

О.Б. Яременко
А.М. Микитенко

Национальный медицинский
 университет имени
 А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
 коморбидность, системные
 проявления, лечение
 синтетическими базисными
 препаратами.

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ И СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИМИ БАЗИСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

С целью изучения влияния коморбидности и внесуставных проявлений ревматоидного артрита (РА) на эффективность и переносимость базисной терапии (БТ) обследовано 402 больных РА, 182 из которых непрерывно в течение 2 лет принимали назначенную БТ. Сопутствующую патологию отмечали у 58,7% больных, преимущественно (в 27,1% случаев) сердечно-сосудистую; у 25% пациентов отмечали одновременно несколько коморбидных состояний. Чаще других выявляли артериальную гипертензию (АГ) и патологию щитовидной железы. У 175 (43,5%) больных отмечали внесуставные проявления РА. Группа участников исследования с наличием одновременно коморбидных состояний и системных проявлений РА отличалась более старшим возрастом, большим количеством серопозитивных пациентов и более высокой клинико-лабораторной активностью РА (по DAS28). Через 2 года БТ у больных с сопутствующей патологией клинический ответ (по Δ DAS28) был достоверно меньшим по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии при отсутствии существенных различий в рентгенологической динамике. Эффективность БТ не зависела от наличия АГ, однако у пациентов с тиреоидной патологией клинический ответ был достоверно худшим (на 34%) по сравнению с больными без коморбидной патологии. У лиц с системными проявлениями РА клинический ответ на БТ не отличался, а скорость рентгенологической прогрессии была достоверно (на 45%) выше по сравнению с больными без системных проявлений. Наличие коморбидности ассоциировалось с более высокой частотой развития побочных эффектов БТ, в частности со стороны пищеварительной системы (в 2 раза). Переносимость лечения у лиц с наличием/отсутствием сопутствующих заболеваний существенно не зависела от того, какую именно БТ применяли.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидностью считают сочетание у одного больного два или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них (Valderas J.M. et al., 2011). Технический прогресс, совершенствование медицинской помощи, повышение продолжительности жизни привели к неуклонному росту количества пациентов со множественными заболеваниями. Проблема коморбидных состояний у пациентов с ревматоидным артритом (РА) — актуальна для современной практической ревматологии, поскольку возможное влияние сопутствующих заболеваний на течение и результаты лечения при РА остается малоизученным. Недостаточно освещенными явля-

ются также вопросы переносимости базисной терапии (БТ) у больных с коморбидными состояниями.

По данным одного из наиболее крупных исследований, 58% пациентов с РА имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание и 25% — несколько сопутствующих заболеваний (Symmons D. et al., 2006). Наиболее частыми коморбидными состояниями у больных РА являются артериальная гипертензия (АГ), депрессия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯЖДК) и патология органов дыхания. В то же время, по данным других исследователей, чаще отмечают хронические заболевания дыхательной системы, сахарный диабет (СД), поражение периферических сосудов и инфаркт миокарда, реже — цереброваскулярную патологию и ЯЖДК (Radner H., 2010). Сопутствующая патология влияет на функциональный

статус больных РА, а именно — ухудшает физическую трудоспособность, независимо от проводимой БТ и активности болезни (Radner H., 2010). Кроме того, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА ассоциируется с высокой активностью РА и является прогностическим фактором низкой эффективности БТ (Turesson C., 2004b). Значительное влияние на течение и исходы РА оказывают сопутствующие инфекции (Белов Б.С., 2006).

Результаты многочисленных наблюдений свидетельствуют, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки при РА отмечается чаще, чем в популяции, и проявляется увеличением толщины комплекса интима-медиа и формированием атеросклеротических бляшек (Steen K.S.S., 2009; van de Stadt L.A., 2012). У больных РА преобладает атерогенный профиль липидного спектра в виде сниженного уровня холестерина липопротеидов высокой плотности в сочетании с гипертриглицеридемией (van de Stadt L.A., 2012). Тяжесть дислипидемии и структурные изменения сосудистой стенки у пациентов с РА ассоциируются с продолжительностью и активностью воспаления (Галютин Е.Ю., Станиславчук Н.А., 2007; Avina-Zubieta J.A. et al., 2012), а также с дисфункцией эндотелия (Peters M.J., 2009; González-Gay M.A., 2012). Одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний в популяции больных РА является АГ (Мясоедова Е.Е., 2012), наличие которой ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых причин (Gonzalez A., 2008; Panoulas V.F., 2008; Попкова Т.В., 2010a; Serelis J. et al., 2011). По данным исследований, проведенных американскими учеными (Liang K.P. et al., 2009; Tomasson G. et al., 2010), вклад воспаления и аутоиммунных нарушений в развитие АГ наиболее четко прослеживается у больных ранним РА, у которых серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), нарастающий титр РФ, большее число припухших суставов, более высокие значения DAS 28 и HAQ-DI являются достоверными предикторами развития АГ.

Частой патологией, сопутствующей РА, является эндокринная, преимущественно тиреоидная (Валеева Ф.В. и соавт., 2011). В литературе имеются данные о неблагоприятном влиянии патологии щитовидной железы (ЩЖ) на течение и клинические проявления РА (Стайкова Н., 2007). Существуют теоретические предпосылки для наличия тесной взаимосвязи между иммунными нарушениями при РА и аутоиммунной патологии ЩЖ. Изучение распространенности патологии ЩЖ у больных РА особенно актуально для украинского населения — с учетом резкого возрастания частоты тиреоидной патологии после аварии на Чернобыльской АЭС и наличия эндемических регионов на Западе страны.

Наличие системных проявлений РА влияет на продолжительность жизни пациентов. Так, смертность у больных с экстраартикулярными при-

знаками РА выше по сравнению с таковой у больных без внесуставных проявлений, преимущественно за счет более высокой частоты сердечно-сосудистых событий (Peters M.J., 2009; Попкова Т.В., 2010б).

Таким образом, частое, по данным литературы, сочетание РА с другими хроническими заболеваниями, недостаточная изученность влияния коморбидности, в том числе влияние сочетания с внесуставными проявлениями РА, на эффективность и переносимость БТ и послужили основанием для проведения настоящего исследования.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 402 больных РА (84,1% — женщины) в среднем возрасте $49,6 \pm 0,58$ года, со средней продолжительностью болезни $52,3 \pm 3,15$ мес. Диагноз устанавливали на основании критериев Американской коллегии ревматологов (1987). Ранний РА (до 2 лет) отмечали у 50,0% пациентов, 63,2% больных были серопозитивными по РФ, 75,2% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП). Титр РФ определяли методом латекс-агглютинации («Humatex», Германия), титр анти-ЦЦП — методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «IBL-Hamburg» (Германия). У 175 (43,5%) больных отмечали внесуставные проявления РА, чаще всего — ревматоидные узелки — 22,1%, лимфаденопатию — 13,3% и общетрофический синдром (потеря массы тела, лихорадка) — 10,1%, реже — синдром Шегрена, синдром Рейно, дигитальный артериит, язвы голеней, склериты и др.

Пациенты получали один из четырех вариантов БТ: метотрексат (МТ) ($n=157$) в дозе 7,5–20 мг/нед (в среднем — $11,6 \pm 0,29$ мг/нед); лефлуномид (ЛФ) ($n=95$) в нагрузочной дозе 100 мг/сут 3 дня подряд, поддерживающая доза — 10–20 мг/сут (в среднем — $19,2 \pm 0,28$ мг/сут); сульфасалазин (СС) ($n=76$) в дозе 2 г/сут; комбинированную БТ (КБТ) ($n=74$), включающую комбинации МТ + ЛФ (2 больных), МТ + СС (6), МТ + делагил/плаквенил (Дел/Пл) (11), ЛФ + СС (1), ЛФ + Дел/Пл (4), СС + Дел/Пл (5). Глюкокортикоиды (ГК) назначали по стандартным показаниям в начальной дозе от 2,5 до 40 мг/сут с последующим снижением дозы до отмены.

Эффективность лечения оценивали через 2 года по динамике DAS28 (с включением в формулу для расчета величин скорости оседания эритроцитов) и рентгенологического счета по модифицированной шкале Шарпа — ван дер Хейде (SHS); рассчитывали разницу между начальными и конечными значениями показателей (Δ DAS28, Δ SHS).

Вероятность различия между средними величинами оценивали с помощью критерия Стьюдента (t), сравнение частоты изменений — по критерию χ^2 , в том числе с поправкой Йейтса, и точным методом Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографическая характеристика больных в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Клинико-демографическая характеристика больных РА с наличием и отсутствием коморбидной патологии (данные на момент начала исследования)

Показатель	Группа больных РА	
	с коморбидными состояниями (n=236)	без коморбидных состояний (n=166)
Женщины, %	87,7	80,7
Мужчины, %	12,3	19,3
Возраст, лет (M±m)	53,1±0,70*	49,3±0,95
Продолжительность РА, мес (M±m)	55,1±4,30	47,6±4,52
Серопозитивные по РФ, %	63,1	61,4
Серопозитивные по анти-ЦЦП, %	76,2	74,1
DAS28 (M±m)	6,15±0,07	6,24±0,09
Наличие системных проявлений, %	39,8	40,9
БТ назначена впервые, %	59,3	52,4
ГК перорально, %	58,1	66,9
Средняя начальная доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг/сут (M±m)	14,4±0,63	16,1±0,66
Общий счет SHS, баллов	41,7±2,02	38,4±2,35

*p<0,01 по сравнению с больными без коморбидных состояний.

Как видно (см. табл. 1), больные с коморбидными состояниями были старше по возрасту, и поскольку достоверных различий между группами по длительности заболевания не было, это означает, что РА развивается у них несколько позднее по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. По всем остальным клиническим, лабораторным и рентгенологическим характеристикам РА на момент начала исследования существенных различий между группами не было.

Из 402 обследованных пациентов завершили 2-летний период наблюдения 182 человека, данные которых были включены в итоговый анализ эффективности лечения. Исходная клинико-демографическая характеристика этих больных на момент начала исследования в целом не отличалась от данных общей когорты обследованных пациентов.

С учетом данных литературы о более тяжелом течении и худшем прогнозе РА при наличии внесуставных проявлений заболевания (Sojosa M., 2010) выделено четыре подгруппы пациентов с наличием/отсутствием системных проявлений РА и коморбидных состояний (табл. 2).

Как видно (см. табл. 2), подгруппа больных с коморбидными состояниями и системными проявлениями отличалась от других подгрупп более старшим возрастом, большим количеством серопозитивных пациентов и более высокой клинико-лабораторной активностью РА (по DAS28). Для больных с внесуставными проявлениями РА при отсутствии сопутствующей патологии также характерна более высокая активность основного заболевания.

У обследованного нами контингента больных РА сопутствующую патологию отмечали в 58,7% случаев. У 25% пациентов выявили одновременно несколько коморбидных состояний: сочетание АГ и остеоартроза (ОА) — у 19 больных (32,2% боль-

Таблиця 2

Клинико-демографическая характеристика больных с наличием и/или отсутствием коморбидной патологии и системных проявлений РА (данные на момент начала исследования)

Показатель	Группа больных РА			
	с коморбидными состояниями и системными проявлениями (n=94)	с коморбидными состояниями без системных проявлений (n=142)	без коморбидных состояний с системными проявлениями (n=68)	без коморбидных состояний и без системных проявлений (n=98)
Женщины, %	87,2	87,3	78,0	84,7
Мужчины, %	12,8	12,7	22,0	15,3
Возраст, лет (M±m)	54,2±0,96***	52,4±0,97*	49,9±1,57	48,9±1,19
Продолжительность РА, мес (M±m)	57,8±7,14	53,4±5,35	48,7±7,27	46,8±5,77
Серопозитивные по РФ, %	73,4 ^а	56,3	61,8	61,2
Серопозитивные по анти-ЦЦП, %	83,3 ^а	70,4	75,0	73,5
DAS28 (M±m)	6,51±0,10 ^{а*}	5,92±0,09	6,44±0,14 [*]	6,09±0,10
БТ назначена впервые, %	59,6	59,2	57,4	50,0
ГК перорально, %	63,8	57,8	70,5	63,4
Средняя начальная доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг/сут (M±m)	15,0±0,93	13,7±0,86	16,2±1,21	14,5±0,64
Общий счет SHS, баллов	43,3±3,09	40,7±2,65	39,4±3,46	37,7±3,16

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с больными без коморбидных состояний и без системных проявлений РА; *p<0,05 по сравнению с больными без коморбидных состояний и с системными проявлениями РА; ^аp<0,05 по сравнению с больными с коморбидными состояниями и без системных проявлений РА.

ных с наличием нескольких коморбидных состояний), АГ с СД — у 14 (23,7%), АГ с ЯЗДК — у 13 (22,0%), АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) — у 9 (15,3%) больных; реже наблюдалось сочетание патологии ЩЖ с ОА (13,6%), АГ (6,78%) или ЯЗДК (3,39%). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечали АГ (83,1% в структуре сопутствующих ССЗ), патологию ЩЖ (63,4% в структуре эндокринных заболеваний), СД (29,3%), ОА (66,7% в структуре сопутствующих ревматологических заболеваний), хронический пиелонефрит (61,9%), ЯЗДК (24,4%), патологию печени (24,4%) (см. табл. 3 и 4).

Таблиця 3

Частота коморбидных состояний у больных РА

Патология	Доля больных, %
Сердечно-сосудистой системы	27,1
Пищеварительной системы	20,6
Эндокринной системы	18,8
Ревматологическая	13,8
Мочевыделительной системы	9,6
Дыхательной системы	1,8
Другая патология	8,3

Таблиця 4
Структура наиболее частых коморбидных состояний при РА

Патология	Преобладающие коморбидные состояния (количество случаев)	Частота основных коморбидных состояний в структуре патологии данной системы, %
Сердечно-сосудистой системы	АГ (49)	83,1
	ИБС (6)	10,2
	Вегетососудистая дистония (3)	5,1
	Хроническая ревматическая болезнь сердца (1)	1,6
Пищеварительной системы	ЯЗДК (11)	24,4
	Патология печени (11)	24,4
	Неязвенная гастродуоденальная патология (10)	22,2
	Патология желчевыводящих путей (10)	22,2
	Панкреатит (1)	6,8
Эндокринной системы	Патология ЩЖ (26)	63,4
	СД (12)	29,3
	Ожирение (3)	7,3
Ревматологическая	ОА (20)	66,7
	Псориаз и псориатический артрит (4)	13,3
	Гиперурикемия и подагра (3)	10,0
	Геморрагический васкулит (1)	3,33
	Септический артрит (1)	3,33
	Болезнь Бехтерева (1)	3,33
Мочевыделительной системы	Хронический пиелонефрит (13)	61,9
	Хронический гломерулонефрит (4)	19,0
	Мочекаменная болезнь (3)	14,3
	Цистит (1)	4,8

При оценке эффективности БТ через 2 года лечения (табл. 5) установлено, что у больных с сопутствующей патологией клинический ответ (по Δ DAS28) был достоверно меньшим по сравнению с больными без сопутствующей патологии ($1,93 \pm 0,13$ и $2,38 \pm 0,16$ балла соответственно; $p < 0,05$). При этом отмечали лишь тенденцию к более выраженному рентгенологическому прогрессированию при наличии коморбидных состояний. В то же время клинический ответ на БТ не зависел от наличия внесуставных проявлений РА, но скорость рентгенологической прогрессии (по Δ SHS) у больных с системными проявлениями была достоверно выше по сравнению с альтернативной группой (на 45%; $p < 0,05$).

Таблиця 5
Эффективность БТ у больных с наличием и отсутствием коморбидных состояний и системных проявлений РА

Показатель эффективности	Группа больных			
	с коморбидными состояниями	без коморбидных состояний	с системными проявлениями	без системных проявлений
Δ DAS28	$1,93 \pm 0,13^*$	$2,38 \pm 0,16$	$2,08 \pm 0,17$	$2,16 \pm 0,13$
Δ SHS	$11,7 \pm 1,20$	$10,0 \pm 1,39$	$12,2 \pm 1,50^*$	$8,38 \pm 1,13$

* $p < 0,05$ по сравнению с больными без коморбидных состояний;

* $p < 0,05$ по сравнению с больными без системных проявлений РА.

С целью оценки возможного взаимного отягочающего влияния коморбидной патологии и системных проявлений РА проведен анализ эффективности

БТ в соответствующих подгруппах больных (табл. 6). Как и можно было предполагать, наилучший клинический ответ и наименьшую скорость рентгенологической прогрессии отмечали у больных, не имевших ни коморбидной патологии, ни системных проявлений РА. По Δ DAS28 эта подгруппа достоверно отличалась от больных с коморбидными состояниями, но без системных проявлений ($+20,2\%$), а по Δ SHS — от больных с коморбидными состояниями и системными проявлениями ($-36,7\%$). В целом сохранялась та же закономерность, что и в вышеприведенном общегрупповом анализе: наличие сопутствующих заболеваний ухудшает клинический ответ на лечение, а для больных с внесуставными проявлениями РА характерна большая скорость рентгенологического прогрессирования.

Таблиця 6
Эффективность БТ в зависимости от сочетания коморбидных состояний и системных проявлений РА

Показатель эффективности	Группа больных			
	с коморбидными состояниями и системными проявлениями	с коморбидными состояниями без системных проявлений	без коморбидных состояний с системными проявлениями	без коморбидных состояний и без системных проявлений
Δ DAS28	$2,01 \pm 0,21$	$1,87 \pm 0,17^*$	$2,17 \pm 0,29$	$2,52 \pm 0,20$
Δ SHS	$12,1 \pm 1,12^*$	$9,73 \pm 1,54$	$11,7 \pm 2,45$	$8,85 \pm 1,13$

* $p < 0,05$ по сравнению с больными без коморбидных состояний и системных проявлений.

Определенный интерес могут представлять сведения об ответе на БТ пациентов с наиболее распространенной коморбидной патологией — АГ и заболеваниями ЩЖ. Как видно из данных, представленных в табл. 7, эффективность БТ не зависела от наличия АГ. Однако у пациентов с тиреоидной патологией клинический ответ на лечение был достоверно худшим по сравнению с больными без коморбидной патологии (на 34,0%; $p < 0,05$).

Таблиця 7
Эффективность БТ у больных РА с сопутствующей АГ и патологией ЩЖ

Показатель эффективности	Группа больных				
	с сопутствующей АГ	с иной коморбидной патологией, кроме АГ	с сопутствующей патологией ЩЖ	с иной коморбидной патологией, кроме ЩЖ	без коморбидной патологии
Δ DAS28	$2,0 \pm 0,19$	$1,87 \pm 0,15^*$	$1,57 \pm 0,29^*$	$1,98 \pm 0,15$	$2,38 \pm 0,16$
Δ SHS	$9,05 \pm 1,55$	$12,0 \pm 1,73$	$11,5 \pm 2,77$	$10,1 \pm 1,32$	$10,0 \pm 1,39$

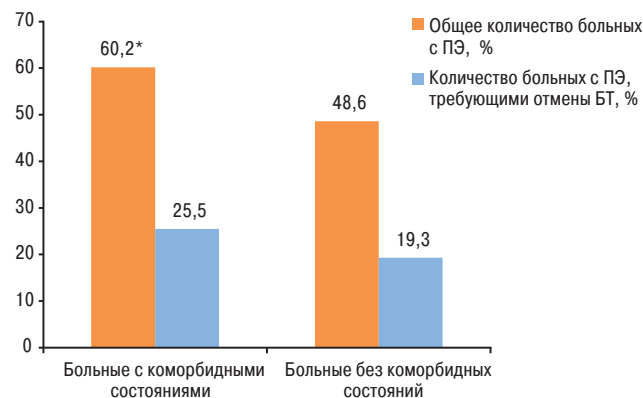
* $p < 0,05$ по сравнению с больными без коморбидных состояний.

Обобщая результаты анализа влияния сопутствующих заболеваний и внесуставных проявлений на эффективность БТ, можно заключить, что наличие у больных РА коморбидной патологии в целом, и тиреоидной — в частности, ухудшает клинико-лабораторный ответ на лечение, но не влияет на скорость прогрессирования структурных изменений в суставах. Напротив, наличие внесуставных проявлений РА не отражается на клинико-лабораторной эффектив-

ности БТ, но ассоциируется с более высокой скоростью рентгенологического прогрессирования.

Для клинической практики может иметь значение информация о переносимости БТ в зависимости от наличия коморбидных состояний.

Как продемонстрировано на рис. 1, частота развития побочных эффектов (ПЭ) была существенно выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями, хотя по количеству больных с осложнениями, требующими отмены БТ, группы с наличием и отсутствием коморбидных состояний достоверно не отличались.



* $p < 0,05$ по сравнению с больными без коморбидных состояний.

Рис. 1. Переносимость БТ в зависимости от наличия коморбидных состояний

Спектр ПЭ, требующих отмены БТ, у больных с наличием и отсутствием сопутствующей патологии представлен на рис. 2. Достоверные отличия между группами наблюдались касательно осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта: диспептический синдром (тошнота, нарушение аппетита, рвота, диарея) и повышение уровня трансаминаз возникали почти в 2 раза чаще при наличии сопутствующих заболеваний. Также у больных с коморбидными состояниями отмечалась тенденция к более частому развитию аллергических реакций, что может быть обусловлено полипрагмазией, связанной с необходимостью лечения при сопутствующих заболеваниях.

Нами проанализирована также частота развития серьезных (требующих отмены БТ) ПЭ в зависимости от наличия сопутствующей патологии и назначенной БТ (МТ, ЛФ, СС или КБТ). Оказалось, что частота развития ПЭ у больных, принимавших МТ, ЛФ, СС или КБТ, существенно не зависела от нали-

чия коморбидных состояний (рис. 3). И при наличии, и при отсутствии сопутствующих заболеваний наблюдалась тенденция к более частому развитию серьезных ПЭ при применении КБТ, реже осложнения возникали на фоне лечения ЛФ.

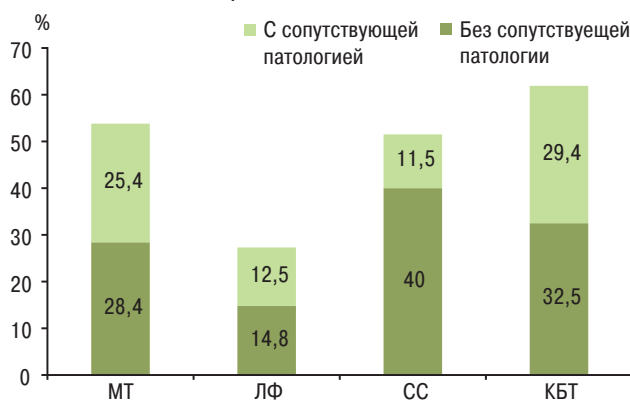
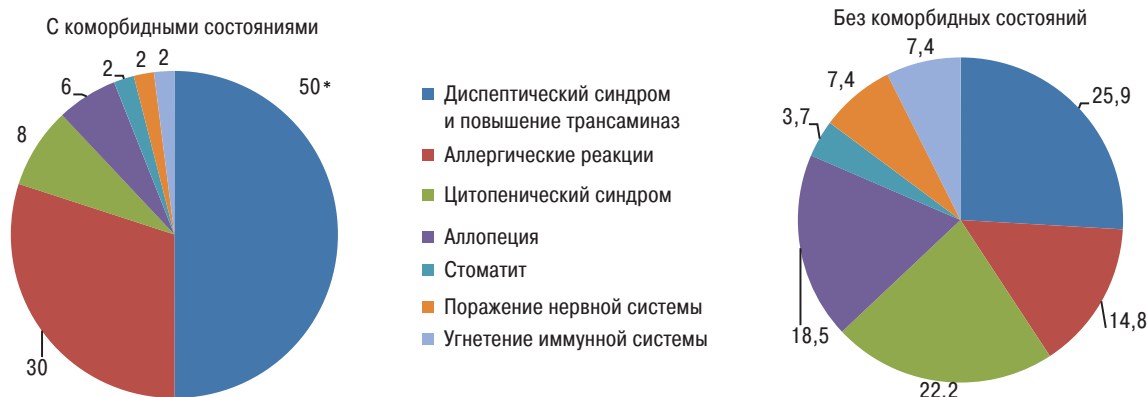


Рис. 3. Частота развития серьезных ПЭ в зависимости от наличия сопутствующей патологии и назначенной БТ

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным нами результатам, у 58,7% больных РА отмечают хотя бы одно сопутствующее заболевание, сочетание нескольких коморбидных состояний — у 25% пациентов, что соответствует данным одного из наиболее крупных национальных проспективных обсервационных исследований, проведенного D. Symmons и соавторами (2006): частота коморбидных состояний у больных РА, по данным авторов, составляла 58%, сочетание нескольких сопутствующих заболеваний — у 25% больных.

С результатами зарубежных исследований (Kits G.D., Erb N., 2003; Symmons D. et al., 2006; Храмова Н.А., Трухина Е.В., 2012; van de Stadt L.A. et al., 2012) согласуются и наши данные о лидирующем месте сердечно-сосудистой патологии в структуре коморбидных заболеваний при РА (27,1% больных). В частности, в работе D. Symmons и соавторов (2006) у 30% пациентов с РА наблюдались сопутствующие ССЗ. Среди кардиоваскулярной патологии преобладает АГ: по нашим данным, она отмечается у 22,5% больных РА и составляет 83,1% всей сердечно-сосудистой патологии, что практически соответствует результатам английских ученых (Symmons D. et al., 2006) — соответственно 22



* $p < 0,05$ по сравнению с больными без коморбидных состояний.

Рис. 2. Спектр ПЭ, требующих отмены БТ, у больных с наличием и отсутствием сопутствующей патологии (%)

и 73,3%. Согласно наблюдениям других авторов (Брежнева Е.Б. и соавт., 2010; Мясоєдова Е.Е., 2012), АГ также отмечена как одно из наиболее распространенных коморбидных состояний и наблюдается у приблизительно 70% больных РА.

В структуре причин повышенной смертности при РА большой удельный вес занимает ИБС и ее осложнения (Храмцова Н.А., Трухина Е.В., 2012). Частота развития ИБС у пациентов с РА, по нашим наблюдениям, является меньшей (10,2%) по сравнению с данными других исследователей, что, вероятно, связано с учетом только клинически очевидных ее форм, а не активным выявлением ИБС.

Среди коморбидных состояний второе место после АГ по частоте занимает патология ЩЖ. Более частое развитие аутоиммунного поражения ЩЖ у пациентов с ревматологическими заболеваниями, вероятно, связано с общностью иммунологических механизмов развития этих заболеваний. По данным зарубежных исследователей (Symmons D. et al., 2006; Radner H. et al., 2010) в структуре эндокринной патологии у больных РА лидирует СД. Несоответствие наших результатов данных зарубежных авторов может быть обусловлено возрастанием частоты тиреоидной патологии на территории Украины после аварии на Чернобыльской АЭС. Согласно полученным нами результатам, заболевания ЩЖ наблюдались у 12,5% больных РА, что согласуется с данными исследований, проведенных в странах ближнего зарубежья, население которых также было подвержено радиационному поражению. Так, по наблюдениям Ф.В. Валеевой и соавторов (2011), распространенность аутоиммунной тиреоидной патологии среди больных РА колеблется от 4 до 13,5%.

Нарушения функционального состояния ЩЖ у больных РА изучали и болгарские исследователи (Стайкова Н., 2007). Выявлено достоверное повышение титра аутоантител к клеточным компонентам ЩЖ и снижение ее функции у больных РА, что дало основание автору публикации рекомендовать всех пациентов с РА тестировать на наличие тиреоидных аутоантител и тиреоидной дисфункции в целях их своевременного выявления и адекватного лечения. В то же время в работе А.Р. Andonopoulos и соавторов (1996) выявлена лишь умеренная ассоциация между РА и аутоиммунным тиреоидитом (в группе женщин в возрасте старше 54 лет отмечали с сопоставимой частотой и вне сочетания с РА), что, по мнению авторов, ставит под сомнение целесообразность скрининга аутоиммунных заболеваний ЩЖ при РА.

У обследованных нами больных внесуставные проявления РА отмечали в 43,5% случаев, что согласуется с данными международных исследований: системные проявления регистрируют у 36,2–47,0% больных РА (Turesson C. et al., 2004a; Hochberg M.C. et al., 2008). По частоте развития первое место среди внесуставных проявлений занимают ревматоидные узелки (24,5–31,2%), синдром Шегрена (9,7–17%) и карпальный туннельный синдром (10,7%), реже наблюдаются интерстициальное поражение легких (3,7–6,6%), серозит (2,1–2,5%), поражение глаз (2,5%), васкулит (1,3–3,0%) (Cojocaru M. et al., 2010). По данным дру-

гих авторов (Al-Ghamdi A., Attar S.M., 2009), к наиболее распространенным внесуставным признакам РА относят анемию (в 61% случаев), тромбоцитопению (у 16% пациентов) и поражение легких (10%). У нашего контингента больных наиболее частым внесуставным проявлением были ревматоидные узелки — 22,1%, лимфаденопатия — 13,3% и общетрофический синдром (потеря массы тела, лихорадка) — 10,1%, реже отмечали синдром Шегрена, синдром Рейно, дигитальный артериит, язвы голеней, склерит и др.

Согласно полученным нами данным, больные РА с коморбидными состояниями в среднем на 4 года старше больных без сопутствующей патологии, а наличие системных проявлений, особенно в сочетании с коморбидностью, ассоциируется с более высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, наличием РФ и анти-ЦЦП. Анализ эффективности БТ через 2 года лечения свидетельствует, что у лиц с сопутствующими заболеваниями, особенно — патологией ЩЖ, клинический ответ на лечение (по DAS28) был достоверно худшим по сравнению с больными без коморбидной патологии. Снижение клинического ответа на лечение у больных РА с сопутствующей патологией ЩЖ отмечено и некоторыми другими авторами (Стайкова Н., 2007). В то же время наличие внесуставных проявлений РА не отражается на клинико-лабораторной эффективности БТ, но ассоциируется с более высокой скоростью рентгенологического прогрессирования (по динамике общего счета SHS) — на 45% большей по сравнению с пациентами без системных проявлений.

В исследованиях других авторов (Carmona L. et al., 2003; Turesson C. et al., 2007b; Al-Ghamdi A., Attar S.M., 2009; Назаров Б.Д. и соавт., 2012) также указывается на быстрое рентгенологическое прогрессирование РА при наличии системных проявлений и в целом худший прогноз заболевания. Так, в работе Б.Д. Назарова и соавторов указано, что у 84,7% больных с экстраартикулярными проявлениями РА, несмотря на проводимую БТ, наблюдалось дальнейшее прогрессирование деструкции суставов кистей и стоп. При этом L. Carmona и соавторы, а также Б.Д. Назаров и соавторы регистрировали и худший клинический ответ на БТ у больных ревматоидным васкулитом: высокую воспалительную активность (DAS28 >5,2) на фоне БТ наблюдали у более чем 45% обследованных с системными проявлениями. Некоторые различия в полученных нами и другими авторами результатах могут быть связаны с особенностями контингента больных и проводимого лечения. Так, в обоих цитируемых исследованиях преобладали больные с поздним РА (в исследовании Б.Д. Назарова и соавторов продолжительность РА составила $9,4 \pm 3,3$ года, в работе L. Carmona и соавторов ранний РА наблюдался лишь у 14,2% больных), в то время как у наших пациентов длительность заболевания составляла многим более 4 лет, а ранний РА (до 2 лет) имел место у 52,7% больных. Кроме того, в работе Б.Д. Назарова и соавторов БТ регулярно принимали 13,4% больных, а в нашем исследовании анализ проводили у пациентов, непрерывно получавших назначенную БТ в течение 2 лет.

По нашим наблюдениям ПЭ фармакотерапии у больных РА с коморбидной патологией развиваются с достоверно более высокой частотой (на 12%), в первую очередь это относится к осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта, которые регистрируются почти в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний. Худшая переносимость БТ у больных с сопутствующей гастроэнтерологической патологией продемонстрирована и в работе О.Н. Минушкина (2010). Нами не выявлено существенного влияния коморбидности на переносимость отдельных базисных препаратов и их комбинаций.

ВЫВОДЫ

1. Сопутствующая патология наблюдается у более чем половины больных РА, а у каждого четвертого пациента — сочетание нескольких коморбидных состояний.

2. Среди сопутствующих заболеваний преобладают сердечно-сосудистая патология, прежде всего АГ, а также заболевания пищеварительной и эндокринной систем. В структуре эндокринных заболеваний наиболее часто отмечают патологию ЩЖ.

3. Наличие сопутствующей патологии у больных РА ассоциируется с более низкой клинической эффективностью БТ и лишь тенденцией к большему рентгенологическому прогрессированию артрита.

4. Наличие внесуставных проявлений РА, которые выявляют у 44% пациентов и ассоциируются с более высокой активностью заболевания и серопозитивностью, не отражается на клиническом ответе на БТ. Однако рентгенологические изменения в суставах у таких больных прогрессируют в 1,5 раза быстрее по сравнению с больными без внесуставных проявлений.

5. У больных РА с коморбидными состояниями с достоверно более высокой частотой развиваются ПЭ при применении базисных препаратов, в частности почти в 2 раза чаще отмечают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота развития серьезных ПЭ у больных с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний существенно не зависит от применяемой БТ (МТ, ЛФ, СС, КБТ).

Следовательно, при составлении плана лечения и мониторинга больных РА необходимо учитывать наличие коморбидной патологии и внесуставных поражений как факторов, ухудшающих клинический и рентгенологический ответ на БТ соответственно. У больных с системными проявлениями РА целесообразно на более ранних этапах рассмотреть вопрос о применении иммунобиологических препаратов, как и предусмотрено последними рекомендациями EULAR по лечению этого заболевания (Smolen J.S. et al., 2014).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др.** (2006) Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы. Науч.-практ. ревматол., 3: 62–66.
- Брежнева Е.Б., Коломиец В.И., Некрасова Н.Б. и др.** (2010) Оптимизация лечения артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. Укр. мед. альманах, 13(4): 33–35.
- Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Ахунова Г.Р.** (2011) Проблемы взаимосвязи патологии щитовидной железы и ревматологических заболеваний. Сибир. мед. журн. (Томск), 26(4, вып. 2): 22–28.
- Галютин А.Ю., Станиславчук Н.А.** (2007) Дислипидемия у пациентов с ревматоидным артритом, ее связь с особенностями течения заболевания. Укр. ревматол. журн., 1: 8–11.
- Минушкин О.Н.** Тактика ведения больных с сочетанной патологией суставов и верхних отделов желудочно-кишечного тракта (<http://medi.ru/doc/g421502.htm>).
- Мясоедова Е.Е.** (2012) Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. Науч.-практ. ревматол., 51(2): 31–34.
- Назаров Б.Д., Саидов Ё.У., Халилова Д.А. и др.** (2012) Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, индикаторы неблагоприятного течения. Науч.-практ. ревматол., 50(6): 45–49.
- Попкова Т.В.** (2010а) Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов. Ревматология: клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, Москва, с. 678–702.
- Попкова Т.В.** (2010б) Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. Consilium medicum, 12: 112–118.
- Стайкова Н.** (2007) Ревматоидный артрит и нарушения щитовидной железы. Folia medica, XLIX(3–4): 5–12.
- Храмцова Н.А., Трухина Е.В.** (2012) Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца при ревматоидном артрите (результаты собственных исследований). Соврем. ревматология, 2: 84–88.
- Al-Ghamdi A., Attar S.M.** (2009) Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. Ann. Saudi Med., 29(3): 189–193.
- Andonopoulos A.P., Siambi V., Makri M. et al.** (1996) Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. Clin. Rheum., 15: 599–603.
- Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M. et al.** (2012) Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann. Rheum. Dis., 71: 1524–1529.
- Carmona L., González-Álvarez I., Balsa A. and EMECAR Study Group** (2003) Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann. Rheum. Dis., 62: 897–900.
- Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al.** (2010) Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. Maedica (Buchar), 5(4): 286–291.
- Gonzalez A., Maradit-Kremers H., Crowson C.S. et al.** (2008) Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? Ann. Rheum. Dis., 67: 64–69.
- González-Gay M.A., González-Juanatey C., Llorca J.** (2012) Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: when and for whom? Ann. Rheum. Dis., 71: 796–798.
- Hochberg M.C., Johnston S.S., John A.K.** (2008) The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. Scand. J. Rheumatol., 24(2): 469–480.
- Kitas G.D., Erb N.** (2003) Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 42: 607–613.
- Liang K.P., Kremers H.M., Crowson C.S. et al.** (2009) Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. J. Rheumatol., 36: 2462–2469.
- Panoulas V.F., Metsios G.S., PACE A.V. et al.** (2008) Hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 47: 1286–1298.
- Peters M.J., Symmons P.M., McCarey D. et al.** (2009) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann. Rheum. Dis. (doi: 10.1136/ard.2009.113696).
- Radner H., Smolen J.S., Aletaha D.** (2010) Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 69: 536–541.
- Serelis J., Panagiotakos D.B., Mavrommati M. et al.** (2011) Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. J. Rheumatol., 38: 236–241.
- Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al.** (2014) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis With Synthetic and Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs: 2013 Update. Ann. Rheum. Dis., 73: 492–509.

Steen K.S.S., Lems W.F., Visman I.M. (2009) High incidence of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1509–1510.

Symmons D., Watson K., Silman A., Hyrich K.; BSRBR Control Centre Consortium (2006) Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 895–898.

Tomasson G., Aspelund T., Jonsson T. et al. (2010) Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1649–1654.

Turesson C., Jacobsson L.T.H., Sturfelt G. et al. (2007) Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 59–64.

Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. (2004a) Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 952–955.

Turesson C., McClelland L., Teresa J.H. (2004b) No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: Results from a community-based study. *Arthritis Rheum.*, 50(11): 3729–3731.

Valderas J.M., Mercer S.W., Fortin M. (2011) Research on patients with multiple health conditions: different constructs, different views, one voice. *J. Comorbidity*, 1: 1–3.

van de Stadt L.A., van Sijl A.M., van Schaardenburg D., Nurmohamed M.T. (2012) Dyslipidaemia in patients with seropositive arthralgia predicts the development of arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1915–1916.

ВПЛИВ КОМОРБІДНОСТІ ТА СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ ЛІКУВАННЯ СИНТЕТИЧНИМИ БАЗИСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

О.Б. Яременко, Г.М. Микитенко

Резюме. З метою вивчення впливу коморбідності та позасуглобових проявів ревматоїдного артрити (РА) на ефективність і переносимість базисної терапії (БТ) обстежено 402 хворих на РА, 182 з яких безперервно протягом 2 років приймали призначену БТ. Супутню патологію відзначали у 58,7% хворих, переважно серцево-судинну (у 27,1% випадків); 25% пацієнтів мали одночасно кілька коморбідних станів. Найчастіше виявляли артеріальну гіпертензію (АГ) і патологію щитоподібної залози. У 175 (43,5%) хворих спостерігали позасуглобові прояви РА. Група хворих із наявністю одночасно і коморбідних станів, і системних проявів РА відрізнялася більш старшим віком, більшою кількістю серопозитивних пацієнтів і вищою клініко-лабораторною активністю РА (за DAS28). Через 2 роки БТ у хворих із супутньою патологією клінічна відповідь (за Δ DAS28) була достовірно меншою порівняно із пацієнтами без супутньої патології за відсутності суттєвих відмінностей у рентгенологічній динаміці. Ефективність БТ не залежала від наявності АГ, однак у пацієнтів із тиреоїдною патологією клінічна відповідь була достовірно гіршою (на 34%) порівняно із хворими без коморбідної патології. У осіб із системними проявами РА клінічна відповідь на БТ не відрізнялася, а швидкість рентгенологічної прогресії була достовірно вищою (на 45%) порівняно із хворими без системних проявів. Наявність коморбідності асоціювала-

ся із вищою частотою розвитку побічних ефектів БТ, зокрема з боку травної системи (в 2 рази). Переносимість лікування у осіб із наявністю і відсутністю супутніх захворювань істотно не залежала від того, яка саме БТ була застосована.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, коморбідність, системні прояви, лікування синтетичними базисними препаратами.

THE INFLUENCE OF COMORBIDITY AND EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF SYNTHETIC DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

O.B. Iaremenko, G.M. Mykytenko

Summary. To study the influence of comorbidity and extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA) on the efficacy and tolerability of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) 402 RA patients were examined, 182 of them within 2 years received prescribed DMARDs continuously. Concomitant pathology was observed in 58.7% of patients, mainly cardiovascular (27.1% of cases); 25% of patients had multiple comorbid conditions. The most frequent comorbidities were arterial hypertension (AH) and thyroid disease. Extra-articular manifestations of RA in 175 (43.5%) patients were observed. A group of patients with comorbid conditions and systemic manifestations of RA simultaneously differed from other by older age, a large number of seropositive patients and higher clinical and laboratory RA activity (according to DAS28). After 2 years of DMARDs therapy in patients with concomitant diseases clinical response (by Δ DAS28) was significantly lower compared with patients without comorbidity, but there wasn't significant differences in radiographic dynamics. DMARDs effectiveness didn't depend on the presence of AH, but in patients with thyroid disorders clinical response was significantly worse (by 34.0%) compared to patients without comorbid pathologies. Clinical response to DMARDs didn't depend on the presence of systemic manifestations of RA, but the rate of radiographic progression was significantly higher (by 45%) in patients with vs without systemic RA manifestations. The presence of comorbidity associated with a higher incidence of side effects of DMARDs, particularly of the digestive system (2 times higher). Tolerability of treatment in patients with and without comorbidities was not significantly dependent on DMARDs prescribed.

Key words: rheumatoid arthritis, comorbidity, extra-articular manifestations, treatment by synthetic disease modifying antirheumatic drugs.

Адрес для переписки:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, кафедра внутренних
болезней стоматологического факультета