

О.Б. Яременко, д.м.н., профессор, А.М. Микитенко, к.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Коморбидные состояния при ревматоидном артрите

Коморбидность – сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них (Valderas J.M., 2011).

Термин «коморбидность» (comorbidity) был впервые предложен Feinstein в 1970 г. для отражения существования «любых клинических сущностей, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента» (Feinstein A.R., 1970).

Технический прогресс, совершенствование медицинской помощи, увеличение продолжительности жизни привели к неуклонному росту количества больных со множественными заболеваниями. Распространенность сочетанной патологии среди населения увеличивается с возрастом, преобладая у лиц пожилого возраста, и, по прогнозам зарубежных ученых, резко возрастет в ближайшие годы (Uijen A.A., 2008; Britt H.C., 2008).

Проблема коморбидных состояний у пациентов с ревматоидным артритом (РА) является актуальной для современной практической ревматологии, поскольку влияние сопутствующих заболеваний на течение и результаты лечения РА остается малоизученным. Нерешенными являются 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., 2006). Наиболее частыми коморбидными состояниями у больных РА являются артериальная гипертензия (АГ), депрессия, язвенная болезнь (ЯБ) и патология органов дыхания. В то же время, по данным других исследователей, чаще встречаются хронические заболевания дыхательной системы, сахарный диабет (СД), поражение периферических сосудов и инфаркт миокарда, реже – цереброваскулярная патология и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (Radner H., 2010).

Сопутствующая патология, по данным литературы, 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 у пациентов с РА ассоциируется с высокой активностью РА и является прогностическим фактором низкой эффективности БТ (Turesson C., 2004).

Результаты многочисленных научных наблюдений свидетельствуют о том, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки при РА встречается 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 отмечается преобладание атерогенного профиля липидного спектра в виде сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в сочетании с гипертриглицеридемией (van de Stadt L.A., 2012). Тяжесть дислипидемий и структурные изменения сосудистой стенки у пациентов с РА ассоциируются с продолжительностью и активностью воспаления (Avina-Zubieta J.A., 2012; Галютина Е.Ю., 2007), а также с дисфункцией эндотелия (Gonzalez-Gay M.A., 2012).

Представленные данные свидетельствуют о возможных причинно-следственных связях между активностью воспаления и ускоренным прогрессированием атеросклероза (Попкова Т.В., 2010; Peters M.J., 2009). Согласно результатам эпидемиологических исследований РА признан независимым предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) в общей популяции (Wolfé F., 2003; Kitas G.D., 2003; Насонов Е.Л., 2005). Нетипичное течение стабильной ИБС и высокую частоту фатальных исходов у страдающих РА после острого коронарного синдрома подтвердили и К.В. Douglas и соавт. (Douglas K.M., 2006).

АГ, по наблюдениям русских ученых (Мясоедова Е.Е., 2012), является одним из наиболее распространенных факторов риска в популяции больных РА и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых причин (Panoulas V.F., 2008; Gonzalez A., 2008; Serelis J., 2011; Попкова Т.В., 2010). По данным проведенного американскими учеными (Tomasson G., 2010; Liang K.P., 2009) исследования,

влияние воспаления и аутоиммунных нарушений на развитие АГ наиболее четко прослеживается у пациентов с ранним РА, у которых серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), нарастающий титр РФ, большее число припухших суставов (из 28), более высокие значения DAS 28 и HAQ-DI являются достоверными предикторами АГ.

Частой патологией, сопутствующей РА, является эндокринная, преимущественно тиреоидная. Интерес к сочетанию РА с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) объясняется высокой частотой ассоциации этих расстройств (Валева Ф.В., 2011). В литературе имеются данные о влиянии патологии ЩЖ на течение и клинические проявления РА (Стайкова Н., 2007). Существуют теоретические предпосылки для наличия тесной взаимосвязи между иммунными нарушениями при РА и аутоиммунной патологией ЩЖ. Изучение распространенности патологии ЩЖ больных РА является актуальным для украинского населения, учитывая резкое возрастание поражения железы после Чернобыльской катастрофы и наличие эндемических регионов в западной части страны.

Для оценки влияния коморбидности на результаты лечения РА нами обследовано 402 пациента (84,1% женщин) в среднем возрасте $49,6 \pm 0,58$ года, со средней продолжительностью болезни $52,3 \pm 3,15$ мес на базе городского ревматологического центра и ревматологических отделений Александровской клинической больницы. Ранний РА (до 2 лет) наблюдался у 50,0% больных, 63,2% пациентов были серопозитивными по РФ, 75,2% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП).

Согласно данным проведенного нами исследования сопутствующая патология наблюдалась у 58,7% больных РА, 25% пациентов имели одновременно несколько коморбидных состояний. Среди сопутствующих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь (ГБ) (83,1% в структуре сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний), патология ЩЖ (63,4% в структуре



О.Б. Яременко

эндокринных заболеваний), СД (29,3%), остеоартроз (ОА) (66,7% в структуре сопутствующих ревматологических заболеваний), хронический пиелонефрит (61,9%), ЯБ желудочно-кишечного тракта (24,4%), патология печени (24,4%) (табл. 1 и 2).

Клинико-демографическая характеристика больных в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы, пациенты с коморбидными состояниями были старше по возрасту, среди них было несколько больше женщин, однако по всем клиническим, лабораторным и рентгенологическим характеристикам РА на момент начала исследования существенных различий между группами не было.

Нами оценена эффективность БТ в зависимости от наличия коморбидных состояний.

Через 2 года наблюдения у больных с сопутствующей патологией клинический ответ на лечение был достоверно меньшим по сравнению с испытуемыми без сопутствующей патологии: Δ DAS28 (изменения за два года

Таблица 1. Частота коморбидных состояний у больных РА

Патология	Частота коморбидных состояний у больных РА, %
сердечно-сосудистой системы	27,1
желудочно-кишечного тракта	20,6
эндокринной системы	18,8
ревматологическая	13,8
мочевыделительной системы	9,6
дыхательной системы	1,8
Другая патология	8,3

Таблица 2. 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	ГБ (49)	83,1
	ИБС (6)	10,2
	Вегетососудистая дистония (3)	5,1
	Хроническая ревматическая болезнь сердца (1)	1,6
Пищеварительной системы	ЯБ (11)	24,4
	Патология печени (11)	24,4
	Неязвенная гастродуоденальная патология (10)	22,2
	Патология желчевыводящих путей (10)	22,2
Эндокринной системы	Панкреатит (1)	6,8
	Патология ЩЖ (26)	63,4
	СД (12)	29,3
	Ожирение (3)	7,3
Ревматологическая	ОА (20)	66,7
	Псориаз и псориаартритический артрит (4)	13,3
	Гиперурикемия и подагра (3)	10
	Геморрагический васкулит (1)	3,33
	Септический артрит (1)	3,33
	Болезнь Бехтерева (1)	3,33
Мочевыводящих путей	Хронический пиелонефрит (13)	61,9
	Хронический гломерулонефрит (4)	19
	Мочекаменная болезнь (3)	14,3
	Цистит (1)	4,8

Таблиця 3. Клинико-демографічна характеристика больових РА з наявністю та відсутністю коморбідної патології (дані на момент початку дослідження)

Показатели	Групи больових РА	
	С коморбідними станами (n=236)	Без коморбідних станів (n=166)
Жінки, %	87,7	80,7
Чоловіки, %	12,3	19,3
Вік, літ (M±m)	53,1±0,70*	49,3±0,95
Тривалість РА, міс (M±m)	55,1±4,30	47,6±4,52
Серопозитивні по РФ, %	63,1	61,4
Серопозитивні по анти-ЦЦП, %	76,2	74,1
DAS28 (M±m)	6,15±0,07	6,24±0,09
Наявність системних проявів, %	39,8	40,9
БТ призначена вперше, %	59,3	52,4
Глюкокортикоїди перорально, %	58,1	66,9
Середня початкова доза глюкокортикоїдів (в пересчеті на преднізолон), мг/сут (M±m)	14,4±0,63	16,1±0,66
Загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа – ван дер Хейде, бали	41,7±2,02	38,4±2,35

* Достовірне відміння між групами (p<0,01); DAS28 – шкала активності РА.

показателя шкали активності хвороби) складала 2,12±0,13 бала порівняно з 2,63±0,17 бала відповідно (p<0,05). В той же час відзначалась лише тенденція до більш вираженого рентгенологічного прогресування при наявності коморбідних станів: приріст загального рентгенологічного рахунок за шкалою Шарпа – ван дер Хейде склав 10,2±1,20 бала у больових з наявністю супутньої патології та 7,13±1,39 бала – при її відсутності (p>0,05).

Проведено також аналіз переносимості БТ в залежності від наявності коморбідних станів.

Як продемонстровано на рисунку 1, частота розвитку побічних ефектів була суттєво вище у пацієнтів з супутніми захворюваннями, хоча по кількості больових з ускладненнями, що потребують скасування БТ, групи з наявністю та відсутністю коморбідних станів достовірно не відрізнялись.

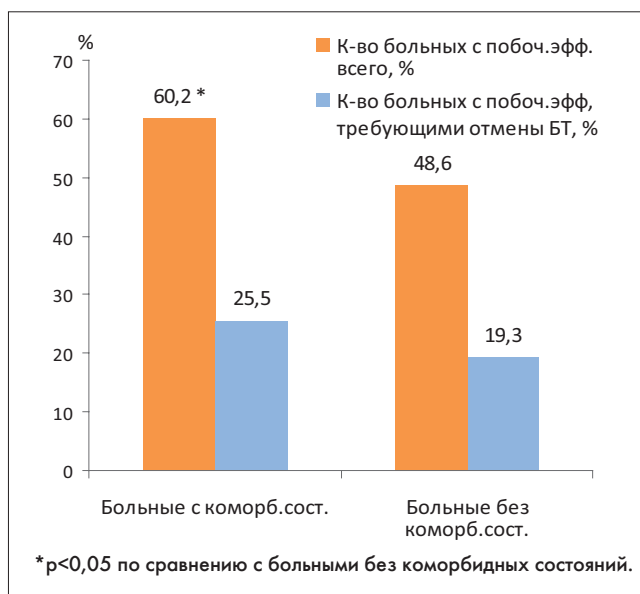


Рис. 1. Переносимість БТ в залежності від наявності коморбідних станів

Спектр побічних ефектів, що потребують скасування БТ, у пацієнтів з і без супутньої патології представлено на рисунку 2. Достовірні відміння між групами відзначались щодо ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. Так, диспептичний синдром (тошнота, порушення апетиту, блювання, діарея) та підвищення рівня трансаминаз виникали майже в два рази

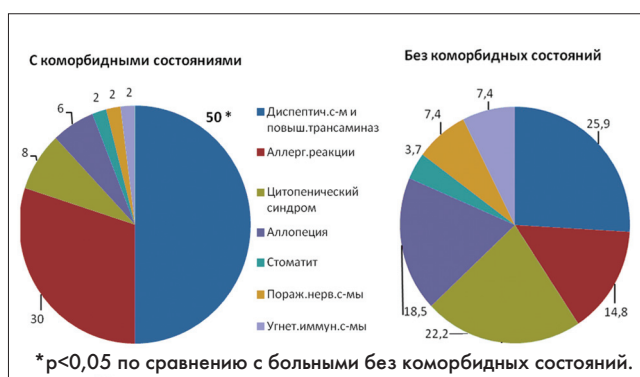


Рис. 2. Спектр побічних ефектів, що потребують скасування БТ, у больових з наявністю та відсутністю супутньої патології (%)

частіше при наявності супутніх захворювань. Також у больових з коморбідними станами відзначалась тенденція до більш високої частоти алергічних реакцій, що може бути обумовлено поліпрагмацією.

Нами проаналізовано частоту розвитку серйозних (потребує скасування базисного лікування) побічних ефектів в залежності від наявності супутньої патології та призначеної БТ (метотрексат (МТ), лефлуномід (ЛФ), сульфасалазин (СС) або комбінована БТ – КБТ). Як видно на рисунку 3, частота розвитку побічних ефектів у пацієнтів з наявністю та відсутністю коморбідних станів не залежала від призначеної БТ. В обох групах відзначалась тенденція до більш частого розвитку серйозних побічних ефектів при застосуванні комбінованої БТ, найбільш рідко ускладнення виникали на фоні лікування лефлуномідом.

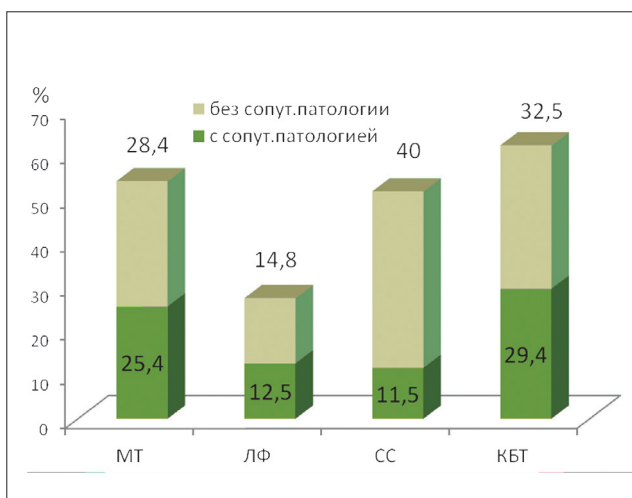


Рис. 3. Частота розвитку серйозних побічних ефектів в залежності від наявності супутньої патології та призначеної БТ

Полученные нами дані збігаються з результатами зарубіжних дослідників: серцево-судинна патологія займає лідируюче місце в структурі коморбідних захворювань при РА (Kitas G.D., 2003; van de Stadt L. A., 2012; Храмова Н.А., 2012). Серед кардіоваскулярної патології переважає гіпертонічна хвороба. По нашим даним, вона зустрічається у 22,5% больових РА і становить 83,1% від всієї серцево-судинної патології. Згідно з дослідженнями інших учених (Мясоедова Е.Е., 2012; Брежнева Е.Б., 2010) АГ також відзначається як одне з найбільш поширених коморбідних станів і зустрічається у 70% пацієнтів з РА. Високу частоту АГ у больових РА автори пояснюють несвоєчасною діагностикою цієї патології у значительного числа досліджуваних.

В структурі причин преждевременної смертності при РА найбільш важливим є захворювання ІБС та її ускладнення (Храмова Н.А., 2012). Частота розвитку ІБС у больових РА, по нашим дослідженням, є меншою (10,2%) порівняно з даними інших учених, що, ймовірно, пов'язано з урахуванням тільки клінічно очевидних її форм, а не активним виявленням ІБС. Так, Н.А. Храмова, Е.В. Трухіна в своїй роботі описують ІБС у 45,9% страждальчих РА. В проведеному дослідженні встановлено високу частоту ендотеліальної

дисфункції з тенденцією до вазоконстрикції. Следователно, автори рекомендують призначати таким пацієнтам с РА антагоністи повільних кальцієвих каналів та бета-блокатори з вазодилатуючим ефектом. Дослідники виділили значимі фактори додаткового ризику ІБС у больових РА, асоціюючись з хронічним запаленням: активність та тривалість РА, ВАШ болю >50 мм, прийом глюкокортикоїдів >12 міс в сумарній дозі >3 г в пересчеті на преднізолон, а також супутня анемія як часте ускладнення РА.

В публікаціях інших дослідників (Мясоедова Е.Е., 2012; Steen K.S.S., 2009) також зустрічаються рекомендації про необхідність проведення скринінгу кардіоваскулярних захворювань у страждальчих РА для своєчасного їх виявлення.

Пацієнти з ревматологічними захворюваннями підвержені підвищеній частоті розвитку аутоімунної патології ШЖ, що пояснюється общністю імунологічних механізмів розвитку цих захворювань. Згідно з отриманими нами результатами захворювання ШЖ відзначались у 12,5% больових РА, що збігається з даними інших дослідників. Так, по дослідженням Ф.В. Валеевой, Т.А. Киселевой (2011), поширеність аутоімунної тиреоїдної патології серед пацієнтів з РА коливається від 4 до 13,5%. Сполучення РА з аутоімунним тиреоїдитом (АИТ), по думці дослідників, характеризується ознаками високої запальної активності (виражений анемічний синдром, високі показники СОЕ, СРБ, РФ, ЦИК). Поэтому для больових РА, як рекомендують автори, необхідним є динамічний контроль функціонального стану тиреоїдного статусу.

Порушення функціонального стану ШЖ у пацієнтів з РА вивчали і болгарські учені (Стайкова Н., 2007). Відзначено достовірне підвищення аутоантител до клітинних компонентів ШЖ та зниження її функції у больових РА, що дало підставу автору публікації рекомендувати всіх больових з РА тестувати на наявність тиреоїдних аутоантител та тиреоїдної дисфункції в цілях їх своєчасного виявлення та адекватного лікування.

Противоположні дані зустрічаються в роботі А.Р. Andonopoulos з соавт. (1996). Опубліковані результати вказують на досить помірну асоціацію між АИТ та РА (АИТ в групі жінок старше 54 літ зустрічався з порівнянимою частотою і поза зв'язку з РА), що, по думці авторів, ставить під сумнів цільовість скринінгу аутоімунних захворювань ШЖ при РА.

По нашим дослідженням, ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту зустрічаються майже в два рази частіше при наявності супутніх захворювань. Худша переносимість БТ у пацієнтів з супутньою гастроентерологічною патологією продемонстрована і в роботі О.Н. Минушкіна (2010).

Таким образом, згідно з проведеним нами статистичним аналізом, супутня патологія зустрічається більш ніж у половини больових РА. Серед коморбідних станів переважають серцево-судинна патологія, зокрема ГБ, а також захворювання шлункової та ендокринної систем.

Наявність супутньої патології у страждальчих РА асоціюється з меншою клінічною ефективністю БТ та тенденцією до більшого рентгенологічного прогресування артриту, в зв'язку з чим дана категорія пацієнтів потребує в ретельному динамічному (кожні 3 міс) контролі перебігу захворювання та своєчасної корекції БТ, призначенні якої вже в дебюті РА найбільш ефективних базисних препаратів або їх комбінацій.

У больових РА з коморбідними станами достовірно більш високою частотою розвиваються побічні ефекти при застосуванні базисних препаратів, зокрема, майже в два рази частіше зустрічаються ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту.

Частота розвитку серйозних побічних ефектів у пацієнтів з наявністю та відсутністю супутніх захворювань суттєво не залежить від призначеної БТ (МТ, ЛФ, СС, КБТ).

Следователно, в клінічній практиці необхідно своєчасно виявляти коморбідні стани у больових РА і при складанні плану лікування та моніторингу враховувати їх наявність, оскільки супутня патологія суттєво погіршує прогноз основного захворювання, впливає на ефективність та переносимість БТ.