

Коморбидность при ревматоидном артрите

Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина; panafidina@inbox.ru

Contact: Tatyana Panafidina; panafidina@inbox.ru

Поступила 18.12.13

Пик начала ревматоидного артрита (РА) приходится на 30–55 лет. В этом возрасте пациенты имеют и другие сопутствующие (коморбидные) заболевания, которые оказывают влияние на течение и прогноз РА, выбор тактики лечения и качество жизни больных.

Цель настоящего исследования — выявить наиболее значимые и часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с РА.

Материал и методы. Включено 200 пациентов в возрасте 55 [46; 61] лет, преобладали женщины (82,5%), с длительным течением заболевания (5 [1; 10] лет), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (83,0%) и антителам к циклическому цитруллинному пептиду (81,6%), с умеренной и высокой клинической активностью болезни (DAS28=3,9 [3,1; 4,9]). У 71,2% пациентов рентгенологически выявлялись деструктивные изменения суставов кистей или стоп различной степени выраженности, 64,5% больных имели II функциональный класс. Основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) был метотрексат, его получали 69,5% пациентов, терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) применялась в 21,0% случаев. 15,5% пациентов не получали БПВП и ГИБП. Глюкокортикоиды принимали 43,0% больных РА.

Результаты. Сопутствующие заболевания имели 72,0% пациентов с РА. Чаще всего встречалась артериальная гипертензия (АГ; 60,0%), дислипидемия (ДЛП; 45,0%), переломы разной локализации (29,5%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС; 21,0%). Инфаркт миокарда и инсульт наблюдались в 1,5 и 1,0% случаев соответственно. Сахарный диабет (СД) выявлен в 7,5% случаев, остеопороз — у 15,5% пациентов. 81,7% пациентов с РА и АГ и 80,0% пациентов с РА и СД получали гипотензивную и сахароснижающую терапию соответственно. В то же время больные РА, имеющие ДЛП и остеопороз, принимали специфические препараты гораздо реже (30,0 и 29,0% соответственно).

Выводы. Коморбидные состояния при РА встречаются часто. Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной летальности при РА, необходимо адекватно и своевременно корректировать традиционные факторы риска (АГ, ДЛП, СД). Курация больных РА требует междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сопутствующие (коморбидные) заболевания; артериальная гипертензия; дислипидемия; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; остеопороз.

Для ссылки: Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–289.

COMORBIDITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Popkova T.V.

The peak onset of rheumatoid arthritis (RA) is at 30–55 years of age. At this age, the patients have also other concomitant diseases (comorbidities) that affect the course and prognosis of RA, the choice of its treatment policy, quality of life of the patients.

Objective: to identify the most important and common comorbidities in patients with RA.

Subjects and methods. Two hundred patients (median age 55 [46; 61] years) were enrolled; there was a preponderance of women (82.5%) with median disease duration 5 [1; 10] years, seropositive for IgM rheumatoid factor (83.0%) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (81.6%) with moderate and high disease activity (median DAS28 value 3.9 [3.1; 4.9]). Varying degrees of destructive changes in hand and foot joints were radiologically detected in 71.2% of the patients; 64.5% of the patients had Functional Class II. Methotrexate was given to 69.5% of the patients; therapy with biological agents was used in 21.0% of the cases. 15.5% of the patients did not receive DMARD or biologics. 43.0% of the patients with RA received glucocorticoids.

Results. Comorbidities were present in 72.0% of the patients with RA. The most common diseases were hypertension (60.0%), dyslipidemia (45.0%), fractures at various sites (29.5%), and coronary heart disease (21.0%). Myocardial infarction and stroke were observed in 1.5 and 1.0% of cases, respectively. There was diabetes mellitus (DM) in 7.5% of the cases and osteoporosis in 15.5% of the patients. 81.7% of the patients with RA and hypertension and 80.0% of those with RA and DM received antihypertensive and sugar-lowering therapy, respectively. At the same time the RA patients with dyslipidemia and osteoporosis received specific drugs far less frequently (30.0 and 29.0%, respectively).

Conclusion. Comorbidities are frequently encountered in RA. By taking into account the fact that cardiovascular diseases are a main cause of death in RA; it is necessary to adequately and timely modify traditional risk factors (hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus). Treatment patients with RA requires an interdisciplinary approach and an interaction between physicians of different specialties.

Key words: rheumatoid arthritis; concurrent diseases (comorbidities); hypertension; dyslipidemia; diabetes mellitus; coronary heart disease; osteoporosis.

Reference: Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):283–289.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-283-289>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. Распространен-

ность РА составляет 0,5–2%. Пик начала заболевания приходится на 30–55 лет [1]. В данном возрастном периоде пациенты нередко приобретают или уже имеют и другие сопутствующие (коморбидные) заболевания.

Интерес исследователей к коморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на течение и прогноз самого заболевания, выбор тактики лечения и на качество жизни больных. Сопутствующие заболевания могут появиться до развития РА, в период обострения или ремиссии, а также могут быть осложнением хронического аутоиммунного воспаления и/или его терапии. Следует учитывать разную степень «взаимодействия» самого РА и сопутствующих заболеваний. Например, некоторые виды злокачественных новообразований не зависят от наличия РА у больного, в то же время хроническое воспаление при РА повышает вероятность развития кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) [2–7], или определенная терапия при РА увеличивает риск язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и частоту инфекционных болезней [8]. К наиболее часто встречающимся жизнеугрожающим и социально значимым сопутствующим заболеваниям и осложнениям РА относятся КВЗ, инфекции, интерстициальная болезнь легких, амилоидоз, переломы различных локализаций и злокачественные новообразования. Некоторые из них в большей степени оказывают влияние на физическую и/или социальную активность пациентов, другие – на проводимую терапию, третьи значимо повышают риск летальности. Например, интерстициальная болезнь легких, КВЗ и злокачественные новообразования в большей степени ассоциированы с летальностью, в то время как сопутствующая депрессия – с потерей трудоспособности. Группа американских ученых, основываясь на результатах анализа Национального банка данных по ревматическим заболеваниям в США (National Data Bank for Rheumatic Disease, NDB), изучала влияние различных сопутствующих заболеваний на течение и исходы РА. Оценивались следующие показатели: смертность, частота госпитализаций, социальная адаптация, инвалидизация, функциональный статус пациентов, затраты на лечение. Их данные представлены в табл. 1, где по степени влияния (с 1-го по 5-е место) распределены наиболее значимые сопутствующие заболевания [2, 9].

Как видно из таблицы, наибольшее влияние на течение и исход РА оказывают болезни легких, КВЗ, сахарный диабет, переломы, депрессия, поражение ЖКТ.

Цель настоящего исследования – выявить наиболее значимые и часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с РА, наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН.

Материал и методы

Настоящая работа проведена в рамках международного исследования CORRONA (the COnsortium of

Rheumatology Researchers Of North America), которое предполагает наблюдение за долгосрочными исходами у пациентов с РА в течение 5 лет. Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных осуществляется каждые 6 ± 3 мес (2 раза в год) на базе ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН и одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, в возрасте от 18 до 85 лет включительно, отвечающие классификационным критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 или старше 85 лет, IV функциональный класс (ФК) по классификации ACR. Включено 200 пациентов (165 женщин и 35 мужчин) в возрасте от 19 до 73 лет (медиана [25-й; 75-й перцентили] – 55 [46; 61] лет). Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Проведено стандартное клиническое обследование с определением числа болезненных и припухших суставов, продолжительности утренней скованности и общей оценки здоровья пациентом (ООЗП). Выраженность боли и ООЗП регистрировали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм); уровень С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия), концентрацию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – иммуноферментным методом (Axis-Shield Diagnostics, Великобритания). Активность болезни определяли с помощью индекса DAS28 [10].

Среди пациентов преобладали женщины (82,5%) с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ (83,0%) и АЦЦП (81,6%), с умеренной и высокой клинической активностью болезни (DAS28 >3,2), 16,5% пациентов имели различные внесуставные проявления РА. На момент начала наблюдения у 57 из 198 (28,8%) больных артрит был неэрозивным, у остальных рентгенологически выявлялись деструктивные изменения в суставах кистей или стоп различной степени выраженности. Большинство пациентов (64,5%) имели II ФК. Основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) был метотрексат (МТ), его получали 69,5% пациентов; терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) применялась в 21,0% случаев, была представлена преимущественно ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α ; 9,0% среди всех пациентов и 42,9% среди получавших ГИБП) и ритуксимабом (РТМ; 6,5 и 31,0% соответственно). 15,5% пациентов не получали терапию БПВП и ГИБП. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 43,0% больных РА.

Таблица 1 Влияние наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний на различные исходы у пациентов с РА (по данным NDB)

Исход	Сопутствующие заболевания (в порядке убывания значимости)				
	1	2	3	4	5
Смертность	Поражения легких	ИМ	Переломы	Инсульт	СД
Госпитализации	ИМ	Поражения легких	Другие КВЗ	АГ	Депрессия
Потеря трудоспособности	Депрессия	СД	Поражения легких	«	Неязвенные поражения ЖКТ
Функциональный статус (HAQ)*	«	Переломы	СД	Язвенные поражения ЖКТ	То же
Затраты на лечение	Поражения легких	Болезни печени	«	АГ	Другие КВЗ

Примечание. HAQ – Health Assessment Questionnaire, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия.

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы (Me) с указанием в скобках верхнего и нижнего квартилей [25-й; 75-й перцентили].

Результаты

Сопутствующие заболевания имели 144 (72,0%) пациента с РА, из них 44 (30,6%) – одно, 56 (38,9%) – два, 33 (22,9%) – три и 11 (7,6%) – четыре. Чаще всего встречались АГ (60,0%), дислипидемия (ДЛП; 45,0%), переломы разной локализации (29,5%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС; 21,0%). Кроме того, такие жизнеугрожающие состояния, как ИМ и инсульт, наблюдались в 1,5 и 1,0% случаев соответственно. СД, в основном 2-го типа, выявлен в 7,5% случаев, остеопороз (ОП) – у 31 (15,5%) пациента, причем 9 из них (29,0%) перенесли переломы различных локализаций (табл. 3). В анамнезе серьезные инфекционные заболевания (туберкулез) и злокачественные новообразования выявлены в единичных случаях (4,5 и 1% соответственно). Язвенное поражение верхних отделов ЖКТ в стадии ремиссии отмечено у 29 (14,5%) пациентов с РА. Интерстициальных заболеваний легких на момент включения пациентов в исследование не зарегистрировано.

Более половины (54,5%) пациентов с РА, в том числе 81,7% с АГ, получали гипотензивную терапию. 80,0% пациентов с РА и сопутствующим СД принимали сахароснижающие препараты. В то же время больные РА, имеющие ДЛП и ОП, получали статины и бисфосфонаты значительно реже (30,0 и 29,0% соответственно; табл. 4). Следует отметить, что 7 (16,7%) из 42 пациентов (возраст 59,0 [53,0; 60,0] лет) с РА и ИБС проведено аортокоронарное шунтирование и/или стентирование просвета коронарных артерий.

Обсуждение

Прогноз для пациентов, страдающих РА, значительно улучшился благодаря своевременному назначению БПВП (МТ, лефлуномид), ГИБП и постоянному мониторингу за эффективностью терапии со стороны ревматологов [11–13]. Однако сопутствующие заболевания значительно сокращают продолжительность жизни и ухудшают ее качество у пациентов с РА [14–16]. Одной из основных причин высокого риска летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [17, 18].

Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных РА колеблется от 1,4 до 3,96 [19–21]. ССО, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, при РА имеют некоторые особенности. Они характеризуются множественным поражением коронарных сосудов; ранними рецидивами острого коронарного синдрома; увеличением летальности после первого ИМ; высокой частотой «бессимптомного» ИМ; увеличением риска ИМ (в том числе «бессимптомного») до развития клинических проявлений РА; связью с активностью воспаления (частое выявление внесуставных проявлений, стойкое увеличение СОЭ, СРБ и других маркеров воспаления) [22–24].

КВЗ в исследуемой когорте больных имели место у 44 (22,0%) пациентов, чаще встречалась ИБС (21,0%), реже –

ИМ (1,5%) и инсульт (1,0%), что совпадает с данными других авторов [6, 7, 24–27]. Согласно данным литературы, частота развития клинических проявлений атеросклероза у пациентов с РА значительно выше, чем в группе контроля (относительный риск 4,19), и составляет 23,5% [24], ИБС выявляется у 20,4% пациентов с РА (относительный риск 3,64) [24], в том числе частота ИМ колеблется от 0,5 до 5,5% [6, 7, 25, 26], инсульт отмечается в 1,9% случаев [27]. Раннее развитие атеросклероза при РА связано с накоплением традиционных факторов риска (АГ, ДЛП, СД, курение, ожирение, гиподинамия и др.), хроническим вос-

Таблица 2 Характеристика больных, включенных в исследование (n=200)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	35/165
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	55,0 [46,0; 60,5]
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,0; 10,0]
Ранний РА (≤1 года), n (%)	60 (30,0)
Рентгенологическая стадия РА, I/II/III/IV, n (%)	17 (8,6)/110 (55,6)/45 (22,7)/26 (13,1)
Внесуставные проявления, n (%)	34 (17,0)
ФК, I/II/III, n (%)	46 (23,0)/129 (64,5)/25 (12,5)
Серопозитивность, n (%):	
• IgM РФ	166 (83,0)
• АЦЦП	155/190 (81,6)
DAS28, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,9 [3,1; 4,9]
Активность РА по DAS 28, n (%):	
• низкая (<3,2)	60 (30,0)
• умеренная (3,2–5,1)	99 (49,5)
• высокая (>5,1)	41 (20,5)
Терапия БПВП на момент включения, n (%):	
• МТ	169 (84,5)
• лефлуномид	139 (69,5)
• сульфасалазин и др.	18 (9,0)
Терапия ГИБП на момент включения, n (%):	
• ингибиторы ФНОα	12 (6,0)
• РТМ	42 (21,0)
• абатацепт	18 (9,0)
• тоцилизумаб	13 (6,5)
• 9 (4,5)	9 (4,5)
• 2 (1,0)	2 (1,0)
Отсутствие терапии БПВП и ГИБП на момент включения в исследование, n (%)	31 (15,5)
Прием ГК на момент включения, n (%)	86 (43,0)
Средняя доза ГК в пересчете на преднизолон, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 7,5]

Таблица 3 Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с РА

Сопутствующая патология	Частота, n (%)
АГ	120 (60,0)
ДЛП	90 (45,0)
ИБС	42 (21,0)
ИМ	3 (1,5)
Инсульт	2 (1,0)
СД	15 (7,5)
ОП	31 (15,5)
Переломы	59 (29,5)

Таблица 4 Частота применения различных классов препаратов для терапии сопутствующих заболеваний у пациентов с РА

Сопутствующая патология	Частота приема соответствующих препаратов, n (%)
АГ	98/120 (81,7)
ДЛП	27/90 (30,0)
СД	12/15 (80,0)
ОП	9/31 (29,0)

палением, побочными эффектами противоревматической терапии (нестероидными противовоспалительными препаратами – НПВП; ГК), недостаточным вниманием к профилактике сердечно-сосудистых осложнений со стороны врачей и пациентов.

Традиционные факторы риска оказывают наиболее значимое влияние на развитие КВЗ. При РА их накопление происходит до начала заболевания, а затем системное хроническое воспаление способствует развитию клинических проявлений атеросклероза. АГ – наиболее частое коморбидное состояние при РА, что связано с активностью основного заболевания, приемом НПВП, ГК, БПВП (лефлуномид, циклоспорин). Частота АГ при РА варьирует от 18,0 до 70,5% [28], что обусловлено особенностями выборки пациентов (различие больных по возрасту, сравнение пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, использование различных критериев диагностики АГ). По нашим данным, 60,0% больных РА страдают АГ. Следует отметить высокий процент (81,7) пациентов с РА и АГ, выполняющих рекомендации врача и принимающих гипотензивную терапию.

Системное воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта холестерина (ХС) крови [29, 30]. Исследователи [31, 32] 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. Следует отметить, что у пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания и независимо от возраста наблюдается повышение уровня общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности [33, 34]. Основными медикаментозными средствами, влияющими на липидный обмен, служат статины [35]. Эти препараты доказали свою эффективность в снижении ССО в общей популяции на 25–50% [35]. Необходимо учитывать возможность неблагоприятного взаимодействия статинов с другими препаратами, в том числе применяемыми для лечения РА (МТ, циклоспорином и др.) [35], что требует тщательного мониторинга указанных осложнений. Возможно, с этими проблемами связана относительно низкая частота (30,0%) приема статинов пациентами, страдающими РА и имеющими сопутствующую ДЛП, в нашем исследовании.

По данным D.H. Solomon и соавт. [36], встречаемость СД в когорте пациентов с РА (n=48 718) и в группе сравнения без ревматических заболеваний (n=442 033) составила 8,6 и 5,8 случая на 1000 пациенто-

лет соответственно, при этом ОР развития СД при РА повышался в 1,5 раза. По данным других исследований [23, 37], частота СД у пациентов с РА достигала 15–19%, что выше, чем в популяции среднего возраста (4–8%) [38]. В то же время в исследованиях M.C. Wasko и соавт. [39, 40] показано, что частота развития СД при РА примерно равна популяционной. Опрос 5302 граждан США старше 60 лет не выявил ассоциации между наличием РА и СД [37]. В нашей группе пациентов частота СД равна значна популяционной (7,5%). Известно, что ГК увеличивают эндогенный синтез глюкозы гепатоцитами, стимулируют глюконеогенез; с другой стороны, ГК, подавляя хронический воспалительный процесс, могут улучшать инсулинорезистентность тканей. По данным J.N. Hoes и соавт. [41], кумулятивная и суточная дозы ГК коррелировали с инсулинорезистентностью и СД 2-го типа, однако при учете текущей активности РА (по DAS28) ассоциация уменьшалась. Таким образом, вопросы, касающиеся взаимного влияния воспаления, терапии и нарушений углеводного обмена при РА, требуют дальнейшего изучения.

Мы уже затронули тему влияния антиревматических препаратов на сопутствующие заболевания при РА. Некоторые из них оказывают отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, увеличивая риск возникновения КВЗ. Так, например, риск ИМ ассоциирован с приемом НПВП [42, 43]. ГК могут повышать частоту КВЗ при РА за счет проатерогенного воздействия на липидный профиль [44, 45]. В то же время среди пациентов с РА, получающих МТ, риски развития сердечно-сосудистых событий ниже, чем у больных, никогда не получавших БПВП [46]. Шведские ученые [47] продемонстрировали снижение риска впервые развившегося КВЗ у пациентов с РА на фоне лечения ингибиторами ФНО α в сравнении с группой больных, не получавших эти препараты. В двух других исследованиях подобная ассоциация не подтвердилась [25, 48]. По данным исследования QUEST-RA (the QUEstionnaires in STandard monitoring of patients with Rheumatoid Arthritis program), больные РА и АГ реже получали МТ, но чаще лефлуномид и ГК, чем пациенты с РА и без АГ. В то же время терапия МТ, лефлуномидом, сульфасалазином, ингибиторами ФНО α и ГК в целом снижала риск развития ИМ, инсульта и других КВЗ. Лечение антималярийными препаратами и препаратами золота не привело к снижению риска КВЗ [27].

Разработаны профилактические рекомендации EULAR (European League Against Rheumatism) [49] и APP (Ассоциации ревматологов России) [1], которые предполагают обязательное ежегодное определение суммарного коронарного риска (СКР) с дополнительной поправкой на длительность РА (>10 лет), позитивность по РФ и АЦЦП, наличие внесуставных проявлений болезни, коррекцию традиционных факторов риска, эффективный контроль за воспалением, рациональное использование потенциально опасных препаратов, назначаемых для лечения РА.

Остеопения при РА является следствием низкой физической активности и терапии ГК [50–53]. Вторичный ОП при РА встречается во всех возрастных группах и диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Распространенность у больных РА ОП в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, по данным раз-

ных авторов, колеблется от 10 до 67%. Она определяется размером выборки и возрастом больных, включенных в исследование [50, 54–57]. В нашей когорте пациентов средний возраст составил 55 лет, ОП встречался в 15,5% случаев. ОП у больных РА может протекать бессимптомно, и часто первым его клиническим признаком является перелом. Переломы, связанные с ОП, в ряду многих сопутствующих заболеваний, являются причиной низкого качества жизни больных, инвалидизации и преждевременной смерти. Переломы у пациентов с РА встречаются в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Так, T.P. van Staa и соавт. [51], обследуя 30 262 пациентов с РА, продемонстрировали относительный риск развития переломов костей предплечья, равный 2,0 [1,8; 2,3], позвонков – 2,4 [2,0; 2,8] в сравнении с контрольной группой без ревматических заболеваний. При этом высокий риск развития ОП при РА выявляется независимо от приема ГК [51–53], но прием даже низких доз ГК повышает этот риск в 2 раза [50, 51, 58, 59]. Несмотря на проводимые исследования и серьезные последствия, вызванные ОП, ревматологи не всегда назначают специфическую терапию [60]. Только 29,0% пациентов с РА и сопутствующим ОП на момент включения в данное исследование принимали бисфосфонаты, ровно столько же больных (29,0%) имели переломы при ОП. Для профилактики ОП всем пациентам, страдающим РА и особенно получающим ГК, необходимо мониторировать минеральную плотность костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии и профилактически назначать препараты кальция и витамина D, а при наличии показаний добавлять к терапии бисфосфонаты.

В единственное опубликованное на настоящий момент популяционное проспективное многоцентровое международное (17 стран с 5 континентов) исследование COMORA (COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis), посвященное оценке распространенности и терапии сопутствующих заболеваний у больных РА в реальной клинической практике разных стран, включено 3920 пациентов (средний возраст 56 ± 13 лет, женщин 81,7%, длительность болезни $9,6 \pm 8,7$ года, DAS28 = $3,7 \pm 1,6$) [61]. По результатам данного исследования сердечно-сосудистые катастрофы (ИМ + инсульт) были зарегистрированы у 236 (6%) пациентов с РА, 162 (68,6%) из них получали антитромботическую терапию. Из общего числа больных РА низкие дозы

аспирина с профилактической целью (наличие в анамнезе ИМ или инсульта, значение СКР >20%) должны были получать, но не получали 9,5% пациентов. Именно ревматологами была впервые выявлена АГ у 18% пациентов, СД – у 3,7%, ДЛП – у 11% больных РА, ранее не имевших этих диагнозов и не получавших необходимую терапию. Денситометрия до начала данного исследования была проведена 58,2% пациентам, 44,4% принимали витамин D. Результаты COMORA и нашего исследования свидетельствуют о недостаточном адекватном контроле за сопутствующими заболеваниями у пациентов с РА. Таким образом, ведение больных РА требует междисциплинарного подхода и взаимодействия между врачами разных специальностей.

В заключение хочется обратить ваше внимание на основные тезисы нашего исследования:

1. Коморбидные состояния при РА встречаются часто, оказывают влияние на течение и прогноз РА.

2. Учитывая, что КВЗ являются основной причиной летальности при РА, необходимо адекватно и своевременно контролировать и корректировать традиционные факторы риска.

3. Новые противоревматические препараты, применяемые в последнее время, могут значимо уменьшать активность РА. Необходимо учитывать их влияние на разнообразные сопутствующие заболевания, что требует тщательной разработки дизайна исследований, многолетнего наблюдения. В будущем наиболее привлекательными окажутся те препараты, которые смогут не только уменьшать активность РА, но и снижать риск развития каких-либо сопутствующих болезней, учитывая, что половина пациентов с РА имеют два и более коморбидных состояния.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations]. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
2. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):885–906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.06.002>.
3. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):60–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21560>.
4. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1595–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.034777>.
5. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2061–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21932>.
6. Sodergren A, Stegmayr B, Lundberg V, et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):263–6.
7. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.050377>.
8. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.057265>.
9. Wolfe F, Michaud K. Data collection, maintenance, analysis for rheumatic disease research. *Rheum Dis Clin North Am*.

- 2004;30(4):753–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2004.07.007>.
10. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
 11. Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population-based study focused on surgery rates, sex, and mortality. *J Rheumatol*. 2012;39(3):481–5. DOI: 10.3899/jrheum.111056.
 12. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1100–4. DOI: 10.1136/ard.2008.093690.
 13. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):638–43. DOI: 10.1136/ard.2009.123976.
 14. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408>.
 15. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. DOI: 10.1186/ar2669.
 16. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):30–4. DOI: 10.1136/ard.2008.098038.
 17. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–7. DOI: 10.1002/art.24092.
 18. Lindhardsen J, Ahlehoj O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929–34. DOI: 10.1136/ard.2010.143396.
 19. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(51):35–61.
 20. Meune C, Touze E, Trinquart 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 (Oxford)*. 2009;48(10):1309–13. DOI: 10.1093/rheumatology/kep252.
 21. 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*. 2009;68(9):1395–400. DOI: 10.1136/ard.2008.094151.
 22. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20853>.
 23. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20878>.
 24. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Aterotromboz at autoimmune diseases: current state of a problem. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35. (In Russ.)]
 25. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):531–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22094>.
 26. Tureson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):952–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018101>.
 27. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al.; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383.
 28. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;50(3):52–68. [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;50(3):52–68. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574>.
 29. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2004;44(4):4–9. [Nasonov EL, Popkova TV. Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;44(4):4–9. (In Russ.)]
 30. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–45. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12%3C2737::AID-ART460%3E3.0.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12%3C2737::AID-ART460%3E3.0.CO;2-#).
 31. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(3):435–42.
 32. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05>.
 33. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2007;46(5):4–10. [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA, et al. Role of blood cholesterol transport system disturbances in atherosclerosis development in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;46(5):4–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2007-14>.
 34. Van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):184–8.
 35. Graham I, Atar D, Borch-Johnson K и др. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(3):111–28. [Graham I, Atar D, Borch-Johnson K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2008;4(3):111–28. (In Russ.)].
 36. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2114–7. DOI: 10.1136/ard.2009.125476.
 37. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol*. 2007;34(3):469–73.
 38. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>.
 39. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007;298(2):187–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.2.187>.
 40. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):512–21. DOI: 10.1002/acr.20414.
 41. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with

- rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1887–94. DOI: 10.1136/ard.2011.151464.
42. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):978–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.9.978>.
 43. Jü ni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9450):2021–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17514-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17514-4).
 44. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J*. 1994;70(830):863–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.70.830.863>.
 45. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1489–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10269>.
 46. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2045>.
 47. Jacobsson LT, Turesson C, Gü lfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1213–8.
 48. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):820–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22418>.
 49. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
 50. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):522–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y).
 51. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3104–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22117>.
 52. Lane NE, Pressman AR, Star VL, et al. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1995;10(2):257–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650100212>.
 53. Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis: a population based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(1):18–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.1.18>.
 54. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Sep;28(11):1143–50. DOI: 10.1007/s00296-008-0576-x.
 55. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):420–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.4.420>.
 56. Беневоленская ЛИ, Торопцова НВ. Остеопороз. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 589–607. [Benevolenskaya LI, Toroptsova NV. Osteoporoz. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National Guide]*. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 589–607.]
 57. Смирнов АВ, Насонова ВВ. Минеральная плотность костной ткани по данным денситометрического исследования у больных ревматоидным артритом. В кн.: Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Медико-социальные проблемы костно-мышечных заболеваний в XXI веке». Москва; 2000. С. 93. [Smirnov AV, Nasonova VV. The mineral density of bone fabric according to densitometrical research at patients with rheumatoid arthritis. In: *Tezisy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Mediko-sotsial'nye problemy kostno-myshechnykh zabolevanii v XXI veke»* [Theses of the All-Russian conference with the international participation «Medico-social problems of bone and muscular diseases in the XXI century»]. Moscow; 2000. P. 93.]
 58. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2582–9.
 59. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(4):631–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2006.07.002>.
 60. Solomon DH, Katz JN, Cabral D, et al. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):873–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22350>.
 61. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.