

*На правах рукописи*

**Афанасьев Илья Альбертович**

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ  
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
С РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ**

14.01.04 Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Саратов-2017



## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Индивидуальный подход к больному диктует необходимость разностороннего рассмотрения клинической картины основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний, что делает проблему изучения коморбидности при хронических заболеваниях актуальной.

Ревматоидный артрит (РА) – одно из самых распространенных хронических аутоиммунных воспалительных заболеваний суставов, приводящее к ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста [Gabriel S.E., 2001; Насонов Е.Л., 2008; Tobon G.J., 2010]. Наличие у данной категории пациентов широкого спектра сопутствующих заболеваний рассматривается как одна из причин сохраняющейся высокой смертности больных РА [Schoels M., 2012; Панафидина Т.А., 2014; Насонов Е.Л., 2015; Baillet A., 2016; Smolen J.S., 2016] и определяет тактику ведения пациентов.

По данным популяционных исследований, частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений у больных РА в 2 – 3,96 раза выше, чем в общей популяции [Meek I.L., 2012; Dougados M., 2014; Sakai R., 2015]. Это обуславливает большой интерес к изучению факторов риска развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний у данной категории больных.

### **Степень разработанности темы**

Разработаны рекомендации по ведению пациентов с коморбидностью при ряде хронических заболеваний [Кароли Н.А., 2008; Федотов П.А., 2012; Мартынов А.И., 2015; Скрынько А.С., 2016]. Наличие множественной коморбидной патологии затрудняет подбор терапии и снижает эффективность лечения хронических заболеваний.

По данным проведенных исследований показатели смертности при РА сопоставимы с таковыми при лимфогранулематозе, сахарном диабете, тяжелых формах ишемической болезни сердца (ИБС) [Kitas G.D., 2003; Nalm van V.P., 2009]. Известно, что повышение риска развития фатальных кардиоваскулярных осложнений при РА обусловлено влиянием как традиционных, так и дополнительных факторов риска (ФР), связанных с наличием аутоиммунного воспаления.

Вопросы взаимосвязей эффективности проводимой терапии и достижения целей лечения у больных РА с ФР развития ССЗ, включая вазорегулирующую функцию эндотелия и жесткость артерий, изучены недостаточно.

Таким образом, изучение взаимного влияния особенностей течения, лечения РА и развития коморбидной патологии является актуальной междисциплинарной проблемой.

### **Цель исследования**

Изучить особенности кардиоваскулярной патологии и факторов риска ее развития у больных ревматоидным артритом с учетом течения и терапии заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру коморбидной патологии у больных ревматоидным артритом.

2. Определить частоту встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы и факторов кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом.

3. Проанализировать течение кардиоваскулярной патологии и структуру факторов риска в зависимости от эффективности проводимой базисной противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом в процессе проспективного наблюдения.

4. Исследовать взаимосвязи между традиционными факторами риска развития кардиоваскулярной патологии, выраженностью воспаления, функциональным состоянием эндотелия, жесткостью артерий и эффективностью терапии ревматоидного артрита в процессе проспективного наблюдения.

### **Научная новизна**

Произведена комплексная оценка коморбидности у больных РА в разные годы наблюдения. Выделены наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния – воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертензия и остеоартроз. Показано, что наличие коморбидности ухудшает прогноз больных РА.

Кардиоваскулярная патология выявляется у каждого второго больного ревматоидным артритом. Факторами риска ее развития, наряду с традиционными факторами риска, являются особенности течения РА – серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и / или *anti-МСV*, внесуставные проявления артрита, выраженность воспаления, наличие эндотелиальной дисфункции и повышение жесткости артерий.

При наличии гиперхолестеринемии, больших значений индекса коморбидности (индекса Charlson) и высокого риска кардиоваскулярных осложнений (по шкале SCORE – EULAR) функциональные нарушения эндотелия, изменения эластических свойств сосудов нарастают.

При анализе частоты встречаемости кардиоваскулярной патологии и ФР ее развития у больных РА в зависимости от эффективности противовоспалительной терапии в процессе проспективного наблюдения было показано, что эффективная противовоспалительная терапия может способствовать снижению кардиоваскулярного риска у больных РА за счет положительного влияния на липидный спектр крови, улучшения функции эндотелия и нормализации эластических свойств сосудов.

Показано, что отсутствие эффекта от терапии, сохранение активности заболевания ведет к усугублению нарушений вазорегулирующей активности эндотелия и повышению жесткости артерий.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Обоснована необходимость проведения оценки коморбидного статуса пациента у всех больных РА в связи с частым выявлением у них сопутствующей патологии.

Выделены группы больных РА с высоким риском развития кардиоваскулярной патологии: пациенты с внесуставными проявлениями РА, серопозитивные по РФ и / или *anti-MCV*, не получающие метотрексат, а также больные с сохранением умеренной или высокой активности заболевания несмотря на лечение.

Включение в план обследования больных РА исследования вазорегулирующей активности сосудистой стенки и жесткости артерий будет способствовать ранней диагностике кардиоваскулярной патологии и расширит возможности оценки эффективности терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Коморбидная патология выявляется у большинства больных РА, у 57,9% пациентов имеется сочетание нескольких заболеваний, что создает дополнительные трудности при назначении терапии.

2. Сердечно-сосудистая патология занимает второе место по частоте встречаемости среди коморбидных состояний у больных ревматоидным артритом, 38,2% пациентов имеют высокий риск развития фатальных кардиоваскулярных осложнений по модифицированной шкале SCORE – EULAR.

3. Наиболее значимыми ФР развития кардиоваскулярной патологии у больных РА являются отягощенный наследственный семейный анамнез, гиперхолестеринемия, наличие эндотелиальной дисфункции и повышение жесткости сосудистой стенки, более выраженные у серопозитивных по РФ и / или *anti-MCV* больных, при сохранении активности заболевания.

4. Недостижение эффекта терапии способствует нарастанию эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости артерий, что ассоциируется с повышением кардиоваскулярного риска у больных РА.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы диссертации используются при проведении практических занятий со студентами 4, 5 и 6-го курсов лечебного факультета, включены в материалы лекционных курсов на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России». Результаты исследования внедрены в практику диагностической и лечебной работы ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов).

#### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов настоящего исследования обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением достаточного объема лабораторных и инструментальных методов обследования с использованием критериев доказательной медицины. В процессе исследования применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что все материалы диссертационного исследования получены лично автором и являются достоверными. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах проведенного исследования, включая написание текста настоящей диссертации.

Материалы диссертационного исследования представлены в виде устных докладов на научно-практических конференциях: IX Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» (Москва, 2015), III съезде терапевтов Приволжского федерального округа (Н. Новгород, 2015); в форме постерных докладов на II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), Конгрессе EULAR (Рим, 2015).

#### **Публикации**

Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в семнадцати опубликованных работах, в том числе в шести статьях в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, двух работах в материалах международных конгрессов.

## **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационная работа соответствует инициативному плану ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, комплексной теме кафедры госпитальной терапии лечебного факультета «Фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза, профилактика, создание новых технологий диагностики, лечения и организации специализированной помощи больным терапевтического профиля» (115021010145). Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 Внутренние болезни (медицинские науки).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 59 отечественных и 248 зарубежных источников.

Текст диссертации изложен на 191 странице, содержит 61 таблицу.

# ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

## Методология и методы

**Дизайн работы, клинико-лабораторная характеристика пациентов.** На первом этапе в исследование было включено 328 пациентов с РА (основная группа), находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) с 2011 по 2013 г.

Критериями включения в исследование являлись: наличие достоверного РА по критериям ACR, 1987, ACR / EULAR 2010 [Aletaha D., 2010], установленного не менее чем за три месяца до включения в исследование; подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании; возраст от 18 до 75 лет.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: возраст до 18 и старше 75 лет; ювенильный РА; системные заболевания соединительной ткани; беременность.

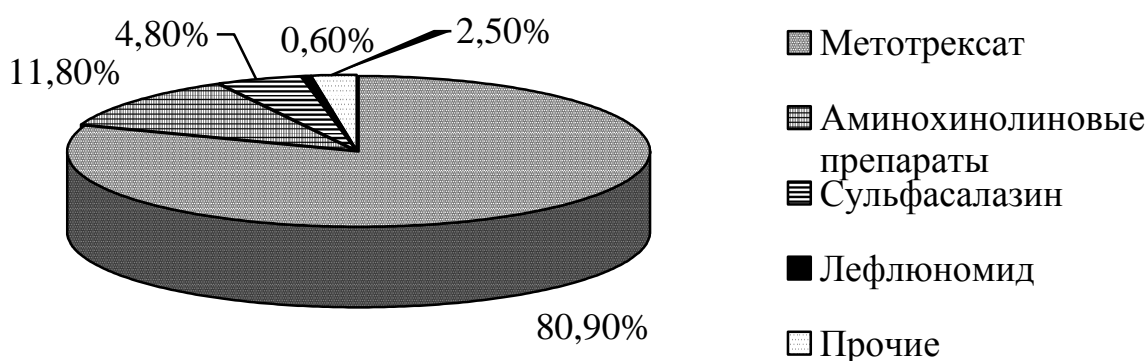
Средний возраст больных составил  $54,6 \pm 12,6$  года. Наибольший удельный вес имели пациенты в возрасте старше 50 лет (88,1%). Среди обследованных преобладали женщины – 82,6%. Средняя продолжительность РА составила  $10,4 \pm 9,8$  года. На момент включения в исследование преобладали пациенты с длительностью заболевания три и более года (75,9% обследованных больных). Системные проявления РА имелись у 41,2% больных. На момент первого обследования у 18,6% пациентов была низкая степень активности РА, у 51,5% пациентов – умеренная активность, у 29,9% – высокая степень активности РА (по DAS28).

Оценка рентгенологической стадии производилась по Штейнброкеру с использованием обзорных рентгенограмм кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции: 14,4% пациентов имели 1-ю стадию артрита, 24,4% – 2-ю стадию, 41,1% – 3-ю стадию, 20,1% – 4-ю стадию артрита. Большинство пациентов были серопозитивными по РФ и / или *anti-МСV*.

На момент первичного обследования 95,7% пациентов получали базисную терапию РА; у 54,6% больных базисные противовоспалительные препараты (БПВП) были назначены в течение не более двух лет с момента постановки диагноза.

У большинства пациентов препаратом первого выбора являлся метотрексат (рис. 1).





**Рис. 1. Базисный препарат первого выбора у обследованных больных**

Для сопоставления структуры сопутствующей патологии в разные годы наблюдения была ретроспективно оценена сопутствующая патология у пациентов ( $n = 201$ ), находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2006–2007 г. Данные об имеющейся сопутствующей патологии получали при анализе медицинской документации (амбулаторных карт и историй болезни).

На втором этапе работы было выполнено проспективное наблюдение в течение года за 134 больными РА, сопоставимыми по возрасту, полу и характеристикам заболевания с пациентами основной группы. У 90 больных с различным эффектом от противовоспалительной терапии анализировались традиционные ФР развития ССЗ, выполнялись исследования показателей жесткости артерий и функциональной активности эндотелия в динамике.

Группу сравнения составили 50 больных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы (средний возраст  $54,9 \pm 8,3$  года).

В группу контроля вошли практически здоровые лица (50 человек), не имеющие заболеваний суставов (средний возраст  $52,5 \pm 9,1$  года).

Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. В соответствии с правилами этической комиссии больные обследовались анонимно, каждому присваивался индивидуальный код. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

**Методы исследования.** Всем больным выполнялось общеклиническое обследование, включающее лабораторное исследование (общий, биохимический анализы крови, исследование наличия РФ и / или *anti-MCV*), электрокардиографию (ЭКГ), доплерэхокардиографию (ЭХОКГ).

Оценка активности РА проводилась с использованием индексов Disease Activity Score (DAS 28) [Prevoo M.L., 1995], Clinical Disease Activity Index (CDAI) [Aletaha D., 2005], определялась выраженность системного воспаления (исследовались уровень С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ)).

Для оценки ответа на терапию у больных РА использовали Европейские критерии ответа на терапию (EULAR criteria) [Aletaha D., 2008]. Эффект от терапии оценивался на основании динамики DAS 28 в соответствии с критериями EULAR как «хороший», «удовлетворительный» и «отсутствие эффекта».

Оценка коморбидного статуса проводилась с использованием опросника и расчетом индекса Charlson (Self-Administered Co-Morbidity Questionnaire/F6V1) [Charlson M.E., 1987].

Для выявления ФР развития и диагностики кардиоваскулярной патологии проводилось анкетирование для выявления традиционных ФР, исследовали уровни липидов крови (общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов), мочевой кислоты, глюкозы крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [Levey A.S., 1999]. У 29 пациентов выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий на комплексе Acuson 128 XP/10 для измерения толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) правой и левой сонных артерий в трех точках: в области бифуркации общей сонной артерии, в общей и внутренней сонных артериях (на 10 мм проксимальнее и на 10 мм дистальнее бифуркации) с расчетом средней ТИМ.

У всех больных РА рассчитывали 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE (Systemic CorOnary Risk Evaluation), индекс SCORE с поправкой EULAR, суммарный коронарный риск по Фрэммингемской шкале [Ridker P.M., 2003; Graham I., 2007; Peters M.J., 2010].

Для оценки жесткости сосудистой стенки на основании анализа пульсовых волн определяли индекс аугментации плечевой артерии (ИА);

скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) с использованием артериографа TensioClinic (ТензиоМед<sup>ТЛ</sup>, Венгрия).

Исследование эндотелий-зависимой вазодилатации выполнялось на аппарате «Ангиоскан». Определяли индекс отражения – RI (процентное отношение высоты отраженной пульсовой волны к высоте прямой волны), индекс жесткости – SI (отношение роста в метрах к времени между прямой и отраженной волнами), индекс окклюзии – OI (выраженное в процентах соотношение амплитуды пульсовой волны исходно и после 5-минутной окклюзии исследуемой артерии).

**Методы статистической обработки материала.** При обработке данных использовались методы описательной статистики, характер распределения оценивался графическим методом. Характер распределения считали нормальным при значении  $p > 0,05$ . Для обработки данных с нормальным типом распределения использовались параметрические методы: для сравнения двух независимых групп пациентов – t-тест для независимых группировок, для сравнения результатов первоначального и повторного обследования пациентов – парный t-тест. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовался корреляционный анализ (с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена). Коэффициент корреляции считали значимым при  $p < 0,05$ .

Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде  $Me [Q_1; Q_3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$  – соответственно первый и третий квартили. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

## Результаты исследования и их обсуждение

### **Коморбидная патология у больных ревматоидным артритом.**

Сопутствующая патология выявлялась у 284 (86,6%) больных РА, у 57,9% из них имелось сочетание нескольких коморбидных состояний. Структура коморбидности у больных РА представлена в табл. 1.

Таблица 1

### **Структура коморбидной патологии у больных ревматоидным артритом (n = 328)**

Показатель	n	%
Патология сердечно–сосудистой системы	167	50,9
Патология пищеварительной системы	228	69,5
Другие заболевания суставов	166	50,6
Патология органов дыхания	27	8,2
Заболевания мочевыводящих путей	34	10,4
Эндокринная патология	70	21,3
Онкопатология	6	1,8
Хроническая анемия	22	6,7
Варикозная болезнь нижних конечностей	34	10,4

Ведущее место в структуре коморбидности занимают болезни пищеварительной системы, выявляемые у 69,5% больных РА, из которых наиболее часто встречались хронические воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (34,5% пациентов), хронический холецистит (23,5% больных). Кардиоваскулярная патология выявлена у половины (50,9%) больных РА.

Среди других заболеваний суставов преобладал остеоартроз, который имелся у 43,9% больных РА. У 71,5% пациентов остеоартроз развился через 1–5 лет после дебюта РА и в 70,1% случаев носил вторичный характер.

При оценке индекса Charlson показатели 10-летней выживаемости свыше 90% отмечены у 42,1% больных, от 53 до 77% – у 40,6% пациентов. Доля пациентов с показателями 10-летней выживаемости менее 21% ( $\geq 5$  баллов) составила 16,8%.

Мы провели сравнительную оценку структуры сопутствующей патологии у больных РА, обследованных в разные годы. Коморбидность в 2006–2007 гг. у больных РА выявлялась с той же частотой (83,1% больных), что и в 2011–2013 гг. (86,6% больных,  $p > 0,05$ ) и не имела отличий по структуре.

Как и в последние годы, ведущее место в структуре коморбидности в 2006–2007 гг. занимали хронические заболевания

желудочно-кишечного тракта (61,5%), реже встречались кардиоваскулярные заболевания (51,2%) и остеоартроз (48,2%). Наличие у одного пациента нескольких сопутствующих патологий в 2006–2007 гг. отмечалось реже, чем в 2011–2013 гг. (у 44,3 и 57,9% больных, соответственно,  $p < 0,05$ ).

**Кардиоваскулярная патология и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом.** Сердечно-сосудистые заболевания были выявлены у 50,9% обследованных больных. Ведущее место в структуре кардиоваскулярной патологии занимала АГ, которая выявлялась у 164 (50%) больных РА. Преобладали пациенты со 2 стадией АГ (табл. 2). Дебют АГ предшествовал постановке диагноза РА у 91 (55,5%) больного, у 62 (37,8%) АГ развилась на фоне уже диагностированного РА, у 11 (6,7%) пациентов – выявлена одновременно с развитием суставного синдрома.

В сопоставимых по возрасту, полу и продолжительности РА группах больных в период госпитализации по поводу высокой активности артрита гипертензия выявлялась достоверно чаще (61,3%), чем у пациентов с умеренной активностью (50,6%,  $p < 0,05$ ) и у больных с низкой активностью РА (28,3%,  $p < 0,05$ ).

Системные проявления РА в два раза чаще встречались у больных с сочетанием РА и АГ, чем у больных без АГ (46,3 и 21,9% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Клинические проявления или анамнестические данные об ИБС выявлены у 27 (8,2%) больных РА. Клинические формы ИБС у больных РА представлены в табл. 2.

У 11 (40,7%) больных первые проявления ИБС возникли спустя один год и более после дебюта РА, у 14 (51,9%) – до развития суставного синдрома, у 2 (7,4%) больных – одновременно с началом РА. Среди пациентов, имевших ИБС, чаще диагностировались системные проявления РА (55,6 и 32,5% соответственно,  $p < 0,05$ ).

У больных РА, вне зависимости от наличия кардиоваскулярной патологии, была сохранена систолическая функция миокарда. При этом в 100% случаев была выявлена диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка по релаксационному типу.

Таблица 2

**Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний и нефатальных кардиоваскулярных осложнений у больных РА (n=328)**

Кардиоваскулярная патология	n	%
Артериальная гипертензия, в том числе:	164	50
1 стадии	9	5,5
2 стадии	131	79,9
3 стадии	24	14,6
Ишемический инсульт	2	0,6
ИБС, в том числе:	27	8,2
стенокардия напряжения 1–2 ФК;	3	0,9
3–4 ФК;	12	3,7
инфаркт миокарда	12	3,7

Традиционные ФР развития ССЗ имелись у 64,3% больных РА, в том числе у половины из них (51,7%) выявляли не более одного ФР. У 28,4% пациентов было зарегистрировано два различных ФР, у 14,2% – три, у 5,2% выявлено сочетание более трех ФР. Наиболее часто регистрировались наследственный анамнез, отягощенный по кардиоваскулярной патологии, и гиперхолестеринемия (табл. 3).

Гиперхолестеринемия, сахарный диабет и снижение СКФ достоверно чаще встречались у больных РА старше 50 лет.

Снижение СКФ менее 60 мл/мин наблюдалось у 18,3% пациентов.

У 16 из 29 больных РА, которым выполнялось дуплексное исследование сонных артерий, было выявлено изменение ТИМ (ТИМ более 0,9 мм).

Таблица 3

**Частота встречаемости традиционных факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений у больных РА (n=328)**

Фактор риска	n	%
Наследственный анамнез	273	83,2
Гиперхолестеринемия	103	31,4
Курение	31	9,5
Избыточная масса тела	23	7,0
Сахарный диабет	21	6,4

Низкий риск фатальных кардиоваскулярных осложнений (значения индекса SCORE – EULAR менее 5 баллов) имели 61,8% пациентов. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений зарегистрирован у 38,2% пациентов, в том числе: 5–9,9 баллов имели 17,2% больных, 10–15 баллов – 10,1%,  $\geq 15$  баллов – 10,9% пациентов.

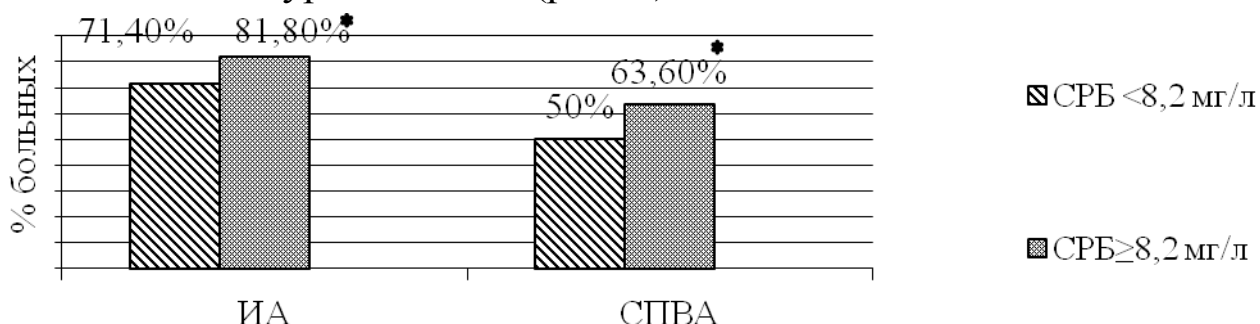
При расчете Фрэммингемского индекса распределение больных было сопоставимо с показателями SCORE/EULAR: 55,2% больных имели низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (< 5 баллов), 5–9,9 баллов – 23,8%, 10–14,9 – 12,2%, ≥ 15 баллов – 8,5% пациентов.

Выявлена корреляция между Фрэммингемским индексом и индексом по модифицированной шкале SCORE ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ), индексом Charlson ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), длительностью анамнеза АГ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) и ИБС ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ).

**Показатели жесткости сосудистой стенки и функциональной активности эндотелия у больных ревматоидным артритом.** У больных РА чаще, чем у здоровых лиц, выявлялись патологические (< -10%) значения ИА (76,5 и 60%, соответственно,  $p < 0,05$ ) и СПВА (> 10 м/с) (56,5 и 46% соответственно,  $p < 0,05$ ). Выявлена положительная корреляция между величиной СПВА и ИА ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ).

У больных РА с патологическими значениями ИА по сравнению с группой пациентов с нормальными показателями ИА достоверно чаще встречались АГ (71,2 и 37,5% соответственно,  $p < 0,05$ ) и ИБС (13,5 и 3,1% соответственно,  $p < 0,05$ ), чаще регистрировался повышенный титр *anti-MCV* (23,1 и 12,5% соответственно,  $p < 0,05$ ) и использовалась комбинированная базисная терапия РА (20,2 и 6,3%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с патологическими значениями СПВА чаще выявлялся повышенный титр *anti-MCV* (29,9 и 8,5%), чаще встречалась АГ (77,9 и 44,1%) и ИБС (15,6 и 5,1%, для всех случаев  $p < 0,05$ ). Патологические значения ИА и СПВА (достоверно чаще регистрировались у пациентов с повышенным уровнем СРБ (рис. 2).



**Рис. 2. Частота выявления патологических показателей артериальной жесткости в зависимости от уровня СРБ (\* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ )**

Повышение СПВА более 10 м/с достоверно чаще выявлялись у больных с высокой активностью РА по DAS 28 (62,1 и 51,4%

соответственно,  $p < 0,05$ ) и больных, не получающих метотрексат (66,0 и 50,6%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Патологические значения ОI ( $< 1,5$ ) выявлены у 78 (57,4%) больных, что достоверно чаще, чем в группе контроля (16,7%,  $p < 0,05$ ) (рис. 3).



**Рис. 3. Вазорегулирующая активность эндотелия у больных РА (n = 328) и лиц контрольной группы (n = 50) (\* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ )**

У пациентов с патологическими значениями ОI чаще, чем при нормальных показателях ОI, имелась ИБС (16,7 и 3,4%, соответственно,  $p < 0,05$ ) и выявлялись внесуставные проявления РА (51,3 и 37,9%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Наличие гиперхолестеринемии у больных РА ассоциировалось с нарушениями вазорегулирующей активности эндотелия. У больных с уровнем общего холестерина более 5,6 ммоль/л по сравнению с пациентами, имеющими более низкий уровень общего холестерина, патологические значения индекса окклюзии регистрировались достоверно чаще (у 64,7 и 52,9% больных соответственно,  $p < 0,05$ ).

У пациентов, получавших метотрексат, патологические значения ОI регистрировались реже, чем у больных, принимавших другие БПВП (рис. 4).



**Рис. 4. Частота выявления нарушений функциональной активности эндотелия у больных, получающих и не получающих метотрексат (\* – различия между группами достоверны,  $p < 0,01$ )**

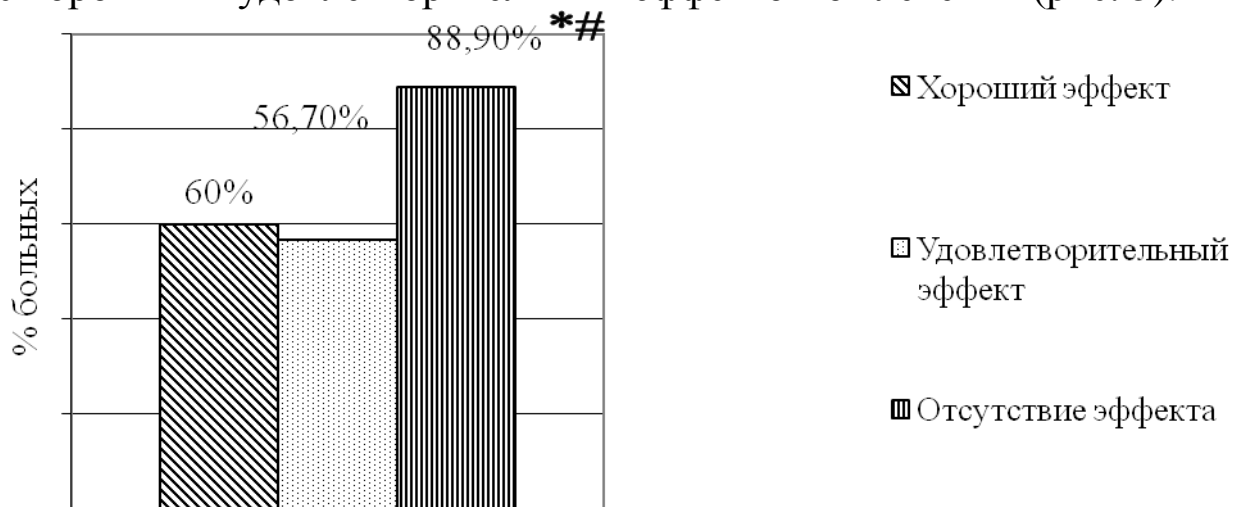


У пациентов с внесуставными проявлениями РА патологические значения ОI выявлялись достоверно чаще, чем у больных без системных проявлений (64,5 и 51,4%,  $p < 0,05$ ).

**Взаимосвязь между факторами риска развития коморбидной патологии и эффективностью терапии ревматоидного артрита.** У пациентов с отсутствием эффекта от терапии значения индекса коморбидности Charlson более 5 баллов выявлялись достоверно чаще, чем у пациентов с хорошим эффектом терапии (в 10 и 3,3% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ), что подтверждает тот факт, что эффективная терапия РА может способствовать улучшению прогноза больных с коморбидными заболеваниями.

При повторном исследовании структура сопутствующей патологии у больных РА с различным эффектом от терапии не претерпела изменений.

Через год наблюдения в группе больных без эффекта от терапии частота выявления гиперхолестеринемии увеличилась по сравнению с исходным значением и была достоверно выше, чем у пациентов с хорошим и удовлетворительным эффектом от лечения (рис. 5).



**Рис. 5. Частота встречаемости гиперхолестеринемии у больных РА с различной эффективностью терапии (различия достоверны,  $p < 0,05$ : \* – между группами с хорошим и отсутствием эффекта от терапии; # – между группами с удовлетворительным эффектом и отсутствием эффекта от терапии)**

Частота выявления гипертриглицеридемии у больных РА в динамике была достоверно ниже у пациентов с удовлетворительным эффектом от терапии по сравнению с показателем в группе больных с отсутствием эффекта от лечения ( $p < 0,05$ ). Частота регистрации повышенного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и снижения уровня

липопротеидов высокой плотности во всех трех группах остались на прежнем уровне.

При исследовании показателей артериальной жесткости и функциональной активности эндотелия у больных РА с отсутствием эффекта от терапии отмечено прогрессирование нарушений эластических свойств сосудов и вазорегулирующей способности сосудистой стенки, тогда как при достижении эффекта от лечения функциональное состояние артерий улучшалось (табл. 4).

Таблица 4

**Динамика показателей жесткости артериальной стенки и функциональной активности эндотелия у больных РА в процессе наблюдения (n = 90)**

Показатель	1		2		3	
	n	%	n	%	n	%
<b>Индекс аугментации (ИА)</b>						
Улучшение	12	40 <sup>#Δ</sup>	7	23,3	8	26,7
Без динамики	11	36,7	13	43,3	14	46,6 <sup>Δ</sup>
Ухудшение	7	23,3	10	33,3 <sup>#</sup>	8	26,7
<b>Скорость пульсовой волны в аорте (СПВА)</b>						
Улучшение	8	26,7 <sup>#</sup>	4	13,3	5	16,7
Без динамики	20	66,7 <sup>#</sup>	19	63,3	16	53,3
Ухудшение	2	6,6	7	23,3 <sup>#</sup>	9	30 <sup>Δ</sup>
<b>Индекс окклюзии (ОИ)</b>						
Улучшение	10	33,3 <sup>#Δ</sup>	5	16,7 <sup>3</sup>	2	6,6
Без динамики	14	46,6	16	53,3	13	43,3
Ухудшение	6	20	9	30 <sup>#</sup>	15	50 <sup>Δ□</sup>

*Примечания: 1 – группа с хорошим эффектом от терапии, 2 – группа с удовлетворительным эффектом от терапии, 3 – группа с отсутствием эффекта от лечения; различия достоверны между группами: <sup>#</sup> – 1 и 2; <sup>Δ</sup> – 1 и 3; <sup>□</sup> – 2 и 3 (все различия достоверны:  $p < 0,05$ ).*

Так, удельный вес больных с улучшением абсолютных значений ИА в группе с хорошим эффектом терапии был достоверно больше, чем в группах с удовлетворительным эффектом и без эффекта от терапии.

Улучшение показателей СПВА в динамике достоверно чаще регистрировалось у пациентов с хорошим эффектом терапии (у 26,7 больных), чем у больных с удовлетворительным (13,3% пациентов,  $p < 0,05$ ) и без эффекта от терапии (16,7% пациентов,  $p < 0,05$ ).

Ухудшение СПВА отмечено у больных РА без эффекта от лечения достоверно чаще (30%) по сравнению с больными, у которых имелся

удовлетворительный (23,3%,  $p < 0,05$ ) или хороший эффект (6,6%,  $p < 0,05$ ) от терапии.

Улучшение показателя ОI выявлялось достоверно чаще у пациентов с хорошим эффектом (33,3%,  $p < 0,05$ ), чем у больных с удовлетворительным эффектом (16,7%,  $p < 0,05$ ) и без эффекта от терапии (6,6%,  $p < 0,05$ ).

Выявлены взаимосвязи между показателями жесткости артерий, вазорегулирующей активностью сосудистой стенки, активностью РА, уровнем холестерина, индексом коморбидности.

В группе с удовлетворительным эффектом от лечения имелась прямая корреляционная зависимость между ИА и DAS 28 ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), ИА и CDAI ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), между СПВА и уровнем холестерина ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ). У больных без эффекта от терапии выявлена корреляция между ИА и уровнем СРБ ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

Величина ОI нарастала при повышении уровня общего холестерина в группе больных с хорошим эффектом от терапии ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). У больных без эффекта от терапии выявлена корреляция между ОI и величиной индекса Charlson ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

## **ВЫВОДЫ**

1. Коморбидная патология выявляется у 86,6% больных ревматоидным артритом, в том числе, патология органов пищеварения имеет место у 69,5% больных, сердечно-сосудистая патология – у 50,9%, остеоартроз – у 43,9% пациентов. Структура коморбидности у больных ревматоидным артритом в 2006–2007 гг. и 2011–2013 гг. не претерпела значительных изменений.

2. Среди сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом наиболее распространена артериальная гипертензия (50%), реже встречаются различные формы ишемической болезни сердца (8,2%). Как ишемическая болезнь сердца, так и артериальная гипертензия чаще наблюдаются у больных ревматоидным артритом, имеющих внесуставные системные проявления артрита.

3. У 64,3% обследованных пациентов выявляются традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В структуре факторов риска ведущее место занимает отягощенный наследственный семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии (83,2% больных) и гиперхолестеринемия (31,4% больных). У 48,3% больных имеются одновременно несколько факторов риска.

4. У больных ревматоидным артритом обнаружены нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки, повышение жесткости артерий. При наличии артериальной гипертензии, высоком индексе коморбидности и SCORE более 5 баллов функциональные нарушения эндотелия, изменения эластических свойств сосудов нарастают.

5. У больных ревматоидным артритом с хорошим эффектом от терапии зарегистрировано уменьшение частоты встречаемости гиперхолестеринемии по сравнению с исходными показателями, тогда как у больных без эффекта от терапии частота ее выявления достоверно увеличивалась.

6. Прием метотрексата ассоциируется с меньшей выраженностью эндотелиальной дисфункции и нарушений эластических свойств сосудистой стенки.

7. Улучшение показателей вазорегулирующей функции эндотелия в процессе динамического наблюдения достоверно чаще регистрируется у больных с хорошим эффектом от терапии. Выявлена корреляция между показателями жесткости артерий с уровнем общего холестерина, величиной индекса коморбидности Charlson, скоростью оседания эритроцитов и уровнем С-реактивного белка. Снижение вазорегулирующей активности эндотелия в динамике отмечено у больных с сохраняющейся высокой активностью артрита.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Наблюдение пациентов с РА, наряду с оценкой течения и активности заболевания, должно включать оценку коморбидного статуса с расчетом индекса выживаемости Charlson, факторов риска развития кардиоваскулярной патологии с расчетом модифицированного индекса Systemic Coronary Risk Evaluation в связи с высокой частотой встречаемости сопутствующей, в том числе кардиоваскулярной, патологии.

2. Пациентов с наличием внесуставных проявлений ревматоидного артрита, повышенным титром ревматоидного фактора и / или антител к модифицированному циклическому виментину, не получающих метотрексат, а также с отсутствием эффекта от проводимой противовоспалительной терапии, следует рассматривать как лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

3. Адекватное лечение ревматоидного артрита с достижением низкой активности заболевания или ремиссии способствует улучшению вазорегулирующей активности и эластичности сосудистой стенки,

что может содействовать снижению риска развития кардиоваскулярных осложнений.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Амбулаторное ведение больных ревматоидным артритом в свете новой концепции терапии TREAT TO TARGET / Н.М. Никитина, **И.А. Афанасьев**, А.П. Ребров // Поликлиника. – М. – 2013. – 4(3). – С. 68–72.
2. Лечение ревматоидного артрита в соответствии с концепцией TREAT TO TARGET в реальной клинической практике: достигаем ли цель? / Н.М. Никитина, **И.А. Афанасьев**, А.П. Ребров // Лечебное дело. – Минск. – 2013. – №3 (31). – С. 39–43.
3. **Особенности лечения больных ревматоидным артритом на современном этапе / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров, И.Ф. Нам // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – № 1 (01). – С. 27–32.**
4. Сравнительный анализ базисной терапии у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, А.П. Ребров, **И.А. Афанасьев**, И.Ф. Нам // Материалы XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии. – СПб, 2013. – С.78–79.
5. Сравнительный анализ базисной терапии у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, А.П. Ребров, **И.А. Афанасьев**, И.Ф. Нам // Материалы VII Всероссийского конгресса ревматологов. – М, 2013. – С. 36.
6. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров // Материалы II Евразийского конгресса ревматологов. – М, 2014. – С. 83–84.
7. **Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом: безопасность лечения / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров // Практическая медицина. – 2015. – 3 (88) / Т. 2. – С. 135–138.**
8. **Коморбидность у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. –2015. – 53(2). – С.149–154.**
9. Коморбидность у больных ревматоидным артритом: вопросы эффективности терапии / Н.М. Никитина, **И.А. Афанасьев**, А.П. Ребров // Материалы III съезда терапевтов Приволжского федерального округа. – Н. Новгород. – 2015. – С. 60.

10. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Современная ревматология. – 2015. – (1): 1–92. – С. 39–43.
11. Особенности коморбидности у женщин с ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. № 4. – С. 229.
12. Особенности коморбидности у женщин с ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев // Материалы IX Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». – М, 2015 – С.42.
13. Структурные и функциональные особенности миокарда у больных ревматоидным артритом в зависимости от эффективности противовоспалительной терапии / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, Л.В. Лукьянова, А.П. Ребров // Терапия: Материалы X Национального конгресса терапевтов. – 2015. – С.112.
14. Interrelation between myocardial structure and efficacy of treatment in patients with rheumatoid arthritis / N.M. Nikitina, I.A. Afanasyev, T.A. Romanova, L.V. Lukianova, A.P. Rebrov // Терапия (Therapy) – Abstracts of the ECIM 2015 – 14 th European Congress of Internal Medicine «Internal Medicine without borders». – 2015. – P. 306.
15. Structure of co-morbid diseases in patients with rheumatoid arthritis in Saratov region of Russia / N.M. Nikitina, I.A. Afanasyev, A.P. Rebrov // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – 74 (Suppl2). – P.247.
16. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, И.А. Афанасьев, М.А. Тяпкина, А.П. Ребров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – 12 (5). – С. 547–552.
17. Особенности кардиоваскулярной патологии у женщин, больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Дневник Казанской медицинской школы. – 2016. – № 1 (XI). – С. 19–24.

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИА	индекс аугментации
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СПВА	скорость пульсовой волны в аорте
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТИМ	толщина комплекса интима-медиа
ФР	фактор риска
ЭХОКГ	эхокардиография
ACR	American College of Rheumatology
<i>Anti-MCV</i>	антитела к модифицированному цитрулиннированному виментину
CDAI	Clinical Disease Activity Index
DAS	Disease Activity Score
EULAR	European League Against Rheumatism
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OI	индекс окклюзии
RI	индекс отражения
SCORE	Systemic CorOnary Risk Evaluation
SI	индекс жесткости

**АФАНАСЬЕВ**  
**Илья Альбертович**

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ  
ТЕРАПИИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 27.01.2017 г. Формат 60x 84 1/16.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать трафаретная.  
Объем 1,0 ус.печ.л. Тираж 100 экз. Заказ .....

---

Типография .....  
г. Саратов, .....  
Т. ....