

# Кардиоваскулярные нарушения и остеопороз у больных ревматоидным артритом — две грани одной проблемы

**Ревматоидный артрит (РА) — гетерогенное заболевание, ассоциированное с увеличением риска развития атеросклероза и остеопороза (ОП). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а также остеопоротические переломы существенно ухудшают качество жизни и прогноз у больных РА.**

Костно-мышечная патология привлекает внимание врачей во всем мире. В России болезни опорно-двигательного аппарата являются социально отягачающим фактором, занимая среди всех классов болезней 2-е место по дням и 3-е — по случаям временной нетрудоспособности.

РА — наиболее частое воспалительное заболевание суставов: распространенность его в популяции составляет около 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца (ИБС). Хроническая боль, прогрессирование деструкции суставов и нарушения функции опорно-двигательного аппарата приводят к ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. По данным О.А. Фоломеевой и соавт., стойкая нетрудоспособность при РА наступает в среднем через 8 лет от начала болезни, а средний возраст получения группы инвалидности составляет 48,5 года.

Особую обеспокоенность в мировом сообществе вызывают данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о сокращении ожидаемой продолжительности жизни больных РА на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин. Установлено, что смертность среди больных РА в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции. Ведущей причиной преждевременной смерти больных РА более чем в 50% случаев признаны атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего ИБС. Существенный вклад в сокращение продолжительности жизни пациентов при РА вносят и остеопоротические переломы. Общая смертность в течение 1 года после перелома бедренной кости составляет 30-35%. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ОП (2008) РА отнесен к независимым от минеральной плотности кости (МПК) и приема глюкокортикоидов (ГК) факторам риска переломов.

Существенный вклад кардиоваскулярных заболеваний, а также ОП и ассоциированных с ним переломов в ухудшение прогноза при РА объясняют пристальное внимание к изучению данных проблем. Кроме того, активно обсуждается возможная взаимосвязь между хроническим иммунным воспалением, характерным для РА, развитием раннего атеросклероза и снижением костной массы. Появились такие области науки, как кардиоиммунология и остеоиммунология. Установлено, что при РА повышение лабораторных маркеров активности воспаления (С-реактивного белка — СРБ, скорости оседания эритроцитов — СОЭ), с одной стороны, ассоциируется со снижением МПК и увеличением риска переломов, а с другой — является предвестником кардиоваскулярных катастроф.

## Кардиоваскулярные нарушения у больных РА

Наряду с ревматоидной болезнью сердца, включающей аутоиммунное поражение оболочек сердца с формированием в редких случаях пороков сердца, большое внимание привлекает ускоренное развитие у больных РА атеросклероза и ИБС, распространенность которых при РА точно не известна. В большинстве исследований изучали смертность от

ССЗ, включая ИБС, в когортах больных РА. Так, риск инфаркта миокарда в 2 раза выше у женщин с РА, чем без него. У больных РА часто развиваются бессимптомный инфаркт миокарда, внезапная смерть; в то же время стенокардия напряжения встречается существенно реже, чем у лиц, не страдающих РА.

Стертость симптомов стенокардии может быть обусловлена приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Применение специальных опросников (например, опросника Rose) для диагностики стенокардии не вполне корректно в случае РА. Основополагающая характеристика стенокардии — связь с физической нагрузкой — не может быть определена адекватно из-за снижения физической активности и зачастую невозможности выполнить нагрузку, необходимую для установления стенокардии (например, подъем по лестнице).

Важно помнить, что РА чаще наблюдаются у женщин молодого и среднего возраста. Большинство врачей склонны расценивать появление боли или дискомфорта в грудной клетке у женщины как симптом заболевания опорно-двигательного аппарата или наступающей менопаузы.

Большое значение приобретает выявление сердечно-сосудистых факторов риска — как традиционных, так и специфичных для РА.

Сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность повышаются с возрастом как у больных РА, так и в общей популяции. Женский пол — фактор неблагоприятного прогноза при РА в молодом и среднем возрасте. Необходимо учитывать длительность курения и число выкуренных сигарет. Ожирение (индекс массы тела — ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), как и дефицит массы тела (ИМТ  $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup>) — это факторы риска у больных РА.

Липидный профиль при РА характеризуется снижением уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), а также повышением содержания в крови триглицеридов. Кроме того, наблюдается увеличение количества мелких плотных частиц ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При РА уровень ХС ЛПВП находится в обратной зависимости от уровней маркеров воспаления (СРБ и СОЭ); при этом болезньюмодифицирующее лечение РА наряду со снижением СОЭ и СРБ приводит к повышению ХС ЛПВП.

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 70% больных РА, при этом не всегда диагностируется и недостаточно эффективно лечится. Необходимо учитывать, что прием НПВП и ГК усугубляет АГ и снижает эффективность антигипертензивного лечения.

В нескольких исследованиях выявлены факторы неблагоприятного прогноза в отношении ССЗ, характерные для РА. Серопозитивность по ревматоидному фактору, особенно при раннем РА (длительностью менее 1 года), в 1,5-2 раза увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. Высокая клинико-лабораторная активность заболевания также служит признаком неблагоприятного прогноза. Риск сердечно-сосудистой

смертности у больных РА с припухлостью 2 и более суставов составляет 2,07 (95% доверительный интервал — ДИ — 1,30-3,31) по сравнению с пациентами, у которых не наблюдается припухлость в области суставов. Высокий уровень СОЭ ( $\geq 60$  мм/ч, зарегистрированный по меньшей мере трижды) и исходный уровень СРБ  $\geq 5$  мг/л — независимые признаки смерти от ССЗ у больных РА, причем у серопозитивных больных с высоким СРБ относительный риск составляет 7,4 (95% ДИ 1,7-32,2). Внесуставные проявления (ревматоидный васкулит и поражение легких) служат предвестниками сердечно-сосудистой летальности.

Согласно современным европейским и российским рекомендациям для оценки риска фатального сердечно-сосудистого события следует пользоваться моделью SCORE. При определении риска учитываются следующие факторы: пол, возраст, курение, систолическое АД и ОХС. Высоким считают риск фатального события (5% и более) в течение ближайших 10 лет.

Учитывая, что сердечно-сосудистый риск может быть занижен у больных РА, в рекомендациях EULAR (2009) предлагается полученный при использовании SCORE результат (в %) умножить на коэффициент 1,5 при наличии 2 из 3 условий:

- длительность заболевания более 10 лет;
- серопозитивность по ревматоидному фактору или положительный тест на антицитруллиновые антитела;
- наличие внесуставных проявлений.

Предлагается также использовать вариант SCORE с расчетом отношения ОХС/ЛПВП.

Кроме того, для больных РА в дополнение к SCORE возможно расширенное обследование с применением инструментальных методов и последующим уточнением категории риска. Продемонстрировано утолщение комплекса интимамедиа, расцениваемое как субклинический атеросклероз, у больных РА по сравнению с обследованными контрольной группы. Такой подход ограничивает минусы отсутствия унифицированной методологии; кроме того, корреляция степени выраженности каротидного и коронарного атеросклероза весьма умеренная.

ЭхоКГ с оценкой систолической и диастолической функций левого желудочка, а также расчетом индекса массы миокарда левого желудочка — распространенный и ценный метод диагностики. Гипертрофия левого желудочка, его систолическая дисфункция и ремоделирование позволяют оценить риск хронической сердечной недостаточности.

Электронно-лучевая или мультиспиральная компьютерная томография (КТ) позволяют оценить выраженность кальциноза коронарных артерий, что отражает тяжесть атеросклероза. У больных РА кальциноз коронарных артерий наиболее выражен при длительном течении заболевания. К сожалению, при оценке выраженности кальциноза невозможно учесть роль воспаления коронарной артерии и стабильности бляшек: можно предположить, что предсказательная ценность электронно-лучевой или мультиспиральной КТ в отношении острых коронарных

событий у больных РА будет невысокой, хотя этот вопрос требует изучения в проспективных исследованиях. Кроме того, оба метода не всегда доступны в реальной практике.

Нагрузочные тесты (вело- или тредмил-эргометрия) имеют ограниченное применение у больных РА из-за объективной невозможности достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений и ограниченных функциональных возможностей пациентов. Последнее обстоятельство затрудняет интерпретацию результатов холтеровского мониторинга ЭКГ, применяемого для диагностики бессимптомной ишемии миокарда.

Исследования с применением коронарной ангиографии продемонстрировали, что у больных РА чаще, чем в контрольной группе, наблюдается поражение 3 коронарных сосудов. Коронарная ангиография (золотой стандарт диагностики) позволяет обнаружить атеросклеротический стеноз коронарных артерий, но неприменима для оценки состояния микроциркуляторного русла и воспаления артериальной стенки.

## РА-ассоциированный остеопороз

ОП при РА относится к иммунопосредованным вторичным остеопатиям, ассоциированным с хроническим иммунным воспалением. Развитие ОП является одним из наиболее тяжелых осложнений РА, определяющим неблагоприятное течение и прогноз болезни. Частота ОП у больных РА в 2-3 раза выше, чем в популяции.

Снижение костной массы при РА отражает патологическое влияние системного аутоиммунного воспаления на костный метаболизм. Предполагается, что в развитии ОП и суставной деструкции при РА лежат единые патогенетические механизмы, обусловленные цитокинзависимой активацией остеокластогенеза, которая приводит к повышению костной резорбции. Иммунопатологические процессы при РА сопровождаются активацией Т-лимфоцитов и нарушением баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкины — ИЛ 1, 6, 8, фактор некроза опухоли  $\alpha$  — ФНО $\alpha$  и др.) приводит к дисбалансу в системе трансмембранных рецепторов и их лигандов RANKL/RANK/OPG, обеспечивающих процессы межклеточного взаимодействия. Как известно, RANKL (receptor activation of NF- $\kappa$ B ligand) является мощным индуктором остеокластогенеза. При РА этот цитокин способен продуцировать активированные Т-лимфоциты и синовиальные фибробласты. RANKL присутствует на поверхности клеток, выделенных из паннуса больных РА. Интересен тот факт, что в нормальной синовиальной оболочке экспрессии RANKL не обнаруживается. По данным S. Kotake и соавт., концентрация растворимой формы RANKL в синовиальной жидкости достоверно выше у больных РА, чем у пациентов, страдающих остеопорозом, подагрой, а также здоровых доноров. Взаимодействие RANKL с RANK-рецептором стимулирует созревание и дифференцировку остеокластов, приводит к повышению их функциональной активности и угнетению апоптоза. Под влиянием RANKL в остеокласты также трансформируются синовиальные макрофаги. Противовесом для RANKL служит остеопротегерин

(OPG) – «ложный» растворимый рецептор, который блокирует связывание RANKL с RANK и таким образом ингибирует остеокластогенез. Однако у больных РА уровень OPG в крови понижен. Соотношение RANKL/OPG является главной детерминантой развития костно-деструктивных изменений в суставах.

Таким образом, патологическая активация Т-лимфоцитов при РА приводит к дисбалансу в системе иммунных медиаторов, гиперэкспрессии RANKL в различных клетках и снижению продукции OPG. Данные нарушения способствуют активации остеокластогенеза, что стимулирует костную резорбцию и приводит к развитию ОП и костных эрозий.

С учетом патогенетической общности между деструкцией суставов при РА и системным снижением костной массы активно разрабатывается новый класс лекарственных средств, способных влиять на развитие как ОП, так и РА. К таким препаратам относятся рекомбинантный OPG, анти-RANKL антитела, синтетический ингибитор катепсина К. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность OPG в предотвращении потери костной ткани и деструктивных изменений в суставах, особенно на ранних стадиях болезни. Обсуждается возможность комбинированной терапии РА препаратами OPG и анти-ФНО.

Потери костной массы при РА могут носить как локальный (периартикулярный), так и системный (генерализованный) характер. Периартикулярный ОП является одним из ранних, «доэрозивных» рентгенологических признаков РА и рассматривается в качестве предвестника суставной деструкции. В многоцентровых исследованиях установлено, что выраженность деструктивных изменений в суставах кистей и стоп при рентгенографическом исследовании достоверно коррелирует с низкой МПК в поясничной области и бедре вне зависимости от пола больных. При этом признаком прогрессирования суставной деструкции служит повышение содержания в сыворотке крови и моче биохимических маркеров костной резорбции – пиридинолина, дезоксипиридинолина, N- и C-концевых телопептидов коллагена I типа. Полученные данные подтверждают взаимосвязь между костной резорбцией, эрозивным процессом в суставах и генерализованным ОП.

Развитие ОП при РА определяется множеством общих и специфических, ассоциированных с заболеванием и лечением факторов риска. Несмотря на многочисленные исследования, вклад каждого из них в процесс снижения костной массы оценить сложно вследствие их тесного взаимодействия. Среди общих факторов наиболее значимые – пожилой возраст, менопаузальный статус, низкая масса тела, а также низкая физическая активность, которая у больных РА коррелирует с тяжестью функциональных нарушений. Из специфических факторов наибольшее значение имеют активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений, длительность болезни и прием ГК. В настоящее время МПК рассматривают как маркер активности и тяжести заболевания. Установлено, что показатели МПК имеют обратную корреляционную зависимость с уровнем СРБ, СОЭ, DAS 28, рентгенологической стадией.

Критерии отбора больных РА с высоким риском ОП:

- женщины >50 лет, мужчины >60 лет;
- СОЭ >20 мм/ч или уровень СРБ >20 мг/л;
- функциональный статус: по классификации Штейнброекера >3 или HAQ >1,25;
- масса тела <60 кг;
- прием ГК.

Наличие хотя бы 3 из 5 критериев позволяет предположить у больного ОП и направить его на денситометрию.

У пациентов с РА независимо от возраста существует повышенный риск падений, что увеличивает у них вероятность переломов. К факторам риска падений у больных РА относятся следующие:

- функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата, обусловленная поражением суставов и периартикулярных тканей;
- снижение физической активности больных;
- амио- и гипотрофия мышц;
- нарушение сна вследствие хронического болевого синдрома.

Таким образом, РА-ассоциированный ОП является мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, своевременная диагностика и адекватная терапия которого позволят не только избежать таких серьезных осложнений, как спонтанные переломы, но и модифицировать течение болезни, улучшить качество жизни и прогноз у больных.

### Современные принципы фармакотерапии РА

1. Ранняя агрессивная терапия в дебюте болезни. Химические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) необходимо назначать не позднее 3 мес от начала РА с быстрой эскалацией дозы для достижения оптимального эффекта (DAS <2,4) и последующей заменой препарата в течение 2-4 мес при его неэффективности.

2. Выбор БПВП при РА определяется активностью заболевания, стадией, наличием системных проявлений и осложнений. Следует также учитывать индивидуальные особенности пациента (возраст, гинекологический статус и др.), наличие сопутствующей патологии и терапии, приверженность пациента лечению.

3. К БПВП первой линии отнесены метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин (табл. 1). Доказана их эффективность в предотвращении деструктивных изменений суставов (уровень доказательности А). Препараты второй линии (азатиоприн, пеницилламин, препараты золота и др.) применяются редко в связи с высокой токсичностью и отсутствием достоверных данных по влиянию их на прогрессирование заболевания.

4. Комбинированная терапия БПВП используется при агрессивном течении РА и/или недостаточном эффекте монотерапии базисными препаратами.

В качестве одного из компонентов комбинированной терапии предпочтителен метотрексат.

5. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) следует назначать только в сочетании с активной базисной терапией.

6. Не рекомендуется одновременное назначение 2 и более НПВП.

7. При назначении НПВП необходимо учитывать возможные гастроинтестинальные, кардиоваскулярные и почечные осложнения.

8. Больным с факторами риска гастропатий или наличием патологии органов желудочно-кишечного тракта в анамнезе необходимы эндоскопическое обследование до начала лечения НПВП и через 3-6 мес, а также проведение профилактической противоязвенной терапии.

9. Показанием к назначению ГК являются:

- недостаточная эффективность или противопоказания к назначению НПВП и БПВП;
- РА с высокой активностью и тяжелыми системными проявлениями (васкулит, висцерит, серозит и т. д.);
- необходимость локального (интра- или периартикулярного) введения ГК.

### Высокотехнологичные методы лечения больных РА

В настоящее время на основе генно-инженерных биотехнологий созданы препараты, обозначаемые термином «биологические модификаторы иммунного ответа», которые представляют собой специфические моноклональные антитела к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток, цитокинам и их рецепторам. Использование биологических агентов позволяет максимально избирательно воздействовать на отдельные звенья иммунопатогенеза РА (табл. 2). Использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) способно существенно улучшить состояние больных РА, резистентных к лечению стандартными БПВП, а также ГК.

### Особенности ведения больных РА с кардиоваскулярными заболеваниями и ОП

Лечение стенокардии у больных РА должно включать не только антиангинальные средства, но и препараты, улучшающие прогноз (статины, ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (рамиприл, периндоприл),

β-адреноблокаторы (в случае перенесенного инфаркта миокарда).

Статины назначают пациентам с дислипидемией и/или документированным субклиническим атеросклерозом; есть данные об их противовоспалительном эффекте у больных РА. ИАПФ, по данным нескольких небольших исследований, улучшают функцию эндотелия у больных РА.

У пациентов без клинических проявлений ИБС необходимы коррекция традиционных факторов риска и контроль активности заболевания с помощью БПВП. При наличии АГ назначают антигипертензивное лечение с учетом возможных лекарственных взаимодействий с НПВП и особенностей суточного ритма АД у конкретного пациента по данным суточного мониторирования.

Использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных РА с высоким риском кардиоваскулярных осложнений возможно только в случае крайней необходимости в минимальных дозах и коротким курсом. Следует учитывать, что неселективные НПВП (ибупрофен, диклофенак), а также парацетамол снижают эффективность аспирина, применяемого в низких дозах для профилактики ССЗ.

Фармакотерапия ОП при РА тесно связана с ранним подавлением активности заболевания и коррекцией возможного отрицательного влияния ГК на костную ткань. С учетом патогенетической взаимосвязи процессов синтеза провоспалительных цитокинов и костной резорбции предположено, что контролируя активность заболевания, можно предотвратить системные костные потери.

Особый интерес в этом плане представляет использование ГИБП, в частности антител к ФНОα. Установлено, что своевременное назначение данной группы препаратов способно привести к уменьшению активности воспалительного процесса и предотвратить развитие деструктивных изменений в суставах. По данным проспективного клинического наблюдения, терапия больных РА инфликсимабом в течение 12 мес приводит к достоверному повышению МПК в шейке бедра и позвоночнике, что сопровождается снижением уровня биохимических маркеров костной резорбции и нарастанием уровня остеокальцина в крови. Получены экспериментальные данные, указывающие на то, что антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, кальцитонин) также могут влиять на прогрессирование РА.

В частности, бисфосфонаты способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и развитие костных эрозий при РА. Однако использование антирезорбтивных средств в качестве базисной или противовоспалительной терапии требует дальнейшего изучения.

Всем пациентам с РА, особенно получающим системные ГК, в качестве профилактики ОП обязательно назначение препаратов кальция (1500 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут). Антиостеопоротическая терапия рекомендуется после проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при значениях Т-критерия -1,5 SD и менее. Препаратами первой линии являются бисфосфонаты (алендронат – 70 мг 1 р/нед, ибандронат – 150 мг 1 р/мес; возможно также использование альфакальцидола (0,5-1 мкг/сут).

Таким образом, РА представляет собой гетерогенное заболевание, ассоциированное с высоким риском кардиоваскулярных и остеопоротических осложнений, что требует определения новых подходов к профилактике и лечению, а также тщательной идентификации факторов риска и их коррекции.

Список литературы находится в редакции.

Врач, 2009, № 11.

Препарат	Схемы назначения
Метотрексат	Начальная доза – 7,5-10 мг/нед (дробный 3-разовый прием с 12-часовым интервалом) 1 р/нед перорально или парентерально. Максимальная доза – 20-25 мг/нед
Лефлуномид (Арава)	По 100 мг/сут в первые 3 дня, затем – по 20 мг/сут. При развитии побочных эффектов возможно снижение дозы препарата до 10 мг/сут
Сульфасалазин	1-я неделя – 0,5 г/сут (1 табл.), 2-я неделя – 1,0 г/сут, 3-я неделя – 1,5 г/сут, 4-я неделя – 2,0 г/сут. Средняя доза – 2-3 г/сут перорально в 2 приема после еды

Препарат	Схемы назначения
Ингибиторы ФНОα	
Инфликсимаб (Ремикейд)	Первое введение – по 3 мг/кг внутривенно капельно на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 р/сут; затем в той же дозе через 2 и 6 нед; далее – каждые 8 нед
Адалимуаб (Хумира)	40 мг подкожно каждые 2 нед
Блокаторы CD20-рецепторов В-лимфоцитов	
Ритуксимаб (Мабтера)	Две внутривенные инфузии по 1000 мг с интервалом 2 нед между инфузиями (1-й и 15-й день). Для профилактики аллергических инфузионных реакций необходимо введение 100 мг метилпреднизолона за 30 мин до инфузии ритуксимаба. Проведение повторных курсов – через 6 мес
Ингибиторы рецепторов ИЛ-6	
Тоцилизумаб (Актемра)	Внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг разводится до 100 мл стерильным 0,9% раствором натрия хлорида; одна инфузия каждые 4 нед
Блокаторы стимуляции Т-лимфоцитов	
Абатацепт	Внутривенные инфузии препарата в дозе 10 мг/кг (500 мг при массе тела пациента <60 кг; 750 мг при массе тела 60-100 кг и 1000 мг при массе тела >100 кг), затем через 2 и 4 нед, ежемесячно