

Ревматоидный артрит: преждевременная смертность, возможные пути ее снижения

А.М.Сатыбалдыев, Т.Ф.Акимова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Преждевременная смерть является самым нежелательным тяжелым исходом многих хронических заболеваний и наиболее широко анализируется при сердечно-сосудистых заболеваниях и злокачественных новообразованиях [1]. По поводу прогноза в отношении жизни и летальности больных ревматоидным артритом (РА) среди ревматологов и практикующих врачей существовали 2 полярные точки зрения. До 80-х годов прошлого столетия преобладала первая: РА может приводить (и часто приводит) больных к ранней инвалидизации, но не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни и, по данным большинства авторов, является болезнью с благоприятным для жизни прогнозом [2]. Вторая точка зрения формировалась постепенно. Уже в 1953г S. Cobb и соавт. впервые опубликовали данные о преждевременной смерти больных РА. Позднее (1966 г.), Ch. Ragan [4] сообщил, что РА не приводит к смерти больных непосредственно, но при этом ожидаемая продолжительность жизни сокращается примерно на 5 лет и это сокращение связано с ограничением подвижности больных и повышенным риском к развитию интеркуррентных инфекций. В монографии М.Г. Астапенко и Э.Г. Пихлак [5] сообщили о более высокой летальности больных РА с системными проявлениями и так называемым септическим вариантом течения. Авторы привели данные о превышении летальности этой категории больных в 1,5-2 раза по сравнению с популяцией.

Понятие преждевременной смертности тесно связано с ожидаемой продолжительностью жизни. В случае сокращенной продолжительности жизни в той или иной когорте относительно ожидаемой в популяции говорят о преждевременной смертности, при этом учитывается не только возраст ожидаемой продолжительности жизни родившихся на момент исследования, а возраст ожидаемой продолжительности жизни лиц когорты, доживших до определенного возраста. Например, в США предоставляются данные по ожидаемой продолжительности жизни лиц, достигших 65 летнего и 75 летнего возраста. Ожидаемая продолжительность жизни родившихся в 2003г. в США составила для мужчин 74,8 лет, для женщин — 80,1 лет, для обоих полов — 77,5 лет; для 65-летних она составила 16,8 лет, 19,8 лет и 18,4 года, соответственно, а для 75 летних — 10,5 лет, 12,6

лет и 11,8 лет, соответственно. Для жителей РФ, родившихся в 2005г., — 58,9 лет, 72,4 года и 65,3 года, соответственно. Ожидаемая продолжительность жизни для старших возрастов существенно превосходит ожидаемую продолжительность жизни для новорожденных. По-видимому, оказывают влияние алкоголизм, быстрорастущая наркомания и стремительное распространение опасных заболеваний — гепатит, СПИД и т. д., а также вплотную приблизившаяся в 2000г к смертности от раковых опухолей смертность от убийств, самоубийств, автокатастроф, утоплений и отравлений алкоголем.

В последние 10-летия возрастает интерес к смертности больных РА как в нашей стране, так и за рубежом. Появился целый ряд исследований, посвященных этому вопросу [6,7,8,9,10,11], которые заставляют пересмотреть предыдущую позицию в отношении прогноза больных РА.

Такая эволюция взглядов на продолжительность жизни и уровни смертности больных РА, очевидно, обусловлена не изменением течения РА за истекший период, а различными подходами к диагностике РА, в частности, изменением редакции критериев РА. Так, большинство госпитализированных больных, отвечавших классификационным критериям АРА для РА 1958 г., имели тяжелую прогрессирующую болезнь. E.Lindqvist и K.Eberhardt [12] привели результаты более ранних исследований летальности при РА с колебаниями стандартизованного уровня смертности (SMR) от 140% до 300% для больных, находившихся на лечении в клинике. В то же время у большинства обследуемых, отвечавших этим критериям РА в популяционных исследованиях, колебания SMR составляли 130%-140%, т.к. чаще всего у них был ограниченный во времени нехарактерный для РА воспалительный процесс. Такая ситуация способствовала приближению средней ожидаемой продолжительности жизни больных РА к популяционной. Это позволило W.N.Kelley и соавт. [2] постулировать, что РА является болезнью с благоприятным прогнозом. К середине 80-х годов прошлого столетия создалась парадоксальная ситуация. С одной стороны многочисленные клинические испытания демонстрировали успех терапии РА, с другой — долговременные клинические исследования показывали его прогрессирующее течение, а публикации, основанные на эпидемиологических исследованиях, определяли оптимистический прогноз, в то время как опыт наблюдения стационарных больных говорил о неблагоприятном прогнозе [13]. Использование диагностических критериев АКР для РА, пересмотренных в 1987 г., требующих наличия припухлости суставов, а не только

их болезненности, обеспечило большую точность идентификации длительно текущего прогрессирующего заболевания и возможность более правильного определения ожидаемой продолжительности жизни и преждевременной смерти больных РА [14]. Это позволило склониться к мнению, что РА, как правило, является тяжелым прогрессирующим заболеванием, приводящим к ухудшению функционального статуса пациента, потере трудоспособности и повышению уровня смертности.

О преждевременной смертности и повышении ее уровня у больных РА имеется целый ряд публикаций. Причины, повышающие риск смерти больных РА, по данным разных авторов, представлены в табл. 1.

По данным G.Navarro-Cano [35] смертность вследствие сопутствующих заболеваний связана с тяжестью самого РА. А сопоставление тяжести болезни и коморбидности с возрастом, полом и течением РА позволяет точно представить неблагоприятный прогноз. 5-летняя выживаемость больных РА при наличии высокого индекса HAQ оказалась сопоставимой с ожидаемой выживаемостью при тяжелом поражении 3-х коронарных сосудов или у больных с IV стадией болезни Ходжкина [34].

Преждевременная смерть является основанием для проведения агрессивной терапии с целью возможного улучшения исходов РА. В связи с этим в последние годы появилось новое поколение противоревматических средств — биологических агентов, эффективность которых отмечена многими авторами. Естественно, внедрение их в клиническую практику может оказать влияние на выживаемость и летальность больных РА [9]. Данные о влиянии противоревматической терапии на летальность больных РА с возможным ухудшением прогноза вследствие ее побочных эффектов представлены многими исследователями (таблица 2). Следует предостеречь от однозначного понимания данных по лекарственным препаратам, приведенным в этой таблице. Так, например, с одной стороны, метотрексат способствует повышенному риску развития гипергомоцистеинемии и развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, с другой, по данным эпидемиологических исследований E. Krishnan и соавт.[57], — эффективность метотрексата оказалась настолько высокой, что было зарегистрировано снижение летальности больных РА от острого инфаркта миокарда в период от начала и до широкого применения этого препарата. Исследования H.K. Choi и соавт.[58] также показали снижение общей смертности (на 60%) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (на 70%) вследствие применения метотрексата. Эти результаты созвучны с данными R.B.Singer [59], который отмечает, что уровень смертности в группе больных, леченых метотрексатом, по данным регистра в Wichita Arthritis Center, составил 0,4 по сравнению с нелеченными.

Важно заметить, что проблема изучения детальности больных РА является сложной задачей, поскольку регистрация причин смерти этих больных часто происходит без включения диагноза РА [9]. По данным N.Goodson и соавторов [7] РА регистрировался только у 17% всех умерших с этим заболеванием, по данным A.G.Kvalik и соавт.[60] только в 1/3 случаев, а по данным T. Pincus и соавторов [13] почти у половины умерших больных РА этот диагноз не включался в свидетельство о смерти. Поэтому среди причин, которые искусственно снижают показатели смертности при РА, одной из главных является неполная регистрация. Даже в странах, имеющих национальный регистр РА, где ревматолог активно участвует в выдаче медицинских свидетельств о смерти, РА был зарегистрирован только у 18% всех умерших больных с этим заболеванием [19]. Примером хорошей регистрации заболеваемости и смертности больных ревматическими заболеваниями в РФ может явиться Тульская область [10]. Но и здесь, по-видимому, она остается неполной. Так, показатели заболеваемости и смертности больных РА в течение последних 10 лет были стабильными. При этом заболеваемость по области систематически превышала смертность более чем в 5 раз ежегодно, а существенного увеличения общего числа больных РА не происходило. Среди летальных случаев РА в области не было зарегистрировано ни одного онкологического заболевания как причины смерти больных РА (у большинства зарубежных исследователей онкологические заболевания занимают 3-е место среди причин смерти больных с РА). Вероятно, такая ситуация могла быть обусловлена, так же как и в предыдущих исследованиях, неполной регистрацией диагнозов РА среди умерших пациентов, имеющих коморбидные заболевания. Необходимо отметить, что автор обращает внимание на связь непосредственных причин смерти, обусловленных коморбидными состояниями, в частности кардиальной патологией, с ревматическими заболеваниями (в том числе и с ревматоидным артритом), что, несомненно, может иметь место. Однако, для подтверждения такой связи необходимо анализировать каждый конкретный случай, что может явиться предметом специального исследования.

Более точными являются результаты исследования летальности в стационарах, однако они также не могут дать полной картины, поскольку не все умершие подвергаются вскрытию (по данным исследования 38 лечебных учреждений г.Москвы за период 1999-2002гг из 217976 умерших, поступивших в патологоанатомические отделения, вскрытия произведены в 94 781 случаях, т.е. только в 44%) [11].

Преждевременная смерть больных РА может быть обусловлена самыми различными причинами. Последние могут быть связаны как непосредственно с РА и/или осложнениями самого заболевания

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК СМЕРТИ БОЛЬНЫХ РА

№ п/п	Причины	Источник	Год публикации	Число больных/число умерших
1	Старший возраст начала РА	Symmons ¹⁵	1986	489/RRM=3,49(жен.)
		Wallberg-Jonsson ¹⁶	1999	606/ SMR=1.57
		Kroot ¹⁷	2000	622/55
		Chehata ¹⁸	2001	309/SMR=1,65
		Hakoda et al ¹⁹	2005	91/63
2	Мужской пол	Young ²⁰	2006	100/46
		Jacobsson ²¹	1993	79/SMR=1,94
		Rasker ²²	1998	Муж 36/20;жен 64/26
		Wallberg-Jonsson ¹⁶	1999	211/-
		Kroot ¹⁷	2000	622/55
3	Серопозитивный РА у женщин	Hakoda ¹⁹	2005	91/63
		Young ²⁰	2006	100/46
		Symmons ¹⁵	1986	211/RRM=2,6-3,4
4.	Высокие РФИgM и IgA – риск ранней смерти	Chehata ¹⁸	2001	1236/160
		Goodson ⁷	2002	
5.	Наличие внесуставных проявлений	Sihvonen ⁸	2006	604/160
		Tureson ²³	1993	37/4,3 человеко.-лет
		Voskuy AE ²⁴	1996	61/SMR=1,65
		Сатыбалдыев ²⁵	1998	22/13
		Chehata ¹⁸	2001	309/SMR=1,65
		Gabriel ²⁶	2003	SMR (женщины)=1,41
		KremerHM ²⁷	2005	HR=2,4;1603/354(176)
6.	Рано появившееся снижение функциональной способности, высокий индекс HAQ(= или>1)	Young ²⁰	2006	100/46
		Rasker ²²	1989	При повышении индекса HAQ на 1 SD OR=2,31против 1,83(мощный предиктор смертности)
		Yelin E ²⁸	2002	
	Функциональный статус по Keitel ног >или=13	Wolfe ²⁹	2003	При плохой функции ног
		Soderlin ³⁰	1998	HR=9,1по сравнению с больными с сохраненной
7.	Длительно сохраняющаяся воспалительная активность	Pincus ¹	2001	RR=3,7 через 5 лет; 4,5 через 10 лет
		Wallberg-Jonsson ¹⁶	1999	211/-
		Boers ³¹	2004	SMR=1,47
		Book ³²	2005	152/111;HR=1,47на 1SD
		Jacobsson ³³	2001	SMR=2,07
8.	Тяжесть РА	Pinkus ³⁴	1994	SMR=1,62
		Navarro-Cano ³⁵	2003	779/75
9.	Раннее развитие III илиIV стадии РА по Steinbroker	Rasker ²²	1989	100/46(27)
10.	Амилоидоз	Сатыбалдыев. ²⁵	1998	141/39(14)
11.	Низкая масса тела (BMI<20)	Kremer ³⁶	2004	HR=3,34
		Escalante ³⁷	2005	779/15(на 100чел.-лет)
12.	Коморбидность	Wallberg-Jonsson ¹⁶	1999	211/-
		Gabriel ²⁶	2003	450/293
		Pincus ³⁸	2004	1416/401
13.	Стресс	Kay ¹ ³⁹	2004	1440/18
14.	Смерть хотя бы одного из родителей от сердечно-сосудистого заболевания	Bjornadal ⁴⁰	2006	SMR=1,7
15.	Низкие показатели вариабельности сердечного ритма	Парнас ⁴¹	2005	78/4
16.	Низкий формальный уровень образования:	Pincus, Callahan ⁴²	1985	>12лет – SMR=1,05
		Wallberg-Jonsson ¹⁶	1999	8-12 лет – SMR=1,3
		Steenland ⁴³	2004	менее 8 лет – SMR=1,4
17.	Остеопороз, осложненный переломом шейки бедра	Сатыбалдыев ⁴⁴	2003	Продолжительность жизни
		Kay ³⁹	2004	после перелома бедра 3,4 года

Примечание:

RRM – Relative Risk of Mortality у- относительный риск смертности, SMR – Standardized Mortality Rates – стандартизованный уровень смертности, HR – Hazard Ratio – уровень риска, RR – Relative Risk – относительный риск.

Таблица 4

ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ КОМОРБИДНОСТИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НАСТУПЛЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ И ВОЗРАСТАНИЕ УРОВНЯ СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ РА

№	Источник	Заболевание	Влияние на смертность
1	Allebeck (1982) ⁶⁷	Инфекции ЖКТ осложнения Поражение урогенитального тракта Ревматические заболевания	20% смертности от причин, связанных с РА 18% – от причин сопутствующих заболеваний
2	Ang (2005) ⁶⁸	Депрессия	SMR=2,2
3.	Bjornadal L (2002) ⁴⁰	Повышен риск смерти от болезни коронарных сосудов особенно при раннем начале РА	SMR=1,79 У женщин 20-39 лет SMR=5,48
4.	Boers M (2003) ³¹	Воспалительный процесс оказывает негативное влияние на липидный профиль, ведет к дислипидемии	Сердечно-сосудистые заболевания чаще, чем в популяции приводят к смерти больных
5	Dessein.(2002) ⁶⁹	Снижение чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность), снижение холестерина высокой плотности	Предикторы смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА
6.	Gabriel (1999) ⁷⁰	У больных РА более часто имеются сопутствующие заболевания: сердечная недостаточность, хронические легочные заболевания, деменция, пептическая язвенная болезнь	Значимые предикторы смерти (важность оказания специализированной помощи при хронических заболеваниях у больных РА будет возрастать)
7.	Goodson (2002) ⁶³	Сердечно-сосудистые заболевания Злокачественные опухоли (рак легкого) Болезни легких, хр.обструктивная Болезнь, фиброзирующий альвеолит	-Из 160 умерших причина смерти у 47% женщин и 33% мужчин – 23% женщин, 33% мужчин (40% смертей от легочного рака – женщины, 19% – мужчины)
8.	Hyrich (2006) ⁷¹	Наиболее часто: гипертония, депрессия пептическая язва болезни легких	Из 7818 больных, леченых биологическими агентами у 58% выявлены коморбидные состояния.
9.	Inokuma (2005) ⁴⁷	Болезни легких у больных с лимфоцитопенией	
10.	Hakoda (2005) ¹⁹	Пневмония Туберкулез Болезни печени	Из 91 больной РА из когорты 16119 выживших после ядерного взрыва, прослежены с 1958 по 1966 гг умерли $HR_{РА} = 2,59; HR_{nonРА} = 1,28$
11.	NicolaPJ ⁷²	Риск развития сердечно-сосудистой недостаточности в 2 раза выше, чем у лиц без РА (не объясняется традиционными факторами риска и/или клиникой ИБС).	
12	Thomas (2003) ⁷³	Специфические причины смерти: –легочный рак –болезнь коронарных артерий –хронические легочные обструктивные заболевания –почечная недостаточность	$SMR_{male} = 1,4; SMR_{female} = 2,0$ $SMR_{male} = 1,6; SMR_{female} = 1,95$ $SMR_{male} = 1,9; SMR_{female} = 2,4$ $SMR_{male} = 1,8; SMR_{female} = 2,1$ $SMR_{male} = 3,1; SMR_{female} = 3,5$
13.	Wallberg-Jonsson S (1997) ⁷⁴	Сердечно-сосудистые заболевания – ИБС –гипертония	$SMR_{ССЗ} = 1,46$ $SMR_{ИБС} = 1,54$
14.	Wallberg-Jonsson (1999) ¹⁶	Воспаление –важный индикатор риска для сердечно-сосудистых заболеваний и смертности при РА	

ны, «сопровождающие РА», т.е. смерть вследствие других причин, связанных с РА или его лечением: инфекция – 7 (6 больных получали глюкокортикоиды), ретикулосаркома (1 больной). Группа С: причины не связанные с РА – 29 случаев: сердечно-сосудистые (15 больных) и цереброваскулярные (9 больных) заболевания, злокачественные опухоли

(4 больных), пневмония (1 больной). Все причины смерти, связанные с РА, составили 28% (13 из 46 больных). В наших исследованиях [75] при длительном наблюдении (в среднем 9,3 года) за 161 больным пожилого возраста (ср. возраст начала РА 58 лет, продолжительность болезни до включения в наблюдение – 1,4 г.), 52 больных умерли. Причины

смерти были разделены на 4 группы. I-я группа – причины, непосредственно связанные с РА или его осложнениями (амилоидоз – 16 больных); II группа – причины, обусловленные нежелательными эффектами проводимой терапии РА [глюкокортикоиды (ГК), НПВП, лейкокеран и т.д.] – 4 больных: пневмония – 1, сепсис – 1, лимфолейкоз – 1, перфорация язвы желудка с кровотечением – 1; III группа (23 больных) – причины, условно связанные с РА, т.к. РА мог оказывать влияние на их развитие: инсульты – 13 больных, сердечно-сосудистая недостаточность – 4, инфаркт миокарда – 3, сепсис – 3; IV группа (7 больных) – причины, непосредственно не связанные с РА: злокачественные опухоли легкого – 5, кишечника – 1, рецидив рака грудной железы – 1, лимфосаркома – 1, лимфолейкоз – 1. Все причины, обусловленные непосредственно или опосредованно РА составили 83%.

Исследования [22;75] показывают, что РА, с одной стороны, является ответственным за значительно большее число преждевременных смертей, чем можно было ожидать. С другой – оставляют надежду предупредить или по крайней мере отсрочить их наступление как воздействием на воспалительный процесс РА, так и усилением контроля за проводимой терапией или воздействием с помощью специалистов на коморбидные заболевания, связанные с РА, такие как сахарный диабет, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, ускоренное развитие атеросклероза, некоторые злокачественные опухоли, развившиеся после начала РА. Указанные коморбидные заболевания могут развиваться вследствие необходимости приема значимых доз НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2, ГК, иммуносупрессивных препаратов. Так, развившийся после длительного приема лейкокерана лимфолейкоз, а после эндопротезирования тазобедренных суставов саркома бедра, также могли бы быть отнесены к причинам смерти, связанным с РА. Своевременная коррекция их и более тщательный контроль за проведением лечения РА могли бы в большинстве случаев улучшить прогноз этих больных РА.

Таким образом, анализ результатов исследований, приведенных в настоящем обзоре, свидетельствуют о наличии доказательств различных авторов, позволяющих утверждать, что преждевременная смерть и повышенный уровень смертности являются следствием РА. Среди факторов, оказывающих влияние на эти исходы болезни есть такие, на которые современный уровень прогресса и общественное сознание еще не могут существенно влиять – это возраст начала заболевания, пол, анамнез родителей, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Пока еще остается до конца не доказанным утверждение о том, что ранняя и активная терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) может привести к снижению повышенного уровня летальности [20], поскольку

стабильно высокие уровни смертности сохраняются в течение последних 40 лет [77].

Но есть такие факторы, воздействие на которые уже сегодня могло бы улучшить ситуацию в рассматриваемой проблеме. Представляется, что и снижение уровней летальности и отдаление наступления преждевременной смерти могут быть достигнуты внедрением в клиническую практику ряда следующих мер.

В связи с тем, что важное значение для прогноза больных РА имеют коморбидные заболевания и состояния, значительно возрастает роль ранней диагностики сопутствующих заболеваний у больных РА и ведение их, параллельно с ревматологами, врачами смежных специальностей (кардиологами, пульмонологами, гастроэнтерологами и т.д.) [70], либо опытными, подготовленными ревматологами. При этом важный вклад в проблему вносят следующие моменты: а) большинство пациентов с РА умирают от осложнений атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы; б) отмечен существенный рост летальности, связанный с респираторными заболеваниями.

Существенное значение в наступлении преждевременной смерти или повышенного уровня летальности имеет воспалительная активность РА, которая оказывает прямое влияние на ускоренное развитие атеросклероза [78]. С этих позиций раннее активное воздействие на воспалительную активность РА может предупреждать ускоренное развитие атеросклероза и связанную с ним коморбидность, а, следовательно, отдалять летальные исходы у больных. Это положение еще ждет своих доказательств.

Развитие и расширение специализированной ревматологической помощи больным РА способствует снижению летальности больных РА (на примере исследования, проведенного в шведской когорте больных РА за 20-летний период) [76].

Своевременное выявление нарушений процессов обмена, низкой массы тела, инсулинорезистентности, выраженного остеопороза у больных РА и их коррекция, при необходимости, совместно с эндокринологом также может способствовать снижению повышенного уровня летальности и предотвращению преждевременной смерти [9].

Важнейшим аспектом проблемы является смертность, обусловленная побочными эффектами приема лекарств.

[НПВП, селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), ГК, БПВП, биологических агентов, и др.]. Своевременный контроль над возможными побочными эффектами (кардиоваскулярные проявления, поражения почек, печени, легких, желудочно-кишечного тракта, инфекции) может предупредить преждевременную смерть и снизить частоту фатальных исходов [9,20, 45]. В этом плане возрастает значимость амбулаторной ревматологической помощи и контроля за эффек-

- вариабельности сердечного ритма. Тер. архив. 2005;9:
42. Pincus T., Callahan L.F. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J.Chronic Dis.*, 1985,38(12),973-984
 43. Steenland K., Henley J., Calle E., Thun M. Individual- and area-level socioeconomic status variables as predictors of mortality in a cohort of 179,383 persons. *Ann.J.Epidimiol.*, 2004,159(11),1047-1056.
 44. Сатыбалдыев А.М., Т.Ф.Акимова, Иванова М.М. Глюкокортикостероиды в лечении ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. *Клин. Геронт.*, 2003,6,45-54
 45. Winthrop K.L. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologocals worse? *Ann.Rheumat. Di.s.*,2006,65(suppl. 3),54-57;doi:10.1136/ard.2006.058503
 46. Saravanan V., Kelly C.A. Reducing the risk of methotrexat pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*,2004,43,143-147.
 47. Inocuma S., Kono H., Kohno Y., Hiramatsu K. et al. Methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis occurs with peripheral blood lymphocyte count decrease. *Ann. Rheum. Dis.*2006,65,1113-1114.
 48. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Isomaki H. Deth attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who had died. *J.Rheumatol.*, 1995,22(12),2214-2217.
 49. Landewe R.B. van den Borne B.E., Breedveld F.S., Dijkmans B.A. Methotrexat effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet.*, 2000,355(9215),1616-1617.
 50. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D.et al. Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. *Lancet*,2002,360,1097.
 51. Сатыбалдыев А.М., Т.Ф.Акимова, Иванова М.М. Ревматоидный артрит в пожилом возрасте: течение, осложнения, исходы. *Клин.геронт.*, 1999,3,13-20
 52. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Kautiainen H., Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*, 1995,13(2),149-153.
 53. Myllykangas-Luosujarvi R., Aho K., Isomaki H. Mortality from cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Scand.J.Rheumatol.*, 1995,24(2),76-78.
 54. Grigoriadou S., Quarraishi A., Saravana S.et al. What effect does *Helicobacter pylory* infection have on the risk of peptic ulceration in patients receiving NSAIDs for rheumatoid arthritis? *Eur.J.Intern.Med.*, 2002,13,269-273.
 55. Capell H., McCarey D., Madhok R., Hampson R. "5D" Outcome in 52 patients with rheumatoid arthritis surviving 20 years after initial disease modifying antirheumatic drug therapy. *J.Rheumatol.*, 2002,29(10),2099-2105.
 56. Kearney P., Baigent C., Godwin G., Halls H.et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherotrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *B.M.J.*,2006,332,1302-1308.
 57. Krishnan E., Lingala V.B.,Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2004,110,1774-1779.
 58. Choi H.K.,Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*,2002,359,1173-1177
 59. Singer R.B. Mortality in rheumatoid arthritis patients treated with or without methotrexate. *J.Insur. Med.*, 2003,35(3-4),144-149.
 60. Kvalvik A.G., Jones M.A., Symmons D.P. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol.*, 2000,29(1),29-37.
 61. Rasker J.J., Cosh J.A.. The natural history of rheumatoid arthritis over 20 years. Clinical symptoms, radiological signs, treatment, mortality and prognostic significance of early features. *Clin. Rheumatol.*, 1987;6 suppl 2,5-11.
 62. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? <http://rheumatology.oxfordjournals.org/misc/terms.shtml>
 63. Goodson N.J., Wiles N.J.,Lunt M, Barret E.M. et al. Mortality in early inflammatory Polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.*,2002,46(8),2010-2019.
 64. Rasker JJ, Cosh JA. Cause and age at death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*,1981,40(2),115-120.
 65. Kremers H.M., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Patient, disease, and therapy-related factors that influence discontinuation of disease modifying antirheumatic drugs: a population-based incidence cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2006,33(2),248-255.
 66. Fries J.F., Bloch D., Spitz P., Mitchell D.M. Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. *Am.J.Med.*, 1985,78(1a),56-59.
 67. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand.J.Rheumatol.*, 1982, 11(2),81-86
 68. Ang D.C., Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*,2005, 32(6),1013-1019
 69. Dessein P.H., Stanwix A.E., Joffe B.I. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.*, 2002,4,r5 (<http://arthritis-research.com/4/5/R5>)
 70. Gabriel S.E., Crowson C.S., O'Fallon W.M. Comorbidity in arthritis. *J.Rheumatol.*1999,26(11),2475-2479.

71. Hyrich K., Symmons D., Watson K., Silman A., BSRBR Control Centre Consortium on behalf of British Society for Rheumatology Biologic Register. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 895-898.
72. Nicola P.J., Kremers H.M., Roger V.L. et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52(2), 412-420.
73. Thomas E., Symmons D.P., Brewster D.H. et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year follow-up study. *J.Rheumatol.*, 2003, 30(5), 958-965.
74. Wallberg-Jonsson S., Ohman M.L., Dahlqvist S.R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J.Rheumatol.*, 1997, 24(3), 445-51
75. Сатыбалдыев А.М., Акимова Т.Ф., Касумова К.А. Влияет ли ревматоидный артрит на летальность. Причины смерти больных ревматоидным артритом пожилого возраста. В сб. научных трудов: Актуальные проблемы современной ревматологии., 2007, 94-95.
76. Bjornadal L., Baecklund E., Yin L., Granath F. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J.Rheumatol.*, 2002, 29(5), 906-912
77. Gabriel S.E., Crowson C.S., O'Fallon W.M. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J.Rheumatol.*, 1999, 27(9), 2283-2284.
78. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза. МРЖ, 2006, 14(7), 1-8.
79. Pedersen M., Jacobsen S., Klarlund M., Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J.Rheumatol.*, 2006, 33(6), 1069-1074.
80. Sihvonen S., Korpela M., Mustila A., Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotopes, anticyclic cytrulinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2006, 33, 1740-1746.
81. Kapetanovich M.C., Saxne T., Sjöholm A et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 2006, 45, 106-111.
82. Dellinger R.P., Carlet J.M., Mesure H. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit.Care Med.*, 2004, 32, 858-873.
83. Hoare Z. and Lim W.C. Pneumonia: update on diagnosis and management. *BMJ*, 2006, 332, 1077-1079.

Поступила 10.09.07