного исследования является изучение влияния МТ на кардиографические показатели больных РА, притом в молодом возрасте от 17 до 40 лет в сопоставлении с популятивными показателями. Здесь необходимо отметить что, несмотря на высокую частоту кардиоваскулярной патологии, развившейся при РА, наличии предпосылок для появления нарушения структурнофункциональных параметров внутрисердечной гемодинамики, имеющиеся в литературе сведения, носят противоречивый характер и крайне малочисленны.

Результаты наших исследований приведены в таблице 26. Так достоверное отличие по данным ЭхоКГ было обнаружено со стороны показателей КСР в сторону уменьшения ($P < 0,05$), которое можно объяснить компенсаторными механизмами с одной, и выраженным иммуно-воспалительным процессом в миокарде левого желудочка. Возможно, МТ обладает наряду с гепато-гастротоксичностью и какой-то мере и кардиотоксичностью. Однако, в литературе мнения авторов по этому поводу неоднозначны и немногочисленны, возможно это проясняется не у всех больных, также и гепатотропная реакция.

**Основные эхокардиографические показатели у больных ревматоидным артритом
в зависимости от приема метотрексата
(M±m)**

Показатели	контроль (n=20)	получали МТ		не получали МТ (n=34)
		до 2 лет (n=37)	более 2 лет (n=31)	
КДР (см)	4,50 ± 0,260	4,75 ± 0,155	4,93 ± 0,257	4,48 ± 0,191
КСР (см)	3,34 ± 0,150	3,04 ± 0,147	2,77 ± 0,156*	3,04 ± 0,174
ТМЖП (см)	0,84 ± 0,010	0,99 ± 0,042*	1,16 ± 0,051*^	0,96 ± 0,045*
ТЗСЛЖ (см)	0,80 ± 0,020	0,96 ± 0,035*	1,13 ± 0,041*^	0,95 ± 0,037*
ТКИМ (мм)	0,78 ± 0,001	1,02 ± 0,065*	0,98 ± 0,065*	0,95 ± 0,070*

Примечание: * P<0,05 достоверное различие с контрольной группой

^ P<0,05 достоверное различие между группами получавшими и не получавшими метотрексат

Таким образом, у 31 (30,4%) больных РА имели гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и различные типы ремоделирования (таблица 27). Так у 22 (21,56%) больных отмечалось эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГЛЖ), у 9 (8,82%) больных выявлено концентрическое ремоделирование, тогда как у 69,6% больных была нормальная геометрия ЛЖ. Надо отметить, что ни у одного из данных больных указание на артериальную гипертензию в прошлом и во время обследования в клинике не было.

Таблица 27

Основные эхокардиографические показатели гипертрофии левого желудочка у больных ревматоидным артритом в зависимости от приема метотрексата (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные РА (n=31)	
		с МТ (n=19)	без МТ (n=12)
КДР (см)	4,50±0,260	5,48±0,120*	5,12±0,134*
ТМЖП (см)	0,84±0,010	1,36±0,021*	1,23±0,014*^
ТЗСЛЖ (см)	0,80±0,020	1,32±0,023*	1,26±0,018*
ИММЛЖ (г/м ²)	84,41±2,020	132,03±1,520*	118,62±2,130*^
ОТС	0,36±0,020	0,48±0,120*	0,49±0,075*

Примечание: * P- достоверное различие с контрольной группой

^P- достоверное различие между группами получавшими и не получавшими метотрексат

Нарастание показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и ТЗСЛЖ достоверно ассоциировалось с серопозитивностью по РФ, активностью процесса, гиперхолестеринемией, уровнем триглицеридов в крови, а также приемом МТ более 2 лет.

Доплерография диастолического трансмитрального кровотока выявила достоверное снижение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) и увеличение максимальной скорости предсердного наполнения (А) ($p < 0,01$ для обоих параметров) (таблица 28).

Таблица 28

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных ревматоидным артритом (M±m)

Показатели	Больные РА		Контрольная группа (n=20)
	Получали МТ (n=68)	Не получали МТ (n=34)	
Скорость Е, м/с	0,51 ± 0,10	0,59±0,09	0,71±0,07
Скорость А, м/с	0,57±0,11	0,53±0,08	0,46±0,11
Е/А	0,87±0,26*	1,22±0,10*	1,58±0,03
ВИР м/с	84,51±1,34*	79±1,10*^	66,14±0,87
Время замед.Е, м/с	167,16±2,23*	163,0±2,04*^	149,0±2,45

Примечание: * $P < 0,01$ достоверное различие с контрольной группой

^ $P < 0,01$ достоверное различие между группами с МТ и без МТ

В нашем исследовании у 27 (26,6%) больных было выявлено изменения трансмитрального доплеровского кровотока (коэфф. Е/А<1,0), что свидетельствует о наличии у них диастолической дисфункции ЛЖ (ДДФ) при нормальных показателях ФВ.

ДДФ ассоциировалась с высокой активностью процесса, с возрастом пациентов, серопозитивностью и приемом МТ (таблица 28).

Таблица 28

**Диастолическая дисфункция у больных РА в зависимости от
клинических проявлений**

Клиническая характеристика больных с РА		Диастолическая дисфункция ЛЖ			
		Больные с ДДФ n=27		Больные без ДДФ n=75	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Течение	Быстро прогрессирующий	1	3,7	3	4
	Медленно прогрессирующий	26	96,3	72	96
Серопозитивность по РФ	Серопозитивный	22	81,5	34	45,33
	Серонегативный	5	18,5	41	54,66
Активность, степень	1	7	25,9	9	12
	2	18	66,66	57	76
	3	2	7,4	9	12
Возраст больных, лет	До 20 лет	8	29,6	22	29,33
	20-30 лет	12	44,4	48	64
	30-40 лет	7	25,9	5	6,66
Длительность заб-я, лет	1-5 лет	6	22,2	30	40
	5-10 лет	11	40,7	32	42,66
	>10 лет	10	37,03	3	4
Внесуставные проявления	Имеются	9	33,33	10	13,33
	Нет	18	66,66	65	86,66
Базисная терапия	с МТ	16	59,26	52	69,33
	без МТ	11	40,74	12	16

Примечание: *P<0,05 достоверное различие между группами с МТ и без МТ

Известно, при РА частыми причинами летальности этих больных являются осложнения атеросклеротического процесса – инфаркт миокарда и инсульт. Увеличение кардиоваскулярной заболеваемости отмечается не только у пациентов, длительно страдающих РА, но и в первые годы болезни, особенно у серопозитивных по ревматологического фактору женщин.

Наиболее ранним признаком атеросклеротического поражения сосудов является эндотелиальная дисфункция, устанавливаемая по нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации.

Установлено также более частое, чем в популяции, формирование атеросклеротических бляшек при РА и увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и костной деструкции. Эти данные позволяют предположить наличие тесной патогенетической связи между неконтролируемым ревматическим процессом и ускоренным прогрессированием атеросклероза. В данной ситуации остается не до конца выясненным влияние базисного препарата метотрексата на показатели ТИМ.

Нами проведено дуплексное исследование экстракраниального отдела сонных и позвоночных артерий выполняли с определением извитости сосудов, линейной скорости кровотока с анализом толщины комплекса интима-медиа, наличия атеросклеротических бляшек и степени стеноза нормальной считали величину ТИМ не более 0,9 мм (рис. 1).

Как видно из представленного рисунка, изменения сонных и позвоночных артерий у больных РА в молодом возрасте характеризовались увеличением ТИМ, не редким нахождением атеросклеротических бляшек, извитостью сонных и позвоночных артерий. При дуплексном исследовании бронхоцефальных артерий увеличение ТИМ выявлено у 29,4% больных РА.

Увеличение ТИМ было чаще у больных старше 30 лет ($P < 0,01$), не зависело от давности болезни, ассоциировалось с серопозитивным вариантом течения РА ($P < 0,05$), также ассоциировалось увеличением ТИМ с возрастом начала болезни – при начала болезни после 20 лет достоверно увеличивалось ($P < 0,01$). У больных принимавших МТ в течение до 2-х лет показатели были выше ($P < 0,05$), чем у не принимавших МТ, что связано скорее всего применением индуцирующих доз ремиссию, что подтверждается снижением показателей у больных более длительно принимавших. В группе больных не принимавших МТ показатели ТИМ было достоверно ниже ($P < 0,05$).

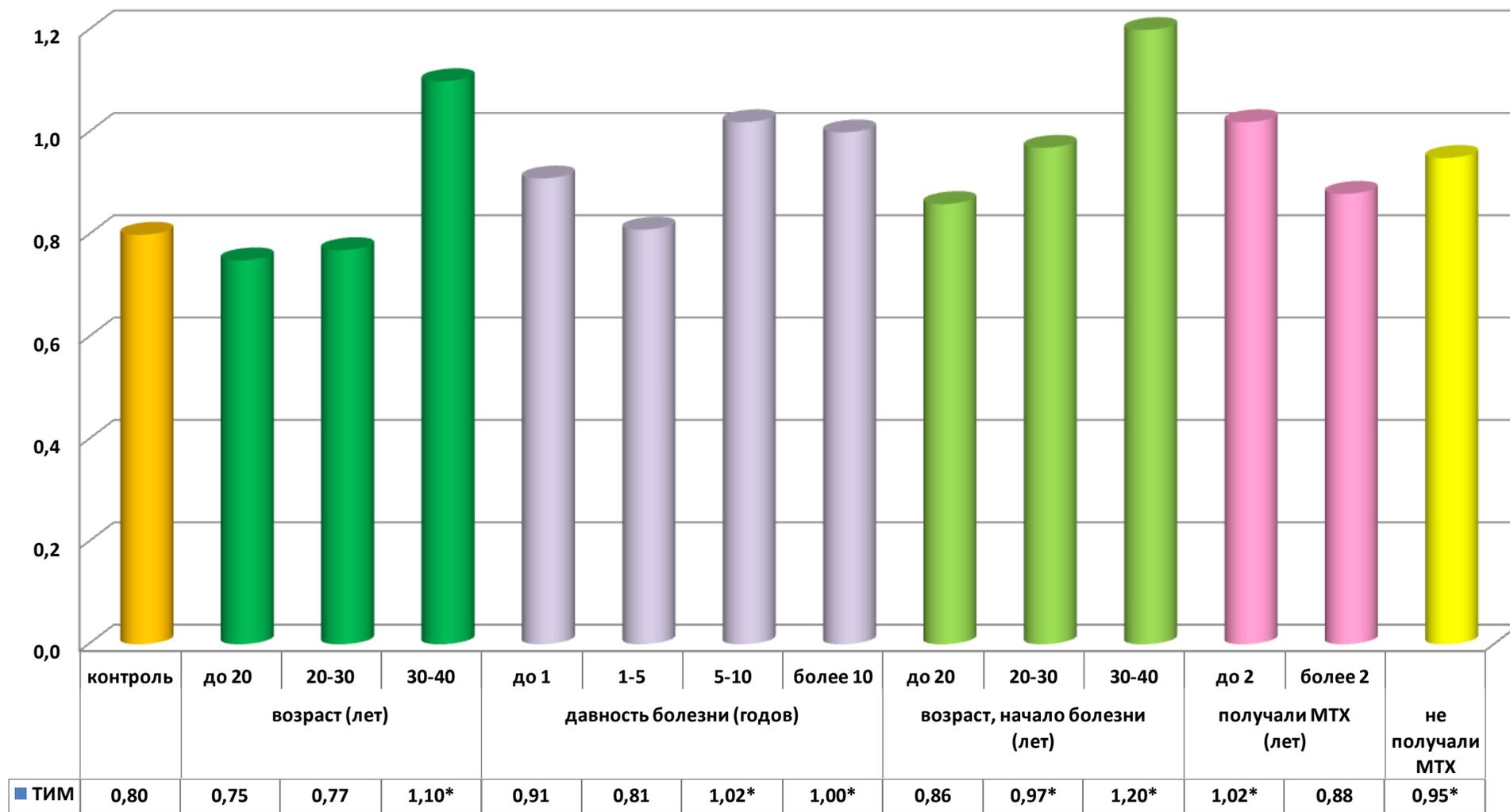


Рис.1. Показатели ТИМ у больных ревматоидным артритом молодого возраста

У всех больных РА определялись УЗ признаки изменения в стенке плечевой артерии. Плечевая артерия в большинстве случаев имела неровный внутренний контур, выявлено неравномерное утолщение КИМ, а у 5% больных были выявлены пролонгированные неравномерные пристеночные гиперэхогенные наложения, без стенозирования сосуда. Достоверно шире, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), был просвет плечевой артерии как в диастолу, так и в систолу. Достоверно снижен относительный систолический прирост (ОСП), что свидетельствовало об увеличении жесткости стенки плечевой артерии у больных РА, вероятно, связанном с морфологическими изменениями в ней (таблица 29).

Таблица 29

Характеристика просвета плечевой артерии у лиц контрольной группы и больных РА ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=20)	Больные РА (n=36)	P
ПСd см	0,34±0,0023	0,41±0,012*	<0,01
ПСс см	0,37±0,01	0,45±0,031*	<0,05
ОСП	0,066±0,04	0,41±0,013*	<0,01
Vp см/с	97±3,67	88±3*	<0,05
Vm см/с	26,8±1,23	32±1,1*	<0,05
Vоб мл/мин	2,25±0,25	3,31±0,13*	<0,05
% ПСd 15	11,56±0,76	0,5±0,34*	<0,01
% ПСd 60	13,4±1,12	8,1±0,60*	<0,01
% Vp 15	21±4	17±3*	<0,05
% Vm 15	47±7	45±6*	<0,05
% Vоб 15	51±7	48±7*	<0,05

Примечание: ПСd – просвет сосуда в диастоле
 ПСс – просвет сосуда в систоле
 Vp – пиковая скорость
 Vm – средняя скорость
 Vоб – объемная скорость

Более широкий просвет плечевой артерии у больных РА коррелировал с уровнем СРБ, титром РФ, величиной холестерина, триглицеридов, что согласуется с данными других авторов.

У больных РА при проведении пробы с реактивной гиперемией отмечена, достоверно меньшая максимальная вазодилатация по сравнению с контрольной группой. Она составила в среднем $8,1 \pm 0,60\%$, в то время как у здоровых лиц равнялась – $13,4 \pm 1,12\%$. Средние значения скоростей кровотока V_p , V_m , $V_{об}$ достоверно возрастали, начиная с 15-й сек снятия окклюзии. На основании анализа ответа сосудистой стенки на пробу с реактивной гиперемией к I группе были отнесены больные с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии (64,8%). Данную реактивность следует считать нормальной. Ко II группе были отнесены больные с вазоспастической реакцией (35,2%). Этот тип реагирования явилось как патологический.

Анализ реактивности плечевой артерии в зависимости от клинических проявлений РА показал, что больные не отличались между собой по характеру течения заболевания, активности процесса, наличию внесуставных проявлений, серопринадлежности (таблица 30).

В то же время выявлено различие между исследуемыми группами в зависимости от длительности заболевания. Патологическая реактивность регистрировалась чаще в первые годы от начала заболевания и через 10 лет, тогда как в интервале от 5 до 10 лет функция эндотелия у больных чаще была нормальной. Также у больных принимавших МТ больше 2 лет чаще выявлялось патологическая реактивность.

Таким образом, у больных РА получавших МТ имеет место частое развитие эндотелиальной дисфункции, ассоциированной со структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, свидетельствующим о раннем развитии атеросклероза и морфофункциональных изменений со стороны сердца у значительной части лиц молодых больных (36,3%). Эти

данные указывают на необходимость применения патогенетических средств при применении МТ кардиопротекторного и метаболического характера.

Таблица 30

Типы реагирования плечевой артерии при проведение пробы с реактивной гиперемией у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических проявлений

Клиническая характеристика больных с РА		Типы реагирования ПА			
		I n=36		II n=66	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Течение	Быстро прогрессирующий	1	2,77	3	4,55
	Медленно прогрессирующий	35	97,22	63	96,45
Серопозитивность по РФ	Серопозитивный	21	58,33	40	60,6
	Серонегативный	15	41,66	26	39,4
Активность, степень	1	6	16,66	10	15,1
	2	23	63,88	42	63,6
	3	7	19,44	4	6,06
Возраст больных, лет	До 20 лет	12	33,33	18	27,3
	20-30 лет	16	44,44	44	66,66
	30-40 лет	8	22,22	4	6,06
Длительность заб-я, лет	1-5лет	9	25	10	15,1
	5-10лет	9	25	51	77,3
	>10лет	18	50	5	7,6
Внесуставные проявления	Имеются	7	19,44	12	18,2
	Нет	29	80,55	54	81,8
Базисная терапия	с МТ	20	55,55	48	72,7
	без МТ	16	44,44	18	27,3

Примечание: *P<0,05 достоверное различие между группами с МТ и без МТ

Глава VII. КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ, НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БАЗИСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В настоящее время доказано, что основной причиной преждевременной летальности при РА (около 40-45% случаев) являются заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклеротическими поражениями сосудов – инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, внезапная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, которые развиваются на 10 лет раньше, чем в популяции здоровых людей.

В многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль традиционных факторов риска в развитии атеросклеротического поражения сосудов при РА. По нашим данным наиболее частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых больных РА является гиперлипидемия/дислипидемия.

Увеличенный риск ССЗ у пациентов с РА недавно стал объектом интенсивных исследований. Будущие исследования необходимы, чтобы объяснить, как системное воспаление приводит к развитию атеросклероза, и это может помочь развитию новых терапевтических направлений, которые в состоянии уменьшать риск ССЗ при РА.

Статины используются у пациентов с РА из-за их благоприятных эффектов на воспаление и дисфункцию эндотелия. Два исследования показали, что статины могут корригировать дисфункцию эндотелия, уменьшать сосудистую артериальную жесткость, перекисное окисление липидов и уровень маркеров воспаления. Исследование Аторвастатина при Ревматоидном артрите (TARA) показало значительное снижение СРБ, СОЭ и положительный эффект на динамику артрита. Противовоспалительный эффект сочетался с параллельным снижением общего ХС и ХСЛНП. Основываясь на имеющихся данных, мы предлагаем применение статинов у пациентов с выраженным РА и неблагоприятным профилем липидов. Так как

общее количество ХС и ХС ЛНП было ниже у пациентов с РА из-за активного воспаления, целевые уровни липидных параметров могут быть немного изменены для пациентов с РА.

Поскольку гипер- и дислипидемия является проатерогенным фактором, который увеличивался на фоне терапии базисным противовоспалительным препаратом – метотрексатом, нами исследовано эффективность фенофибрата (липидекс SR, 250 мг), действующего наряду с другими фракциями на атерогенную гипертриглицеридемию. У наших 68 больных получавших длительно метотрексат чаще имело место IIБ-IV тип дислипидемии по Фредрикссону, которые наиболее важную роль играют в атерогенезе (табл. 32).

Таблица 32

**Влияние фенофибрата на липидные показатели
больных ревматоидным артритом (M±m)**

Показатели	контроль (n=20)	MT (n=38)	MT+ фено- фибрат (n=30)
ОХС	4,82 ± 0,331	5,94 ± 0,130*	4,92 ± 0,210^
ТГ	1,90 ± 0,072	2,73 ± 0,320*	1,92 ± 0,012^
ХС ЛНП	1,23 ± 0,130	3,03 ± 0,210*	2,69 ± 0,219*
ХС ЛПВП	2,21 ± 0,141	0,75 ± 0,114*	1,18 ± 0,115*^
ХС ЛПОНП	0,67 ± 0,050	0,91 ± 0,041	0,78 ± 0,219
Коэффициент атерогенности	1,79 ± 1,348	4,24 ± 0,140*	1,67 ± 0,826^

Примечание: * - достоверное различие с контрольной группой

^ - достоверное различие между группами MT и MT+ фенофибрат

Из числа липид снижающих препаратов был выбран фенофибрат (липидекс SR) не случайно, т.к. при ультразвуковом исследовании печени по стандарту обследования больных, получающих MT было у 58% обнаружено состояние жирового гепатоза с одной стороны, с другой при

преимущественной триглицеридемии назначение фенофибрата также является целесообразным. Больные, получающие МТ были разделены на 2 группы: 1 группа (n=38) – больные, продолжавшие получать МТ, 2 группа (n=30) – больные, дополнительно получающие фенофибрат (липидекс SR) по 250 мг 1 раз вечером после еды в течении 1 месяца.

Исследование в динамике показателей липидного обмена выявило следующее (таблица 32): в группе больных получивших дополнительно фенофибрат (липидекс SR) по 250 мг в день отмечено снижение уровня ОХС на 17,1% ($P<0,05$), тогда как данный показатель повысился в группе, без липидекса на 18,9% по сравнению с контролем ($P<0,05$). Важный сдвиг наблюдался со стороны ТГ – в группе липидекса SR – данный показатель по сравнению с группой без липидекса снизился на 29,7% ($P<0,05$) и практически не отличался от показателей контроля.

Показатель ХС ЛПНП также снизился в группе липидекса, хотя статистически недостоверно, на 11,0% и приблизился к показателям контроля; ХС ЛПОНП также снизился в группе липидекса на 14,6%.

ХС ЛПВП – «позитивные» фракции липидного профиля в группе липидекса повысился достоверно на 37,7% ($P<0,05$). При этом если в группе без липидекса коэффициент атерогенности повысился в 4,6 раз, то в группе липидекса, наоборот, достоверно снизился по сравнению с группой без липидекса на 60,6% ($p<0,05$) (рис.3.2).

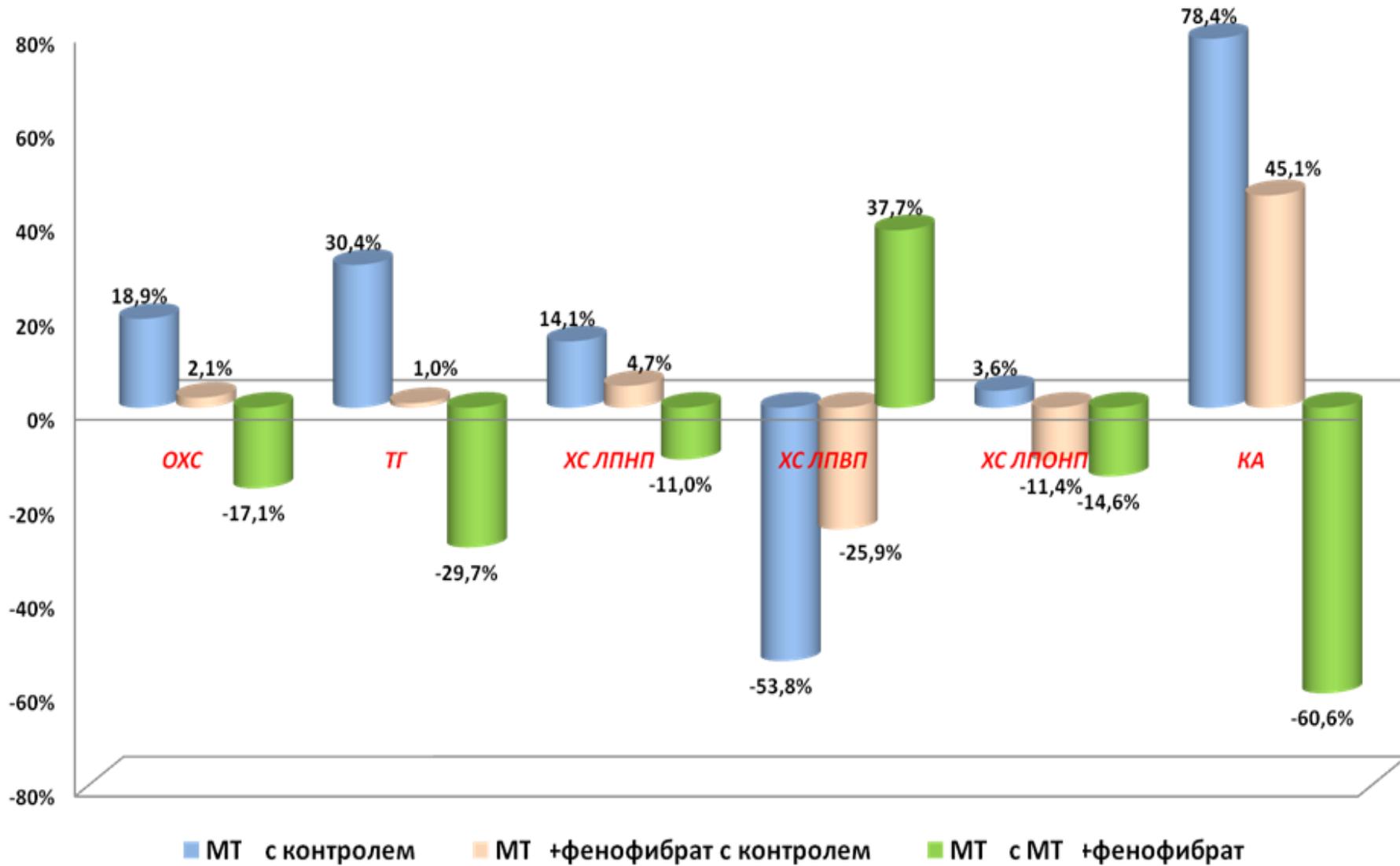


Рис. 2. Сравнительная эффективность фенофибрата (липидекс SR) у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом

Необходимо отметить, что основной гиполипидемический эффект липидекса SR основан на снижении синтеза и мобилизации свободных жирных кислот. Как и ожидалось, отмечено умеренное снижение ОХС и повышение ХС ЛПВП, выраженное гипотриглицеридемическое действие (отсутствующие у статинов).

Таким образом, коррекция липидных нарушений у больных РА на фоне лечения МТ должна проводиться не столько с позиций клинической липидологии, сколько с точки зрения предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний таких как АГ, ИБС, мозговые сосудистые нарушения, внезапная смерть, застойная сердечная недостаточность, которые наступают и прогрессируют на базе атеросклероза, субстратом чего является нарушение обмена липидов. Фибраты, в т.ч. и липидекс SR оказывают благоприятное действие на все компоненты атерогенной дилипидемии и способны снизить риск сердечно-сосудистых катастроф. В данном контексте особенно заманчивым представляется их комбинированное применение с МТ, при лечении больных ревматоидным артритом молодого возраста.

Глава VIII. РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАННИМ АРТРИТОМ

Первая версия рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению (диагностике, лечению, обучению пациентов и др.) пациентов с ранним артритом была опубликована в 2007 г. Позднее (2010-2016) эксперты EULAR разработали рекомендации, касающиеся в первую очередь стратегии и тактики лечения раннего РА синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Новая версия рекомендаций EULAR по ведению пациентов с ранним артритом отражает достижения, касающиеся новых методов диагностики и лечения раннего артрита, в первую очередь как кардинального симптомокомплекса в дебюте РА, за последние 10 лет. Рекомендации включают три общих принципа и 12 рекомендаций.

Принцип А. Ведение пациентов с ранним артритом должно быть направлено на организацию оптимального диагностического и лечебного процесса (best care) и основываться на «совместном решении пациента и ревматолога». Это положение рассматривается как всеобъемлющий процесс коммуникации, включающий обмен информацией, знаниями, и направлено на достижение консенсуса в отношении стратегии и тактики диагностики и лечения болезни.

Принцип В. Ревматологи — специалисты, которые должны оказывать первичную помощь пациентам с ранним артритом, поскольку исходы у пациентов, наблюдающихся у ревматологов, лучше, чем при наблюдении у врачей общей практики. В то же время подчеркивается, что данная рекомендация зависит от структуры ревматологической службы в разных странах и при нехватке ревматологов эта роль может делегироваться врачам общей практики (терапевтам), имеющим опыт ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, при консультативной поддержке специалиста-ревматолога.

Принцип С. Достоверный диагноз пациентам с ранним артритом может быть поставлен только после тщательного клинического обследования, которое должно быть подкреплено анамнестическими данными, клиническим осмотром, необходимыми лабораторными и инструментальными методами исследования.

Двенадцать рекомендаций образуют логическую последовательность. Они начинаются с необходимости начать эффективную терапию сразу после постановки диагноза и требования установить цель программы лечения и регулярно контролировать активность заболевания на пути к этой цели. В ходе наблюдения рекомендуется применять различные препараты или их комбинации, выбор которых осуществляется с использованием прогностических факторов. Набор рекомендаций заканчивается предложениями относительно сокращения терапии и даже отмены некоторых препаратов, когда желаемая цель была достигнута и длительно сохранялась.

Ниже представлены рекомендации EULAR 2016 по лечению РА и их характеристика.

Рекомендация 1. Пациент с артритом (отек любого сустава в сочетании с болями и скованностью более 30 мин) должен быть направлен на консультацию к ревматологу в течение не более 6 недель от момента появления симптомов артрита.

Рекомендация 2. Клиническое обследование является методом выбора для выявления артрита и может быть подкреплено ультразвуковым исследованием (УЗИ) суставов. Рекомендуется проводить МРТ суставов.

Рекомендация 3. При невозможности поставить достоверный диагноз у пациентов с ранним артритом следует оценить факторы риска развития стойкого и/или «эрозивного» артрита. К ним относятся число припухших суставов, острофазовые показатели (СОЭ, уровень СРБ), РФ, АЦЦП и данные визуализации (imaging), включающие рентгенологическое исследование, УЗИ и МРТ суставов.

Рекомендация 4. Пациентам, имеющим факторы риска развития стойкого (персистирующего) артрита, следует незамедлительно назначить БПВП, желательно не позднее чем через 3 мес от момента развития первых симптомов, даже если спектр клинических проявлений не соответствует критериям воспалительного ревматического заболевания. По мнению экспертов, эта рекомендация имеет решающее значение для улучшения прогноза у пациентов с ранними хроническими артритами, включая ранний РА.

Рекомендация 5. Среди БПВП МТ является «якорным» препаратом и, в отсутствие противопоказаний, является обязательным компонентом стратегии «первой линии» у пациентов с риском персистирования раннего артрита

Рекомендация 6. НПВП эффективны в качестве симптоматической терапии, но должны использоваться в минимально эффективных дозах и в течение максимально короткого времени, после оценки желудочно-кишечных, почечных и кардиоваскулярных факторов риска. Эта рекомендация соответствует мнению экспертного сообщества, акцентирующего внимание в первую очередь на безопасности применения этого класса препаратов в ревматологии.

Рекомендация 7. Системное применение ГКС позволяет снизить интенсивность боли, подавить воспаление и замедлить прогрессирование деструкции суставов, но, с учетом кумулятивного накопления нежелательных реакций ГКС следует применять в максимально низких дозах и в течение не более 6 мес. Внутрисуставное назначение ГКС целесообразно использовать для подавления локальных суставных проявлений раннего артрита.

Рекомендация 8. Основная цель назначения терапии БПВП — достижение ремиссии. Регулярная оценка активности заболевания, нежелательных реакций и характера коморбидной патологии создает

предпосылки для выбора оптимальной терапии, направленной на достижение этой цели.

Рекомендация 9. Мониторинг эффективности терапии должен включать определение числа болезненных и припухших суставов, общую оценку состояния здоровья по мнению врача и пациента и, в качестве компонентов индексов активности, показатели СОЭ и СРБ. Активность артрита должна оцениваться каждые 1-3 мес до достижения ремиссии. Для оценки исходов заболевания следует оценивать прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического обследования и мнение пациентов.

Рекомендация 10. У пациентов с ревматоидным артритом нефармакологические методы, включающие динамические упражнения и физиотерапию, могут рассматриваться как компонент дополнительной терапии.

Рекомендация 11. При раннем артрите важным компонентом ведения пациентов являются рекомендации, касающиеся отказа от курения, гигиены зубов и полости рта, контроля массы тела, профилактики и лечения коморбидных заболеваний, вакцинации.

Рекомендация 12. Важное значение имеет корректное информирование пациентов о характере заболевания (включая коморбидную патологию), его исходах, достоинствах и потенциальных недостатках терапии.

ГЛАВА 9. ПРОГНОЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ревматические заболевания являются одними из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем всего общества. Так, в течение первых трех лет заболевания, утрата нетрудоспособности возникает у 25% больных, в следующие 7-12 лет – у 85% больных, спустя 20 лет от начала болезни – у 90% пациентов, треть из которых становится инвалидами. РА относится к числу прогностически неблагоприятных форм ревматической патологии человека, причем по этому показателю его нередко сравнивают с сахарным диабетом I типа, трехсосудистым поражением коронарных артерий и др.

Факторами риска рентгенологического прогрессирования и потери трудоспособности больных РА являются поражения крупных суставов и суставов кистей, персистирующая высокая активность заболевания, высокие титры РФ и СРБ.

Причинами неблагоприятного прогноза при РА являются длительный период времени между началом болезни и назначением адекватной противоревматической терапии, а также еще ряд факторов:

- раннее поражение крупных суставов;
- высокая активность заболевания, не купирующаяся проводимой иммуносупрессивной терапией;
- выявление РФ в сыворотке крови больного в течение первого года заболевания;
- раннее появление костных узур;
- наличия ревматоидных узелков,
- носительство антигенов HLA-DR4/DW4.

Неблагоприятный жизненный прогноз определяется прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, а также токсическим воздействием лекарственной терапии. Так, согласно данным зарубежных исследователей, продолжительность жизни больных РА, по сравнению с

популяционной, снижается в среднем на 5-10 лет (на 3 года – у женщин и на 7 лет – у мужчин), а стандартизованный уровень смертности составляет 2,26. Увеличение смертности обусловлено инфекционными осложнениями (острые пневмонии, пиелонефрит), септическими и гнойными процессами, развивающимися на фоне лекарственного (постцитостатического) агранулоцитоза, патологией желудочно-кишечного тракта (кровотечения, перфорации), а также сердечно-сосудистыми катастрофами (инфаркт миокарда, инсульт), развитие которых патогенетически связано с плохо контролируемым ревматоидным воспалением и дефектами иммунитета. В последние годы было наглядно продемонстрировано, что улучшить прогноз и исходы болезни могут только своевременная диагностика и раннее активное лечение больных РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиальная патология часто протекает субклинически – при этом клинические изменения со стороны сердца, как правило, минимальные и редко выходят на первый план в общей картине болезни.

За последние годы в диагностике и лечения ревматоидного артрита достигнут значительный прогресс. Своевременная разработка алгоритма диагностики РА, определение факторов риска его прогрессирования, а также выбор адекватной базисной терапии снижает выраженность клинических проявлений, улучшает функциональную активность и замедляет рентгенологическое прогрессирование поражения суставов, улучшает качество жизни и снижает риск потери трудоспособности, снижает смертность при РА до популяционного уровня.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания – главная причина заболеваемости и смертности у пациентов с РА. Показанные патогенетические механизмы, приводящие к увеличению заболеваемости и смертности, включают прямое воздействие хронического воспаления. Основываясь на текущих данных, ревматоидный артрит нужно рассматривать как новый, независимый, сердечно-сосудистый фактор риска, подобный сахарному диабету.

В представленной монографии обобщены результаты серьезных исследований, посвященных диагностике сердечно-сосудистых поражений при ревматоидном артрите на ранних этапах, оптимизации фармакотерапии ревматоидного артрита, во многом соответствующие критериям «медицины, основанной на доказательствах», разработаны рекомендации, касающиеся тактики ведения пациентов. Установление поражения кардиоваскулярной системы при РА - задача, которую необходимо решать совместными усилиями врачей общей практики, кардиологов и ревматологов. Тем не менее, фармакотерапия ревматоидного артрита остается одной из наиболее сложных проблем медицины. Мы надеемся, что данная монография позволит не только улучшить теоретические знания ординаторов по

диагностике и эффективного лечения ревматоидного артрита, но и применить эти знания на практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдуазизова Н.Х., Мухаммадиева С.М., Сагатова Д.Р., Назарова К.Х. Характеристика поражения легких и сердца у больных прогрессирующим ревматоидным артритом //Врач-аспирант. – Воронеж, 2010. -№2(39). –С. 4-9.
2. Бабаева А.Р., Черевкова Е.В., Солоденкова К.С. Ранний ревматоидный артрит: современная концепция диагностики и лечения. // В помощь практическому врачу.- 2014.- №1(30). - С. 88.
3. Базоркина Д.И., Эрдес Ш.О. Прогрессирование локальных изменений костной ткани суставов у больных с ранним ревматоидным артритом и прогнозирование его течения. // Укр. ревматол. журн.-2013. - №3 (13). -С. 62-68.
4. Балабанова Р.М., Каратеев Д.Е., Кашеваров Р.Ю., Лучихина Е.Л. //Научно-практическая ревматология. - 2015. - № 5. - С.31.
5. Дегтярь Н.Н., Ткаченко Н.Г., Сафонова С.Г. Ранняя диагностика ревматоидного артрита. // Научно-практическая ревматология. - 2009.-№1.- С.10-13.
6. Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. // Научно-практическая ревматол., - 2013 - №4. - С. 17-19.
7. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. //Научно-практическая ревматология. - 2009.- №1.- С. 8-14.
8. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию. //Эффект. фармакотер. ревматол. травматол. ортопед.- 2011.- №1. - С.12–17.

9. Каратеев Д.Е., Насонова В.А., Раденска-Лоповок С.А., Иванова М.М. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико - морфологические сопоставления. // Тер.архив. - 2012. - №5. - С. 13-20.
10. Кашеваров Р. Ю. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите. //Научно-практическая ревматология. - 2017.- №1.- С.27-30.
11. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Мазуров В.И. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при раннем ревматоидном артрите. //Медицинская иммунология. - 2014. - Т.6. -№ 1-2. - С.57-66.
12. Мазуров В.И. Клиническая ревматология // Руководство для врачей.- СПб. Фолиант. - 2015. - 520с.
13. Мухаммадиева С.М. Клинико-прогностические особенности поражения кардиоваскулярной системы при ревматоидном артрите //Патология. – Ташкент, 2009. -№1. –С.6-9.
14. Мухаммадиева С.М., Ризамухамедова М.З., Ташпулатова М.М. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом. // MEDICINE | Juvenis scientia. – Россия, 2015 - № 1. - С.13-16.
15. Мухаммадиева С.М., Ризамухамедова М.З. Эффективность фенофибрата (липидекс SR) у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом. // “Аутоиммунные ревматические заболевания – ранняя диагностика и пути эффективной терапии” Материалы Республиканской научно-практической конференции – Ташкент, 2016. - С. 60-63.
16. Мухаммадиева С.М., Ризамухамедова М.З., Касимжанова Г.М. Ультразвуковая диагностика поражения сердца при ревматоидном артрите. // “Аутоиммунные ревматические заболевания – ранняя диагностика и пути эффективной терапии” Материалы Республиканской научно-практической конференции – Ташкент, 2016. - С. 130.

17. Мясоедова Е.Е. и соавт., Значение эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите // Медицинский академический журнал. – 2016. - Т.7, №1. С.72-73.
18. Насонов Е.Л. Трудности ранней диагностики и лечения ревматоидного артрита. //Общие вопросы ревматологии, смежных дисциплин и организации ревматологической службы. - Москва. - 2011. - С.3
19. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. //Научно-практическая ревматология. - 2017. - №55(2). - С. 138 -150.
20. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. //М.- 2011. - С. 90-230.
21. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза. //РМЖ - 2015; №15, С. 509-517.
22. Олюнин Ю.А. Ранний ревматоидный артрит. //Современные аспекты диагностики и лечения, современная ревматология. - 2010. - №1. - С.25
23. Петрова Е.В., Мясоедова С.Е. Жесткость сосудистой стенки и особенности variability ритма сердца при ревматоидном артрите. // Материалы научно-практической конференции «Инновации и информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник», - Россия, Тверь. - 2009, С. 172-173.
24. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. // Научно-практическая ревматология. – 2012. №6. – С.70-79.
25. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и соавт. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. // Тер.архив. -2010. №5 - С. 9-14.
26. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. // М.: Геотар – Медиа, - 2010.- С. 678-702.
27. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и соавт. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии

- атеросклероза при ревматоидном артрите. // Научно-практ. Ревматол., - 2011. № 5, С. 4-10.
28. Ризамухамедова М.З., Абдувалиев А.А., Мухаммадиева С.М., Абдуазизова Н.Х. Особенности поражения, диагностика и лечение внесуставных проявлений ревматоидного артрита //Методические рекомендации для врачей, магистров, студентов. –Ташкент, 2010. -27 с.
29. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. К вопросу о ранней диагностике ревматоидного артрита. //Оригинальные исследования. Научно-практическая ревматология. - 2014. - № 3. - С.7-10.
30. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. Терапия раннего ревматоидного артрита: сравнительная оценка эффективности плаквенила, сульфасалазина и метотрексата (12-месячное наблюдение) // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 4. - С.44-48.
31. Сизова Л.В. Современные концепции фармакотерапии раннего ревматоидного артрита. //Оренбургский медицинский вестник. – 2013-Т.1.- №2. - С.48-54.
- 32.Терегулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Салихов И.Г. К методологии проведения пробы и оценки эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии. // Эхокардиография, - 2009, №3, С. 217-221.
33. Хусаинова Д.К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом. // Мед.журнал, - Казан.- 2015, №1, С.42-47.
34. Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., КаратеевД.Е. Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита. //Научно-практическая ревматология. - 2015 (2). - С. 162-168.
35. Цурко В.В., Котельникова Г.Н., Раденска-Лоповок С.Г. Поражение сердца и сосудов при ревматоидном артрите // Лечащий врач, - 2014. С. 14-18.
36. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Имамединова Г.Р.// Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными

- противовоспалительными препаратами. Научно-практическая ревматология. - 2010. - №3. - С.23-30.
37. Шостак Н.А., Махнырь Е.Ф. Ревматоидная болезнь сердца - современные представления (диагностика, лечение) // - Москва, - 2009. С. 218-224.
38. Яременко О.Б. Диагностика ревматоидного артрита на ранних стадиях. //Киев. - 2008. - С. 63-65.
39. Яременко О.Б. Базисная терапия ревматоидного артрита // Материалы украинской ревматологической школы. - Киев. - 2002. - С.94-115.
40. American Intercollegiate of rheumatologists. Recommendations for use of basic anti-inflammation preparations and Biologic agents in rheumatoid arthritis. // Clinical pharmacology and therapy. - 2009. - Vol. 18, N 1. - P. 43
41. Bas S., Genevay S., Meyer O. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. // Rheumatology. - 2009. -Vol.42. - P. 677-680.
42. Bijlsma J.W., Weinblatt M.E. //Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Reum Dis.* - 2007. - P.11.
43. Calguneri M., Pay S., Caliskaner Z. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. // Clin. exp. rheumatol. - 2009. - Vol. 17. - P. 699-704.
44. Cohen S.B., Emery P.A., Greenwald M.W., Dougados M.K., Furie R.A., Genovese M.C., Keystone E.C., Loveless J.E., Burmester G.R., Cravets M.W., Hesse E.W., Shaw T.T., Totoritis M.C.; Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty four weeks. //Arthritis rheum. - 2016. - Vol. 9, N 54. - P. 2793-2806.
45. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis. // Lancet. - 2008. - Vol. 372. - P. 375-382.

46. Finkh E.P., Carter J.D. Rheumatoid arthritis: disease or syndrome? // Open Access Rheumatology Research and Reviews. - 2009. - №1(179). - P. 92.
47. Greenberg J.D., Kremer J.M., Curtis J.R. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 70. - P. 576-82.
48. Haugen A.J., Helgetveit K.S. Management of early rheumatoid arthritis. //Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A national clinical guideline.-2012.- Vol. 38. - P.27.
49. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N, Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. //Best pract Res Clin Rheumatol. - 2018.- Vol.23 - P.71-82
50. Kalden J.R, Shattenkirchner M.S. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow up study. //Arthr.Rheum. - 2013.- P.1513-1520.
51. Katchamart W., Bourre-Tessier J., Donka T. Canadian Recommendations for Use of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. // J. rheumatol.- 2010.- Vol.7, N 37. - P.1422-1430.
52. Kosta P.E., Voulgari P.V., Zikou A.K. The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis. // Arth. res. ther.- 2014. - Vol.13, N 10.- P. 1186.
53. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. // Amer.Journal Med. - 2013. - Vol.121 - P.21-31.
54. Lindegaard H.E., Zikou A.K. Magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. // Arth. res. ther. - 2012. -Vol.10, N 5. - P.1217.
55. Meune c., Tourze E., Trinquarte L., Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.// Rheumatology.-2015.-Vol.48.- P.1309-13
56. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M. et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. // Am J Cardiol – 2011- Vol. 108 (9).- P.1362-70.

57. Mjaavatten M.D., Haugen A.J., Helgetveit K. Pattern of joint involvement and other disease characteristics of 364 patient with arthritis of less than 16 weeks duration. // *J. rheumatol.* - 2013. - Vol. 36. - P.1401-1406.
58. Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H.E. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. // *Arthritis rheum.* - 2012. - Vol. 64. - P.2824-2835.
59. Nielen M.M., van Sijl A.M., Peters M.J., et al. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study [abstract]. // *Arthr Rheum.* - 2010. - Vol.62 (suppl 10). – P. 2211
60. Nienhuis R.L.F., Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis *Ann. Rheum. Dis.* - 2010. - Vol.23. - P. 302-305.
61. Rizamukhamedova M.Z., Mukhammadieva S.M. et.all. Features of course and condition of cardio respiratory systems in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *European journal of natural history.* – Karaci, 2010. - №8. – P.56-59.
62. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. // *Arthr. care and res.* - 2018. - Vol. 59. - P.762-784.
63. Schipper L.G., Vermeer M.M., Kuper H.H. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. // *Ann Rheum Dis.* - 2012- №71 (6). - P.50.
64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis // *National Clin. Guideline.* -2011. – Vol. 38. - P. 27.
65. Sharp J.T. Speculations on Why Early Treatment of Rheumatoid Arthritis Is Uniquely Effective. // *J. rheumatol.* - 2012.-Vol. 35.- P. 2090-2093.
66. Valesini G., Di F.M., Spinelli F.R. Induction of remission in rheumatoid arthritis: criteria and opportunities. // *Rheumatol. int.* - 2011. - Vol. 29. - P. 131-139.

67. Van den B. M., Driven L.L., Klarcnbcek N. L. //Clinical and radiological outcomes of four disease activity driven treatment strategies: 8-year results of the BEST study. *Ann Rheum Dis.* - 2016 (3). - P. 71.
68. Van Gestel A.M., Anderson J.J. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials.// *J. Rheumatol.* - 2015 (26) - P.11.
69. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. // *Ann.Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 68.- P.1395-1400.
70. Wasco M.C.M., Dasgupta A., Hubert H. et.al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. // *Arthr Rheum.* – 2014.- Vol. 10. – art.37723.